



Hematologia Clínica: Análise Integrada de Exames Laboratoriais e Microscopia na Correlação com Doenças Hematológicas

Clinical Hematology: Integrated Analysis of Laboratory Tests and Microscopy in the Correlation with Hematological Diseases

Pablo José Passos Teixeira

Discente do Curso Superior de Enfermagem, FACULDADE ISEIB DE BETIM (FISBE), Betim – MG;

Julia Paula Fernandes da Silva

Biomédica, Centro Universitário Santa Rita, Conselheiro Lafaiete – MG

Marcelo Charles Gonçalves

Enfermeiro, Prefeitura Municipal de Belo Horizonte – MG

Rafael André Ferreira

Biomédico, Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue, Hospital João XXIII (FHEMIG), Belo Horizonte – MG

Joice de Oliveira Silva Souza

Discente do Curso de Biomedicina, Faculdade Estácio de Sá, Rio de Janeiro – RJ

Ricardo Viana Velloso

Doutor em Educação, Universidade São Francisco (USF), São Paulo – SP

Reinaldo Reis Pimentel

Biólogo, Secretaria Municipal de Educação (SEMED), Morrinhos – GO.

Resumo: Este estudo tem como objetivo analisar a integração entre exames laboratoriais automatizados, como o hemograma e os marcadores bioquímicos e imunológicos, as técnicas complementares, a exemplo da citometria de fluxo e de métodos moleculares, e a avaliação morfológica do esfregaço sanguíneo, ressaltando como essa associação contribui para o raciocínio diagnóstico em hematologia clínica. Trata-se de uma revisão narrativa com enfoque analítico e integrativo, que aborda os fundamentos da hematologia, os principais parâmetros do hemograma, a correlação morfo-laboratorial em anemias, leucemias, distúrbios plaquetários e doenças linfoproliferativas. Os resultados evidenciam que a correlação entre índices hematimétricos e achados morfológicos aumenta a acurácia na diferenciação das anemias microcíticas, macrocíticas e hemolíticas, além de auxiliar na estratificação de risco e no monitoramento de doenças onco-hematológicas. Também se destaca a importância da análise morfológica na investigação de plaquetopatias e coagulopatias. Conclui-se que a abordagem integrada entre exames laboratoriais, biomarcadores e microscopia constitui ferramenta indispensável para decisões diagnósticas e terapêuticas seguras, reforçando a necessidade de padronização técnica, atualização profissional contínua e incorporação responsável de novas tecnologias no contexto hematológico.

Palavras-chave: hematologia clínica; hemograma; esfregaço sanguíneo; citometria de fluxo; anemias; leucemias; plaquetopatias.

Abstract: This study aims to analyze the integration between automated laboratory tests, such as the complete blood count and biochemical and immunological markers, complementary techniques, such as flow cytometry and molecular methods, and the morphological evaluation of the peripheral blood smear, highlighting how this association contributes to diagnostic reasoning in clinical hematology. It is a narrative review with an analytical and integrative approach, addressing the fundamentals of hematology, the main parameters of the complete blood count, and the morpho-laboratory correlation in anemias, leukemias, platelet disorders, and lymphoproliferative diseases. The findings show that correlating hematimetric indices with morphological features increases accuracy in differentiating microcytic, macrocytic, and hemolytic anemias, as well as assisting in risk stratification and monitoring of onco-hematological diseases. The importance of morphological analysis in the investigation of platelet disorders and coagulopathies is also emphasized. It is concluded that the integrated approach between laboratory tests, biomarkers, and microscopy is an indispensable tool for safe diagnostic and therapeutic decisions, reinforcing the need for technical standardization, continuous professional training, and responsible incorporation of new technologies into the hematological context.

Keywords: clinical hematology; complete blood count; peripheral blood smear; flow cytometry; anemias; leukemias; platelet disorders.

INTRODUÇÃO

A Hematologia Clínica é um dos pilares das ciências biomédicas, voltada ao estudo dos elementos figurados do sangue, suas alterações e manifestações clínicas. A análise laboratorial fornece dados essenciais ao diagnóstico, prognóstico e acompanhamento, e a integração entre exames e microscopia é fundamental para compreender mecanismos fisiopatológicos (Bain, 2005; Bain, 2012; Ford, 2013). O hemograma, a contagem de reticulócitos e índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM, RDW) caracterizam populações celulares, enquanto os analisadores automatizados ampliam a reprodutibilidade, mas exigem validação morfológica diante de flags instrumentais (Buttarelli; Plebani, 2008; Briggs, 2009; Brown; Wittwer, 2000). O esfregaço periférico, insubstituível, permite confirmar achados, identificar anisocitose, poiquilocitose, hipocromia e inclusões eritrocitárias, cuja interpretação depende da qualidade técnica e da experiência do observador (Adewoyin; Nwogoh, 2014; Lynch, 1990; O'Connor, 1984; Dalal; Brigden, 2002). Achados como esquistócitos em microangiopatias, corpúsculos de Pappenheimer em pós-esplenectomia e pontilhado basofílico na intoxicação por chumbo possuem grande relevância clínica (Ermens; Otten, 2012; Chan; Chan, 2017; Bain, 2012).

A avaliação conjunta de índices hematimétricos, reticulócitos e morfologia é decisiva na investigação das anemias (Hoffbrand; Moss; Pettit, 2011; Cook, 2005; Perkins, 2006; Wang, 2016). Microcitose com RDW elevado sugere deficiência de ferro, enquanto RDW preservado aponta para talassemia; já macrocitose com alterações nucleares em precursores indica megaloblastose (Das *et al.*, 2005; Harrington; Ward; Kroft, 2008). Alterações como esferócitos e eliptócitos refletem defeitos em proteínas estruturais, reforçando a importância da morfologia para consolidar hipóteses clínicas (Perrotta; Gallagher; Mohandas, 2008; Gallagher, 2004; An; Mohandas, 2008; Risinger; Kalfa, 2020).

Apesar da automação e dos avanços moleculares, o esfregaço sanguíneo mantém papel central na triagem, diagnóstico e monitoramento (Horton *et al.*, 2019; Adewoyin; Nwogoh, 2014; Buttarello; Plebani, 2008; Bain, 2005; Ford, 2013). Métodos inovadores, como microscopia de força atômica e aprendizado de máquina, ampliam o alcance diagnóstico, mas atuam como apoio à avaliação clínica e à validação morfológica (Alsalhi *et al.*, 2018; Alexandrova *et al.*, 2017; Alexandrova *et al.*, 2018; Antonio *et al.*, 2012; Bremell; Evans; Prestidge, 2006; Alzubaidi *et al.*, 2020). Assim, a integração entre exames laboratoriais e microscopia sustenta o raciocínio diagnóstico e o manejo das anemias.

INTEGRAÇÃO ENTRE EXAMES LABORATORIAIS, MICROSCOPIA E PROCESSOS FISIOLÓGICOS DOS ELEMENTOS FIGURADOS DO SANGUE E SUAS CORRELAÇÕES NAS ANEMIAS, LEUCEMIAS E DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

A Hematologia Clínica é um dos pilares das ciências biomédicas, dedicada ao estudo dos elementos figurados do sangue e suas alterações fisiopatológicas. A análise do sangue é fundamental para o diagnóstico, o prognóstico e o acompanhamento terapêutico, sendo a integração entre exames laboratoriais, técnicas de microscopia e compreensão da fisiologia celular indispensável para a prática clínica segura e eficiente (Bain, 2005; Bain, 2012; Ford, 2013).

O hemograma representa o exame central da rotina hematológica, fornecendo informações quantitativas sobre eritrócitos, leucócitos e plaquetas, além de índices hematimétricos como VCM, HCM, CHCM e RDW. Apesar dos avanços da automação, que trouxeram maior padronização e reprodutibilidade, a validação humana e o exame morfológico continuam essenciais, especialmente diante de resultados discrepantes ou de interferências técnicas, como aglutinação a frio ou distorções do VCM em casos de hiperglicemia (Buttarello; Plebani, 2008; Horton *et al.*, 2019; Jones, 2009; Strobel; Panke; Bills, 1993; Van Duijnhoven; Treskes, 1996).

A microscopia óptica mantém papel insubstituível na avaliação hematológica, permitindo identificar alterações como anisocitose, poiquilocitose e inclusões eritrocitárias. Para isso, exige preparo adequado das lâminas e a experiência do observador (Adewoyin; Nwogoh, 2014; Dalal; Brigden, 2002). Achados como esquistócitos, corpúsculos de Pappenheimer ou pontilhado basofílico possuem relevância imediata em diagnósticos diferenciais (Ermens; Otten, 2012; Chan; Chan, 2017). A integração entre índices hematimétricos e análise morfológica possibilita diferenciar anemias microcíticas, macrocíticas e normocíticas. Por exemplo, a microcitose com RDW elevado sugere deficiência de ferro, enquanto a microcitose com RDW normal é compatível com talassemia menor (Das *et al.*, 2005; Harrington; Ward; Kroft, 2008). Já a presença de esferócitos ou eliptócitos está associada a distúrbios hereditários de membrana (Perrotta; Gallagher; Mohandas, 2008; Risinger; Kalfa, 2020).

No estudo dos eritrócitos, destaca-se sua função de transporte de gases, mediada pela hemoglobina. Alterações na membrana ou na síntese do heme podem gerar quadros de anemias hemolíticas ou sideroblásticas (Higgins; Mahadevan, 2010; Andolfo *et al.*, 2016; Harigae; Furuyama, 2010). A regulação da eritropoese depende de mecanismos como eritropoietina, hepcidina e eritroferrona, que modulam a produção de hemácias e o metabolismo do ferro (Chiabrando; Mercurio; Tolosano, 2014; Kobayashi *et al.*, 2017; Kautz *et al.*, 2015).

Os leucócitos desempenham papel central na defesa imunológica. Os neutrófilos, por exemplo, representam a primeira linha de defesa contra infecções bacterianas (Borregard; Cowland, 1997; Jagels; Hugly, 1994). Alterações morfológicas como bastonetes de Auer são características das leucemias agudas, cujo diagnóstico exige imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular (Buttarello *et al.*, 1995; Jiang *et al.*, 2019; D'Onofrio *et al.*, 1992). Já as plaquetas são essenciais na homeostasia primária, formando o tampão plaquetário sob regulação da trombopoietina, e alterações quantitativas ou funcionais podem resultar em sangramentos ou trombozes (Kaushansky, 1997; Cazzola, 2008; Jacobs *et al.*, 1990).

A hematopoese, realizada na medula óssea, envolve a diferenciação de células-tronco hematopoéticas sob ação de fatores estromais e citocinas, garantindo a produção e renovação das células sanguíneas (Orlic; Bodine, 1994; Graham; Wright, 1997; Mayani; Guibert; Janowska-Wieczorek, 1992). Esse processo dinâmico explica a diversidade celular encontrada no sangue periférico, reforçando a importância da análise integrada entre exames laboratoriais automatizados, bioquímicos e microscópicos.

Nesse cenário, destaca-se o estudo das anemias, grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por padrões laboratoriais e morfológicos específicos. A anemia ferropriva apresenta VCM baixo, HCM/CHCM reduzidos, RDW aumentado, microcitose e hipocromia, além de ferritina baixa e transferrina aumentada. Diferencia-se das talassemias pelo RDW preservado e Hb A₂ elevada (Weatherall; Clegg, 2001; Wild; Bain, 2004, 2006; Taher; Musallam; Cappellini, 2021), sendo necessário protocolo específico em gestantes e neonatos (Kiani *et al.*, 2022; Gan *et al.*, 2023; Satthakarn *et al.*, 2023). Já a anemia megaloblástica apresenta VCM alto, macro-ovalócitos e neutrófilos hipersegmentados, associados à deficiência de vitamina B₁₂ ou folato (Theml; Diem; Haferlach, 2002; Bain *et al.*, 2000). As hemolíticas, por sua vez, mostram reticulocitose, bilirrubina indireta elevada, LDH aumentado e haptoglobina baixa, com presença de esferócitos, esquistócitos ou drepanócitos (Steinberg *et al.*, 2001; Kohne, 2011).

As leucemias agudas (LAM e LLA) apresentam blastos circulantes e citopenias, sendo classificadas pela FAB e pela OMS. O diagnóstico envolve achados como bastonetes de Auer, linfoblastos e marcadores imunofenotípicos (CD34, MPO, TdT, CD19/CD79a, CD3), associados a mutações como BCR-ABL1, PML-RARA e NPM1 (Bennett *et al.*, 1985; Béné *et al.*, 1995; Arber *et al.*, 2016; Swerdlow *et al.*, 2016). Nas leucemias crônicas, a LMC apresenta leucocitose, basofilia e mutação BCR-ABL1, enquanto a LLC manifesta linfocitose com imunofenótipo CD5/CD19/CD23 (Schoch *et al.*, 2002; Mufti *et al.*, 1996).

Os distúrbios plaquetários também dependem da correlação entre contagem, morfologia e testes de coagulação, como PT, aPTT, fibrinogênio e dímero-D. Já as doenças linfoproliferativas exigem integração entre morfologia, imunofenotipagem e genética para adequada classificação (Haferlach, 2007; Löffler; Haferlach, 2010; Swerdlow *et al.*, 2016).

Estima-se que cerca de 70% das decisões médicas sejam embasadas na medicina laboratorial (Horton *et al.*, 2019). Ainda que novas metodologias, como microscopia de força atômica, telehematologia e inteligência artificial aplicada à análise de esfregaços, estejam em expansão (Alsalhi *et al.*, 2018; Alexandrova *et al.*, 2017; Alzubaidi *et al.*, 2020), a integração entre tecnologia, fisiologia e morfologia permanece fundamental para diagnósticos confiáveis e condutas terapêuticas seguras em hematologia (WHO, 1968; CDC, 1989; Fairbanks *et al.*, 1996; Beutler; Waalen, 2006; Munoz *et al.*, 2018; Goodnough *et al.*, 2011).

ACHADOS LABORATORIAIS E MICROSCÓPICOS NO DIAGNÓSTICO DAS PRINCIPAIS PATOLOGIAS HEMATOLÓGICAS

A integração entre exames laboratoriais e microscopia é fundamental para o diagnóstico em hematologia. O hemograma, a imunofenotipagem, os estudos genéticos e moleculares fornecem dados quantitativos e complexos, enquanto a microscopia permite observar alterações morfológicas. Essa correlação atende às classificações recentes da OMS, que exigem análise integrada para maior acurácia (WHO, 2008; Swerdlow *et al.*, 2016; Arber *et al.*, 2016). A padronização e validação de técnicas reduzem variabilidade interlaboratorial, garantindo confiabilidade (Jennings; Foon, 1997; Orfao *et al.*, 1999; Rothe *et al.*, 1996; Davis *et al.*, 1997; Owens *et al.*, 2000).

O analista especialista em hematologia atua tanto na execução técnica e análise inicial, quanto na integração dos achados morfológicos, imunológicos e genéticos, e orientação da conduta clínica. Essa abordagem melhora o diagnóstico de leucemias e doenças linfoproliferativas, além da estratificação de risco e prognóstico (Ludwig; Haferlach; Schoch, 2003; Béné *et al.*, 2011; Bennett *et al.*, 1985; 1991; Béné *et al.*, 1995; Matutes *et al.*, 2011; Gerr *et al.*, 2010).

A automação e a inteligência artificial permitem pré-classificação celular e triagem automatizada, apoiando a classificação de neoplasias e o monitoramento da doença residual mínima (Béné *et al.*, 2011; Ratei *et al.*, 2009). Softwares de análise de imagens favorecem a morfometria, a telehematologia e laudos mais integrados (Jennings; Foon, 1997; Orfao *et al.*, 1999).

As perspectivas incluem maior uso de tecnologias ômicas, como genômica e sequenciamento de nova geração, aliadas à imunofenotipagem e morfologia, promovendo medicina de precisão (Arber *et al.*, 2016; Swerdlow *et al.*, 2016). A padronização internacional e bancos de dados globais fortalecem a comparabilidade entre laboratórios, garantindo resultados mais consistentes e aplicáveis (Leucocyte Typing VII, 2002; Béné *et al.*, 2011).

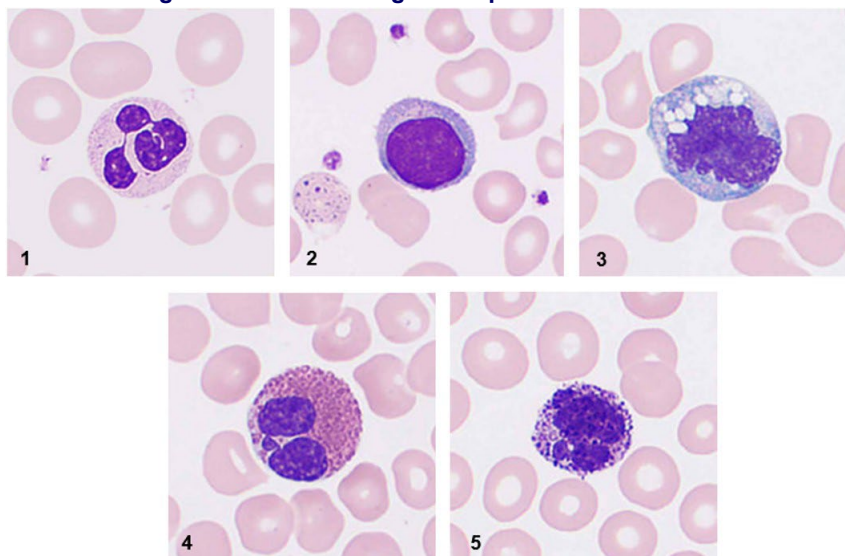
No sangue periférico podem ser observados diferentes tipos de leucócitos, cada um apresentando características morfológicas específicas (Figura 1). O neutrófilo (1), com dimensões entre 10 e 15 μm , pode se apresentar na forma de bastonete — núcleo alongado em bastão ou faixa, cromatina grosseira violeta-rosada e citoplasma róseo com numerosos grânulos pequenos — ou na forma segmentada, caracterizada por núcleo multilobulado dividido em dois a cinco lóbulos e citoplasma rico em grânulos neutros finos e uniformes. Alterações quantitativas dessas células podem indicar desvio à esquerda, com presença de metamielócitos, mielócitos ou promielócitos em condições como infecções agudas, intoxicações, perdas sanguíneas e anemia aplásica, ou desvio à direita, caracterizado por mais de 3% de neutrófilos com cinco ou mais lóbulos nucleares, achado que pode ocorrer em anemias megaloblásticas nutricionais, uso de fármacos antimetabólicos, recuperação inflamatória ou redução da função hematopoiética da medula óssea (Massey, 1992; Mayani; Guibert; Janowska-Wieczorek, 1992; Mindray do Brasil, 2020).

O linfócito (2) varia entre 6 e 15 μm , sendo mais abundante em crianças, e apresenta núcleo denso e arredondado com escassa quantidade de citoplasma. Seu aumento patológico está frequentemente relacionado a infecções virais ou bacterianas, como caxumba e mononucleose infecciosa, além de tuberculose em fase de recuperação e leucemias linfocíticas agudas ou crônicas. Estudos demonstram ainda a variação fisiológica dessas células em populações pediátricas e sua relevância no diagnóstico diferencial de processos infecciosos e neoplásicos (Taylor *et al.*, 1997; Heisterkamp *et al.*, 1983; Gulati; Hyun, 1994).

O monócito (3), com 12 a 20 μm de diâmetro, apresenta morfologia arredondada, oval ou irregular, núcleo em formato de rim, ferradura ou montanha, cromatina frouxa violeta-avermelhada e citoplasma cinza-azulado ou cinza-avermelhado, translúcido, por vezes vacuolado e contendo grânulos finos. A monocitose é observada em casos de endocardite infecciosa subaguda, malária, leishmaniose visceral (Kala-azar), fases de recuperação de infecções agudas e em doenças hematológicas, como agranulocitose em recuperação, leucemia monocítica e síndromes mielodisplásicas (Heimpel, 2004; Verstovsek *et al.*, 2010).

O eosinófilo (4) mede entre 13 e 15 μm , possui núcleo bilobulado em forma de óculos, cromatina violeta-avermelhada grosseira e citoplasma claro preenchido por grânulos alaranjados grandes, homogêneos e alinhados, ricos em enzimas como peroxidase, fosfolipase D, catalase e fosfatase ácida. Sua elevação é característica de infecções parasitárias e reações alérgicas, estando bem documentada em consensos e estudos epidemiológicos (Munoz *et al.*, 2018; Thomas; Thomas, 2005).

Por fim, o basófilo (5), com dimensões de 10 a 12 μm , apresenta núcleo geralmente encoberto por grânulos grandes e irregulares de tonalidade violeta-escura a preta, distribuídos de forma desigual, cromatina nuclear grosseira violeta-avermelhada e citoplasma levemente corado. A basofilia pode estar associada a alergias específicas, distúrbios mieloproliferativos e leucemia basofílica, sendo um marcador importante em processos hematológicos e imunológicos (Thomas; Thomas, 2002; Van Duijnhoven; Treskes, 1996).

Figura 1 – Células sanguíneas periféricas normais.

Legenda – Leucócitos do sangue periférico: (1) Neutrófilo, (2) Linfócito, (3) Monócito, (4) Eosinófilo, (5) Basófilo.

Fonte: adaptada de Mindray Do Brasil – Comércio E Distribuição De Equipamentos Médicos LTDA. Blood Cell Atlas. Shenzhen: Mindray, 2020. Disponível em: <https://www.mindray.com/content/dam/xpace/en/resources/clinical-paper/blood-cells-atlas.pdf>. Acesso em: 15 set. 2025.

No sangue periférico podem ser observadas diversas alterações morfológicas associadas a condições patológicas (figura 2). O neutrófilo fagocitando fungos ou parasitas (1) evidencia a função primária dessas células, marcadas pela capacidade de deformação e elevada atividade fagocítica (Bain, 2005). Em contextos de sepse grave, queimaduras extensas, neoplasias malignas ou intoxicações agudas, podem ser encontrados neutrófilos com granulações tóxicas (2), caracterizados por vacúolos, grânulos tóxicos, corpúsculos de Döhle e sinais de degeneração, que, isolados ou em conjunto, constituem indicadores importantes para monitoramento e prognóstico clínico (Ford, 2013; Jones, 2009).

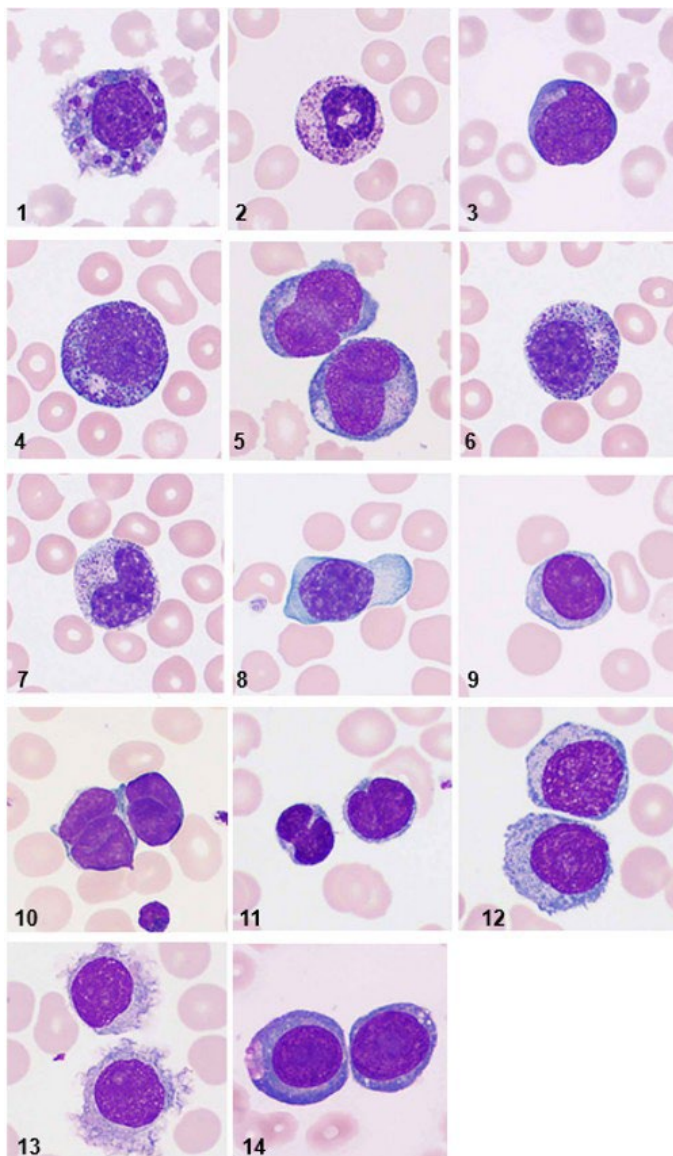
Os blastos (3) apresentam tamanho médio a grande, alta relação núcleo-citoplasma, cromatina delicada, nucléolos evidentes e citoplasma escasso basofílico, representando células imaturas associadas a leucemias (Kaushansky, 2006). Os promielócitos (4), com 12 a 25 μm de diâmetro, possuem núcleo excêntrico levemente indentado, cromatina mais agregada que a dos mieloblastos, nucléolo visível e citoplasma basofílico com grânulos violeta-avermelhados inespecíficos (Geaghan, 1999). Já os promielócitos anormais (5) destacam-se pela presença de bastonetes de Auer longos e espessos, denominados “células em faggot”, característicos da leucemia promielocítica aguda (LPA, AML-M3), frequentemente associada à translocação $t(15;17)(q22;q12)$ e à fusão gênica PML-RAR α (James *et al.*, 2005; Nowell; Hungerford, 1960).

Os neutrófilos mielócitos (6) medem entre 10 e 20 μm , possuem núcleo oval ou semicircular levemente indentado, cromatina condensada e citoplasma azul claro preenchido por grânulos róseos. Os neutrófilos metamielócitos (7), por sua vez, apresentam núcleo em ferradura, cromatina mais agregada e citoplasma claro com grânulos neutros, podendo surgir em síndromes mielodisplásicas, infecções graves e leucemias (Heimpel, 2004; Nebe *et al.*, 2011).

Entre os linfócitos, observam-se os linfócitos reativos (8 e 9), frequentemente associados a infecções virais, protozooses, uso de fármacos ou doenças autoimunes, caracterizados por aumento do volume celular, maior basofilia citoplasmática e alterações nucleares (Elahi; Mashhour, 2020). Alterações neoplásicas incluem as células de Sézary (10), linfócitos T malignos com núcleos convolutos semelhantes a giros cerebrais, e as células de linfoma (11), que exibem tamanhos e formas variáveis, cromatina heterogênea e citoplasma escasso ou vacuolado (Iolascon; Esposito; Rosso, 2012).

Os prolinfócitos (12) são células grandes, com cromatina grosseira e nucléolo evidente, associados a leucemias linfocíticas agudas ou crônicas (Bohlius *et al.*, 2019). As células cabeludas (13), típicas da leucemia de células cabeludas, apresentam citoplasma abundante azul pálido e prolongamentos finos característicos (Orlic; Bodine, 1994). Por fim, os plasmócitos (14), que variam entre 8 e 15 μm , possuem núcleo excêntrico com cromatina em blocos e halo perinuclear; em mieloma múltiplo ou leucemia plasmocítica podem ser encontrados plasmócitos anormais, maiores, irregulares e com nucléolos proeminentes (Geaghan, 1999; Patel *et al.*, 2009).

Figura 2 – Células sanguíneas periféricas anormais.



Legenda – Células sanguíneas periféricas anormais: (1) Neutrófilo fagocitando fungos ou parasitas, (2) Neutrófilo com granulações tóxicas, (3) Blasto, (4) Promielócito, (5) Promielócito anormal, (6) Neutrófilo mielócito, (7) Neutrófilo metamielócito, (8) Linfócito reativo, (9) Linfócito reativo, (10) Célula de Sézary, (11) Célula de linfoma, (12) Prolinfócito, (13) Célula cabeluda, (14) Plasmócito.

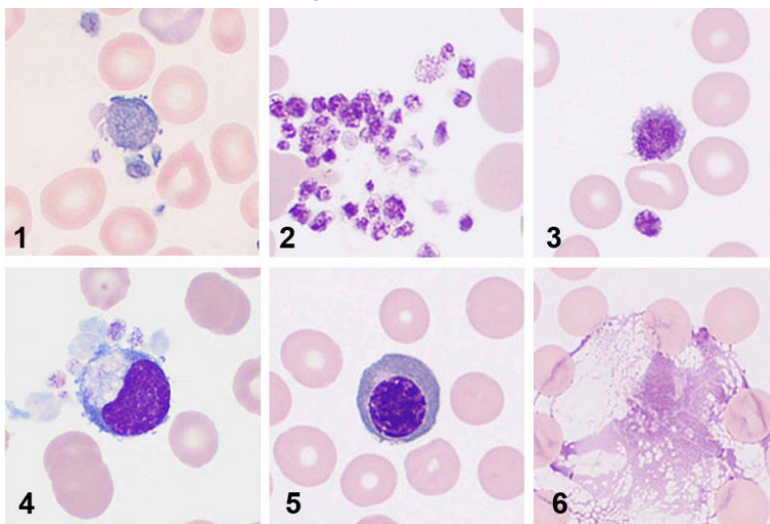
Fonte: adaptada de Mindray Do Brasil – Comércio E Distribuição De Equipamentos Médicos LTDA. Blood Cell Atlas. Shenzhen: Mindray, 2020. Disponível em: <https://www.mindray.com/content/dam/xpace/en/resources/clinical-paper/blood-cells-atlas.pdf>. Acesso em: 15 set. 2025.

Além disso, na figura 3 observa-se a presença de plaquetas e células anormais no esfregaço sanguíneo periférico, representando alterações de grande relevância clínica. Em (1) estão as plaquetas cinzentas (Gray Platelets), caracterizadas pela ausência ou redução dos grânulos alfa, conferindo citoplasma acinzentado, achado típico da Síndrome das Plaquetas Cinzentas (Swerdlow *et al.*, 2008). Em (2) nota-se a agregação plaquetária, definida pelo agrupamento anômalo de plaquetas, que pode induzir pseudotrombocitopenia em análises automatizadas e está frequentemente associada a trombocitemia, neoplasias mieloproliferativas ou coleta inadequada de sangue (Schalk; Scheinpflug; Mohren, 2009).

Já em (3) identificam-se as plaquetas gigantes, com diâmetro superior ao das hemácias (7–20 μm ou mais), associadas a púrpura trombocitopênica imune, síndrome de Bernard-Soulier, trombastenia de Glanzmann e complicações pós-esplenectomia (Scott *et al.*, 2007). Em (4) observa-se o megacariócito, célula de grande porte que normalmente se restringe à medula óssea, mas que pode aparecer no sangue periférico em condições patológicas como leucemia megacarioblástica aguda, síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas (Rowley, 1973; Schoch *et al.*, 2003).

Na posição (5) estão os eritroblastos (ou hemácias nucleadas), estágios imaturos da linhagem eritroide, cujo citoplasma progride do azul intenso ao vermelho pálido até a perda nuclear, podendo estar aumentados em anemias regenerativas e em algumas desordens eritropoiéticas (Richter; Huch; Huch, 1995; Saarinen; Siimes, 1978). Finalmente, em (6) aparecem os smudge cells ou células sombra de Gumprecht, restos celulares de linfócitos fragilizados durante a preparação do esfregaço, classicamente associados à leucemia linfocítica crônica (Taylor *et al.*, 1997; Strobel; Panke; Bills, 1993).

Figura 3 – Plaquetas e células anormais observadas no esfregaço sanguíneo periférico.



Legenda – Plaquetas e células anormais observadas no esfregaço sanguíneo periférico: (1) Plaquetas cinzentas, (2) Agregação plaquetária, (3) Plaquetas gigantes, (4) Megacariócito, (5) Eritroblasto (hemácia nucleada), (6) Smudge cells (células sombra de Gumprecht).

Fonte: adaptada de Mindray Do Brasil – Comércio E Distribuição De Equipamentos Médicos LTDA. Blood Cell Atlas. Shenzhen: Mindray, 2020. Disponível em: <https://www.mindray.com/content/dam/xpace/en/resources/clinical-paper/blood-cells-atlas.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2025.

Do mesmo modo, a figura 4 evidencia diversas anormalidades morfológicas das hemácias e inclusões eritrocitárias no sangue periférico, fundamentais para o diagnóstico diferencial em hematologia. Entre elas, os acantócitos (1), caracterizados por projeções irregulares da membrana, geralmente associados a doenças hepáticas avançadas, abetalipoproteinemia, deficiência de vitamina E e pós-esplenectomia (Adewoin; Nwogoh, 2014; Andolfo *et al.*, 2016). As hemácias mordidas – bite cells (2) apresentam áreas semicirculares removidas da membrana pela ação de macrófagos, sendo marcadores de hemólise oxidativa, principalmente em deficiência de G6PD (Borregard; Cowland, 1997). Já as hemácias em bolha – blister cells (3) mostram região clara semelhante a uma bolha, também relacionada a hemólise oxidativa (Beutler; Waalen, 2006).

Os equinócitos – burr cells (4) apresentam múltiplas espículas regulares e podem ser observados em insuficiência renal, hepatopatias e como artefatos de armazenamento (Bain, 2005). Eliptócitos e ovalócitos (5), hemácias alongadas ou ovais, são típicos da eliptocitose hereditária, mas também encontrados em anemias ferroprivas e distúrbios da medula óssea (Bolton-Maggs *et al.*, 2004). As células contraídas (6), menores e mais densas, estão associadas a hemoglobinopatias e deficiência de G6PD (Gulati; Hyun, 1994). Esquistócitos (7), fragmentos eritrocitários

em forma de capacete ou crescente, são marcadores de anemias hemolíticas microangiopáticas (PTT, SHU, CID) e de danos mecânicos (Heimpel, 2004).

Os drepanócitos ou hemácias em foice (8) surgem pela polimerização da hemoglobina S em pacientes com anemia falciforme (Aapro *et al.*, 2012). Esferócitos (9), pequenos e densos, sem halo central, são associados à esferocitose hereditária, hemólise autoimune e incompatibilidades transfusionais (Bolton-Maggs *et al.*, 2004). Já os estomatócitos (10) apresentam área central em fenda, observados em hepatopatias alcoólicas e estomatocitose hereditária (Adewoin; Nwogoh, 2014).

Os codócitos ou hemácias em alvo (11) apresentam excesso de membrana e coloração central característica, relacionados a talassemias, hemoglobinopatias e doenças hepáticas crônicas (Andolfo *et al.*, 2016). Dacriócitos ou hemácias em lágrima (12) são típicos da mielofibrose e infiltrações medulares (Baccarani *et al.*, 2009). O ponteadado basófilo (13), resultante da agregação de ribossomos, está associado a intoxicação por chumbo, hemoglobinopatias e talassemias (Patel *et al.*, 2009). Os corpúsculos de Howell-Jolly (14) representam restos nucleares e são observados em pacientes esplenectomizados, com hipoesplenismo, anemias megaloblásticas ou hemólise crônica (WHO, 1968).

Também podem ser encontrados os cristais de hemoglobina (15), característicos de hemoglobinopatias SS e SC, de bordas bem definidas (Munoz *et al.*, 2018). Micro-organismos intraeritrocitários (16), como *Plasmodium spp.*, são identificados em casos de malária, sendo fundamentais para o monitoramento terapêutico (CDC, 1989). Os corpos de Pappenheimer (17) correspondem a agregados de ferritina intraeritrocitária, observados em anemias sideroblásticas, hemoglobinopatias e hipoesplenismo (Kobayashi *et al.*, 2017). Por fim, os eritroblastos (18), precursores da série vermelha, quando presentes em circulação periférica, podem indicar resposta eritropoiética aumentada, hemólise intensa ou infiltrações medulares (Richter; Huch; Huch, 1995; Saarinen; Siimes, 1978).

Figura 4 – Anormalidades morfológicas das hemácias e inclusões eritrocitárias no sangue periférico (parte 01).

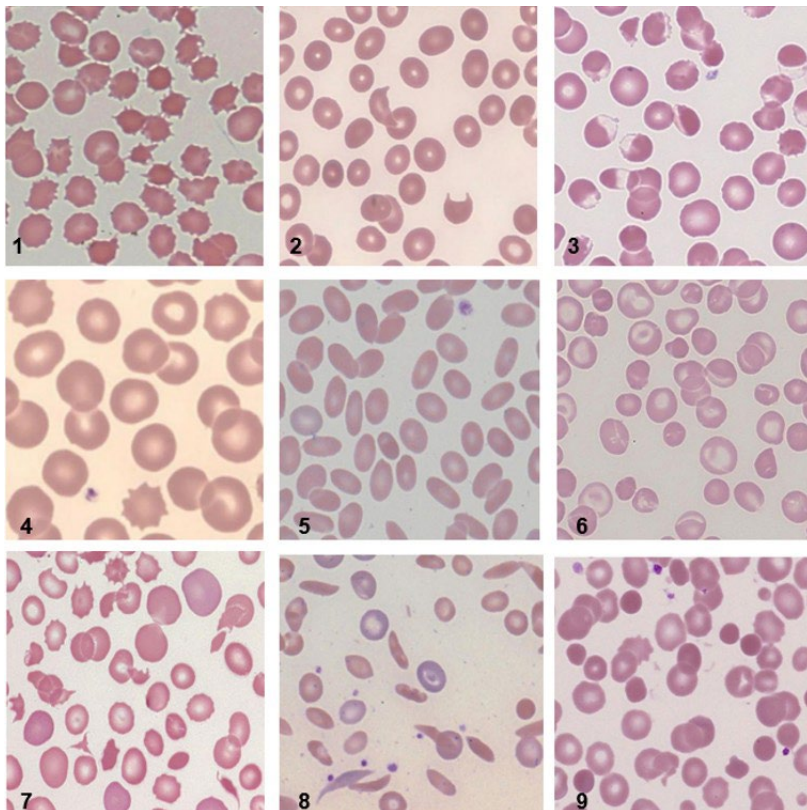


Figura 4 – Anormalidades morfológicas das hemácias e inclusões eritrocitárias no sangue periférico (parte 02).

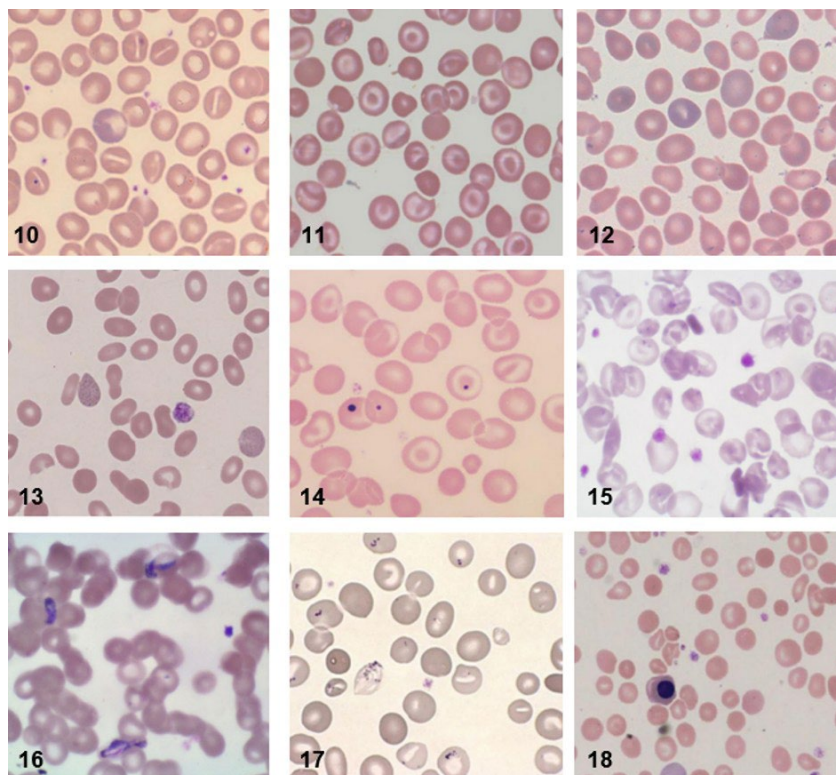


Figura 4 – Anormalidades morfológicas das hemácias e inclusões eritrocitárias no sangue periférico. (1) Acantócitos, (2) Hemácias mordidas (bite cells), (3) Hemácias em bolha (blister cells), (4) Equinócitos (burr cells), (5) Eliptócitos e ovalócitos, (6) Células contraídas, (7) Esquistócitos, (8) Hemácias em foice (drepanócitos), (9) Esferócitos, (10) Estomatócitos, (11) Hemácias em alvo (codócitos), (12) Hemácias em lágrima (dacriócitos), (13) Ponteados basófilos, (14) Corpúsculos de Howell-Jolly, (15) Cristais de hemoglobina, (16) Micro-organismos intraeritrocitários, (17) Corpos de Pappenheimer, (18) Eritroblastos. Fonte: adaptada de Palmer, L.; Briggs, C.; Mcfadden, S.; Zini, G.; Burthem, J.; Rozenberg, G.; Proytcheva, M.; Machin, S. J. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *International Journal of Laboratory Hematology*, v. 37, n. 3, p. 287-303, 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrada entre exames laboratoriais e microscopia representa um avanço significativo na prática hematológica, pois permite correlacionar dados quantitativos com informações qualitativas observadas diretamente no esfregaço sanguíneo. Essa complementaridade amplia a precisão diagnóstica, especialmente em situações em que métodos automatizados podem apresentar limitações, como na presença de artefatos ou alterações morfológicas sutis (Bain, 2005; Ford, 2013). Apesar do progresso na automação e do uso de inteligência artificial, a interpretação crítica do biomédico e do hematologista continua sendo essencial, uma vez que o contexto clínico e os achados morfológicos mantêm papel insubstituível na tomada de decisão (Buttarello; Plebani, 2008; Horton *et al.*, 2019).

Entre as limitações destacam-se as interferências pré-analíticas, variações técnicas e a dependência de equipamentos de alto custo, o que pode restringir a aplicabilidade em alguns cenários (Gulati; Hyun, 1994; Krause, 1994). Além disso, o exame microscópico exige treinamento contínuo e experiência, fatores que podem impactar a uniformidade dos resultados (Adewooyin; Nwogoh, 2014). Tais desafios ressaltam a necessidade de padronização dos métodos e da constante atualização profissional.

Os avanços recentes, incluindo softwares de análise de imagem, citometria de fluxo e algoritmos de aprendizado de máquina, demonstram grande potencial para reduzir erros e aumentar a acurácia diagnóstica, especialmente em condições complexas, como leucemias, anemias refratárias e distúrbios plaquetários (Jones, 2009; Andolfo *et al.*, 2016; Hoermann, 2022). Nesse cenário, a integração entre métodos tradicionais e modernos deve ser vista não como substituição, mas como uma abordagem complementar e sinérgica.

Em conclusão, a prática hematológica atual exige uma análise crítica que reconheça tanto as potencialidades quanto as limitações dos exames disponíveis. A integração entre exames laboratoriais automatizados e microscopia permite maior segurança diagnóstica, melhor estratificação prognóstica e planejamento terapêutico mais eficaz. Além disso, reforça a relevância do biomédico e do hematologista como profissionais centrais na correlação entre resultados laboratoriais e manifestações clínicas. O futuro aponta para uma hematologia cada vez mais tecnológica, mas que mantém o olhar humano e científico como pilares indispensáveis. Pesquisas futuras devem concentrar-se em validar novas tecnologias, ampliar seu acesso e consolidar protocolos que aliem automação, inteligência artificial e avaliação microscópica tradicional, garantindo qualidade e equidade na atenção à saúde.

REFERÊNCIAS

AAPRO, M.; BEGUIN, Y.; BOKEMEYER, C.; JORDAN, K.; HERRSTEDT, J. *et al.* **Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines.** *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx/7658.

- AAPRO, M.; ÖSTERBORG, A.; GASCON, P.; LUDWIG, H.; BEGUIN, Y. **Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron.** *Ann Oncol*, 2012; 23: 1954–1962.
- ADEWOYIN, A. S.; NWOGOH, B. **Peripheral blood film: a review.** *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine, Ibadan*, v. 12, p. 71-79, 2014.
- ANDOLFO, I.; RUSSO, R.; GAMBALE, A.; IOLASCON, A. **New insights on hereditary erythrocyte membrane defects.** *Haematologica*, v. 101, p. 1284–1294, 2016.
- BACCARANI, M.; CORTES, J.; PANE, F.; *et al.* **Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net.** *Journal of Clinical Oncology, New York*, v. 27, p. 6041–6051, 2009.
- BAIN, B. J. **Diagnosis from the blood smear.** *The New England Journal of Medicine, Boston*, v. 353, p. 498-507, 2005.
- BEUTLER, E.; WAALLEN, J. **The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?** *Blood*, 2006; 107: 1747–1750.
- BOHLIUS, J.; BOHLKE, K.; CASTELLI, R.; DJULBEGOVIĆ, B.; LUSTBERG, M. B.; MARTINO, M. *et al.* **Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update.** *Blood Advances*, v. 3, n. 8, p. 1197–1210, 2019.
- BOLTON-MAGGS, P. H. B.; STEVENS, R. F.; DODD, N. J.; LAMONT, G.; TITTENSOR, P.; KING, M. J. **Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis.** *Br J Haematol*, 2004; 126: 455–474.
- BORREGARD, N.; COWLAND, J. B. **Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte.** *Blood*, v. 89, p. 3503–3511, 1997.
- BUTTARELLO, M.; BULIAN, P.; VENUĐA, A. *et al.* **Laboratory evaluation of the Miles H3 automated reticulocyte counter.** A comparative study with manual reference method and Sysmex R-1000. *Arch Pathol Lab Med*, v. 119, p. 1141–1148, 1995.
- BUTTARELLO, M.; PLEBANI, M. **Automated blood cell counts: state of the art.** *American Journal of Clinical Pathology, Philadelphia*, v. 130, p. 104-116, 2008.
- CAZZOLA, M. **Molecular basis of thrombocytosis.** *Haematologica*, v. 93, p. 646–648, 2008.
- CHIABRANDO, D.; MERCURIO, S.; TOLOSANO, E. **Heme and erythropoieses: more than a structural role.** *Haematologica*, v. 99, p. 973–983, 2014.
- D'ONOFRIO, G.; ZINI, G.; RICERCA, B. M.; MANCINI, S.; MANGO, G. **Automated measurement of red blood cell microcytosis and hypochromia in iron deficiency and β -thalassemia trait.** *Arch Pathol Lab Med*, v. 116, p. 84–89, 1992.

EBER, S.; LUX, S. E. **Hereditary spherocytosis – defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer.** *Semin Hematol*, 2004; 41: 118–141.

ELAHI, S.; MASHHOURI, S. **Immunological consequences of extramedullary erythropoiesis: immunoregulatory functions of CD71+ erythroid cells.** *Haematologica*, v. 105, n. 6, p. 1478–1483, 2020.

EMPFEHLUNGEN DER ARBEITSGRUPPE PRÄANALYTIK DER DGKC. **Stabilität der Messgröße in der Probenmatrix.** *DG Klinische Chemie Mitteilungen*, 1996; 27: 74–78.

FAIRBANKS, V. F.; KLEE, G. G.; WISEMAN, G. A.; HOYER, J. D.; TEFERI, A.; PETITT, R. M.; SILVERSTEIN, M. N. **Measurement of blood volume and red cell mass: reexamination of 51Cr and 125I methods.** *Blood Cells Mol Dis*, 1996; 22: 169–186.

FORD, J. **Red blood cell morphology.** *International Journal of Laboratory Haematology*, Oxford, v. 35, p. 351-357, 2013.

GEAGHAN, S. M. **Hematologic values and appearances in the healthy fetus, neonate and child.** *Clin Lab Med*, v. 19, p. 1–37, 1999.

GEAGHAN, S. M. **Hematologic values and appearances in the healthy fetus, neonate, and child.** *Clin Lab Med*, 1999; 19: 1–37.

GOODNOUGH, L. T.; MANIATIS, A.; EARNSHAW, P.; BENONI, G.; BERIS, P.; BISBE, E.; *et al.* **Detection, evaluation, and management of perioperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines.** *Br J Anaesth*, 2011; 106: 13–22.

GRAHAM, G. J.; WRIGHT, E. G. **Hemopoietic stem cells: their heterogeneity and regulation.** *Int J Exp Path*, v. 78, p. 197–218, 1997.

GULATI, G. L.; HYUN, B. H. **The automated CBC.** *Hematol Oncol Clin North Am*, v. 8, p. 593–603, 1994.

GULATI, G. L.; HYUN, B. H. **The automated CBC.** *Hematol Oncol Clin North Am*, v. 8, p. 593–603, 1994.

HEIMPEL, H. **Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis.** *Ann Hematol*, 2004; 83: 613–621.

HEISTERKAMP, N.; STEPHENSON, J. R.; GROFFEN, J.; HANSEN, P. F.; DE KLEIN, A.; BARTRAM, C. R.; GROSVELD, G. **Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation breakpoint in chronic myelocytic leukaemia.** *Nature*, London, v. 306, p. 239–242, 1983.

HIGGINS, J. M.; MAHADEVAN, L. **Physiological and pathological population dynamics of circulating human red blood cells.** *PNAS*, v. 107, p. 20587–20592, 2010.

HILLMAN, R. S.; FINCH, C. A., eds. **Red Cell Manual**. Philadelphia: Davis Publ., 1996.

HOERMANN, G. **Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: clinical relevance of an incidental finding in liquid profiling**. *J Lab Med*, v. 44, n. 4, p. 301–310, 2022.

HORTON, S. *et al.* **The top 25 laboratory tests by volume and revenue in five different countries**. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 151, n. 5, p. 446–451, 2019.

HOWEN, B.; HSIAO-LIAO, N.; KUBOSE-PERRY, K. K.; MAST, B. J.; WESTENGARD, J. C.; BULL, B. S.; VAN ASSENDELFT, O. W.; ZIJLSTRA, W. G. **The reference method for hemoglobin measurement revisited**. *Lab Hematol*, 1996; 2: 86–93.

ICSH **recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features** (Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G, Proytcheva M, Machin SJ. *Int J Lab Hematol*. 2015 Jun;37(3):287-303).

IOLASCON, A.; ESPOSITO, M.; ROSSO, R. **Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach**. *Haematologica*, 2012; 97: 1786–1794.

ISRAELS, L. G.; ISRAELS, E. D., eds. **Mechanisms in Hematology**. Winnipeg: The University of Manitoba, 1997.

JACOBS, S.; KARSTEN JR, B. L.; DEMOTT, W. R.; WOLFSON, W. J. **Laboratory Handbook**. Hudson: Lexi-Comp, 1990.

JAMES, C.; UGO, V.; LE COUEDIC, J. P.; *et al.* **A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera**. *Nature*, London, v. 434, n. 7037, p. 1144–1148, 2005.

JONES, K. W. **Evaluation of cell morphology and introduction to platelet and white blood cell morphology**. In: HARMENING, D. (ed.). *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia: F. A. Davis, 2009. p. 93-116.

KAUSHANSKY, K. **Lineage-specific hepatopoietic growth factors**. *N Engl J Med*, v. 354, p. 2034–2045, 2006.

KAUSHANSKY, K. **Thrombopoietin: understanding and manipulating platelet production**. *Annu Rev Med*, v. 48, p. 1–11, 1997.

KAUTZ, E.; JUNG, G.; DU, X.; GABAYAN, V.; CHAPMAN, J.; NASOFF, M.; *et al.* **Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia**. *Blood*, v. 126, p. 2031–2037, 2015.

KOBAYASHI, M.; KATO, H.; HADA, H.; ITOH-NAKADAI, A.; FUJIWARA, T.; MUTO, A.; *et al.* **Iron-heme-Bach1 axis is involved in erythroblast adaption to iron deficiency**. *Haematologica*, v. 102, p. 454–465, 2017.

KRAUSE, J. R. **The automated white blood cell differential.** Hematol Oncol Clin North Am, v. 8, p. 605–616, 1994.

KULOZIK, A. E. **β -thalassaemia: molecular pathogenesis and clinical variability.** Eur J Pediatr, 1992; 151: 78–84.

LEAF, R. K.; DHAMI, R. S.; CHUN, N. S.; TA, R. **Case 11-2022: An 80-year-old woman with pancytopenia.** N Engl J Med, v. 386, n. 15, p. 1453–1461, 2022.

LETZKY, E. A. **Erythropoiesis in pregnancy.** J Perinat, 1995; 23: 39–45.

LUDWIG, H.; STRASSER, K. **Symptomatology of anemia.** Semin Oncol, 2001; 28 (Suppl 8): 7–14.

MAIRBÄURL, H. **Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise.** Int J Sports Med, 1994; 15: 51–63.

MARIANI, M.; BARCELLI, W.; VERCELLATI, C.; MARCELLO, A. P.; FERMO, E.; PEDOTTI, P.; *et al.* **Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of membrane protein defect.** Haematologica, 2008; 93: 1310–1317.

MASSEY, C. N. **Microcytic anemia.** Med Clin North Am, 1992; 76: 549–566.

MAYANI, H.; GUIBERT, L. J.; JANOWSKA-WIECZOREK, A. **Biology of the hemopoietic microenvironment.** Eur J Haematol, v. 49, p. 225–233, 1992.

MCDUGAL, I. C. **What is the most appropriate strategy to monitor functional iron deficiency in the dialysed patient on rHuEPO therapy?** Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functional iron deficiency. Nephrol Dial Transplant, v. 13, p. 847–849, 1998.

MINDRAY DO BRASIL – COMÉRCIO E DISTRIBUIÇÃO DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS LTDA. Blood Cell Atlas. Shenzhen: Mindray, 2020. Imagens adaptadas da obra. Disponível em: <https://www.mindray.com/content/dam/xpace/en/resources/clinical-paper/blood-cells-atlas.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2025.

MUNOZ, M.; ACHESON, A. G.; BISBE, E.; BUTCHER, A.; GOMEZ-RAMIREZ, S.; KHALAFALLAH, A. A.; *et al.* **An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures.** Anaesthesia, 2018. doi: 10.1111/anae.14358.

NCCLS. **Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood.** H15-A2, 2nd ed., Vol. 14, No. 6. Villanova: NCCLS, 1994.

NEBE, T.; BENTZIEN, F.; BRUEGEL, M.; FIEDLER, G. M.; GUTENSOHN, K.; HEIMPEL, H.; *et al.* **Multizentrische Ermittlung von Referenzbereichen für Parameter des maschinellen Blutbildes.** J Lab Med, 2011; 35: 3–28.

NOWELL, P. C.; HUNGERFORD, D. A. **A minute chromosome in human granulocytic leukemia.** Science, Washington, v. 132, p. 1497, 1960.

ORLIC, D.; BODINE, D. **What defines a pluripotent hematopoietic stem cell (PHSC): will the real PHSC please stand up?** *Blood*, v. 84, p. 3991–3994, 1994.

PATEL, K. V.; FERRUCCI, L.; ERSHLER, W. B.; LONGO, D. L.; GURALNIK, J. M. **Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults.** *Arch Intern Med*, v. 169, p. 515–523, 2009.

RICHTER, C.; HUCH, A.; HUCH, R. **Erythropoiesis in postpartum period.** *J Perinat*, 1995; 23: 51–59.

ROWLEY, J. D. **A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining.** *Nature*, London, v. 243, p. 290–293, 1973.

SAARINEN, U. M.; SIIMES, M. A. **Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation.** *J Pediatr*, v. 92, p. 412–416, 1978.

SCHALK, E.; SCHEINPFLUG, K.; MOHREN, M. **Kapilläre Blutbildanalysen in der klinischen Praxis: eine sichere, zuverlässige und valide Methode.** *J Lab Med*, 2009; 33: 303–309.

SCHOCH, C.; HAFERLACH, T.; KERN, W.; *et al.* **Occurrence of additional chromosome aberrations in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate.** *Leukemia*, London, v. 17, p. 461–463, 2003.

SCOTT, L. M.; TONG, W.; LEVINE, R. L.; *et al.* **JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis.** *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 356, p. 459–468, 2007.

SEGEL, G. B.; OSKI, F. A. **Hematology of the newborn.** In: WILLIAMS, W. J.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A. J.; LICHTMAN, M. A., eds. *Hematology*. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 1990.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; PILERI, S. A.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J. W. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** 4. ed. Lyon: IARC, 2008.

TAYLOR, M. R. H.; HOLLAND, C. V.; SPENCER, R.; JACKSON, J. F.; O'CONNORS, G. I.; DONNELL, J. R. O. **Haematological reference ranges for school children.** *Clin Lab Haem*, v. 19, p. 1–15, 1997.

THOMAS, C.; THOMAS, L. **Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis.** *Lab Hematol*, 2005; 11: 14–23.

THOMAS, C.; THOMAS, L. **Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency.** *Clin Chem*, v. 48, p. 1066–1076, 2002.

VAN DUIJNHOFEN, H. L. P.; TRESKES, M. **Marked interference of hyperglycemia in measurements of mean (red) cell volume by Technicon H analyzers.** Clin Chem, v. 42, p. 76–80, 1996.

VERSTOVSEK, S.; KANTARJIAN, H.; MESA, R. A.; *et al.* **Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 363, p. 1117–1127, 2010.

WHO. WORLD HEALTH ORGANISATION. **Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group.** Geneva: WHO, 1968.

WISSER, H. **Störungen der Messgrößen des kleinen Blutbildes durch Antikörper.** GIT Labor-Medizin, p. 83–85, 1995.