



Academia de Ciências e Tecnologia

Departamento de Hematologia

Pedro Reimão Nogueira Jorge

A avaliação da correlação entre o HCM, CHCM e hipocromia.

Trabalho de Curso para a obtenção do Título de Especialista em Hematologia e Banco de Sangue da
Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto

Itaúna
2022



Academia de Ciências e Tecnologia

Departamento de Hematologia

Pedro Reimão Nogueira Jorge

A avaliação da correlação entre o HCM, CHCM e hipocromia.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por me permitir ter saúde e discernimento para a execução deste estudo.

Gostaria de agradecer à minha mulher Juliana que me apoiou em todas as minhas decisões, mesmo nas que ela sabiamente percebeu o erro antes de mim e eu inadvertidamente não a ouvi.

Gostaria de agradecer aos meus pais Ana Maria Jorge e Hugo Reimão por me proporcionarem um solo fecundo ao estudo e ao descobrimento.

Gostaria de agradecer aos meus primeiros Mestres Larissa Santana e Thiago Alcântara por me apresentarem esse maravilhoso mundo da hematologia e abrirem portas nunca imaginadas.

Gostaria de agradecer a toda equipe da Academia de Ciências e Tecnologia por todo o carinho durante o curso, em especial ao Dr. Flávio Naoum e Dr. Paulo Naoum que com muita clareza dedicação e amor me transmitiram conhecimento e mais uma dose de amor a hematologia.

Gostaria de agradecer aos meus amigos de curso, pois com eles essa caminhada foi infinitamente mais agradável e memorável.

Por fim, gostaria de agradecer a João Paulo Stringheta e Amanda Morais, sem eles esse trabalho não teria sido possível.

A todos meus carinhos abraços e agradecimentos do fundo do coração.

Resumo

Devido a importância da hemoglobina para a vida a sua avaliação prática laboratorial e correlação clínica se faz de suma importância.

A quantidade de hemoglobina presente na hemácia pode ser qualitativamente medida por sua coloração, em que um aumento do halo central deve a uma diminuição da quantidade de hemoglobina.

Na automação podemos contar com os índices HCM e CHCM que juntamente com a microscopia levam à conclusão da cor, logo quantidade de hemoglobina da hemácia.

Porém essa ambiguidade de índices e subjetividade de classificação à microscopia leva a uma classificação divergente dependente de qualidade de corante e microscópio e experiência do avaliador.

O presente estudo espera iniciar a ideia de uma padronização da escolha do índice para uma melhor reprodutibilidade.

Abstract

Due to the importance of hemoglobin for life, its practical laboratory evaluation and clinical correlation is of paramount importance.

The amount of hemoglobin present in the red blood cell can be qualitatively measured by its staining, where an increase in the central halo is due to a decrease in the amount of hemoglobin.

In automation, we can count on the HCM and CHCM indices that, together with the microscopy, lead to the conclusion of the color, therefore the amount of hemoglobin in the red blood cell.

However, this ambiguity of indices and subjectivity of classification under microscopy leads to a divergent classification depending on the quality of dye and microscope and the experience of the evaluator.

The present study hopes to initiate the idea of standardizing the choice of index for better reproducibility.

Introdução

A presença de hipocromia é um importante marcador na hematologia clínica por sinalizar uma síntese diminuída de hemoglobina.

Devido à essa importância, durante a execução do hemograma são avaliados os vários parâmetros, dentre estes a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM) que servem como sinalizadores da hipocromia ainda na automação.

Valores diminuídos podem desencadear a distensão sanguínea para a avaliação citomorfológica da amostra afim de comprovar a presença de hipocromia percebida pela automação na amostra.

Porém, a padronização dos valores que devem ter a amostra conferida por microscopia não existe. Outros dois sérios problemas são que o índice hematimétrico que deverá ser usado como referência, se este existir, não foi estabelecido e a citomorfolgia é dependente de qualidade de coloração, qualidade da microscopia e experiência do analista, pois conclui-se que hipocromia ocorre quando o halo central da hemácia está maior que 1/3 de seu volume total.

Por toda essa situação o presente estudo espera apresentar valores de HCM, CHCM e avaliação microscópica afim de suscitar discussões que possam um dia permitir que esta alteração seja padronizada a fim de melhorar a avaliação das amostras e diminuir a subjetividade desta observação.

Materiais e Métodos

Foi pesquisado nas plataformas Scielo, PubMed artigos em língua vernácula e estrangeira inglesa. Porém não foi encontrado nenhum artigo que discorresse sobre a correlação HCM, CHCM e hipocromia de forma estatística e comparativa, sendo assim foram usados livros de hematologia clínica e laboratorial.

Finalidade do Estudo

O presente estudo tem então por finalidade apresentar valores de HCM, CHCM e a hipocromia percebida em microscopia de alguns pacientes, a fim de tentar encontrar meios de diminuir a subjetividade desta observação.

Os valores apresentados foram obtidos de pacientes atendidos no laboratório LabCentro que utiliza como distensor um Hemaprep da Horiba, como automação para coloração um Slideink Plus da Vyttra e como microscópio um DC-1 da Cellavision e um Nikon SI. Por não conter nomes ou fotos dos paciente e por não ter sido necessário a execução de nenhum exame

complementar o presente estudo não precisou de avaliação de comitê de ética.

Hemoglobina

Segundo Melo et al. e Caleb et al., a hemoglobina é uma proteína sintetizada a partir dos eritroblastos medulares até os reticulócitos e possui uma parte proteica globular, a globina. Dentro de cada globina existe uma parte orgânica não proteica, um anel heme, cada anel heme ligado a uma globina forma uma *hemoglobina*, a junção de 4 *hemoglobinas* forma a hemoglobina, no adulto é composta de 96 a 98% pela formação $\alpha_2\beta_2$.

O heme por sua vez é formado por um anel tetrapirrólico com um íon ferro em seu interior. Para que esse processo ocorra é necessário que glicina e ácido succínico, para a formação de protoporfirina IX, que através de uma ferro-quelase mitocondrial específica que insere o íon ferro no estado ferroso (Fe^{++}) ao anel tetrapirrólico para a formação do heme, este se ligará à globina via nitrogênio imidazólico do resíduo de histidina.

As cadeias globínicas mudam de acordo com a fase de formação do indivíduo, o mesmo não ocorre com o heme. No período embrionário temos: Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$), Portland ($\gamma_2\zeta_2$). Na fase fetal temos a hemoglobina Fetal ($\alpha_2\gamma_2$) em 90%, hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) com menos de 10 % e A2 ($\alpha_2\delta_2$) com cerca de 2,5%. Ao final de 6 meses de nascimento o bebê apresenta o mesmo padrão hemoglobínico de um adulto: hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) de 96 a 98% da hemoglobina total, a hemoglobina A2 ($\alpha_2\delta_2$) 2,5 a 3,7% e a hemoglobina fetal ($\alpha_2\gamma_2$) menos de 2%.

O ferro permite que ocorram ligações reversíveis entre o oxigênio e o dióxido de carbono com a hemoglobina, criando desta forma a principal função desta proteína, o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e do dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões.

Uma vez que a hemoglobina presente nas hemácias confere a estas células uma coloração avermelhada característica, pela presença do ferro, criou-se uma correlação direta entre a coloração da hemácia e sua quantidade de hemoglobina.

À microscopia ótica de campo claro corada pelos corantes derivados do corante de Romanowsky, as hemácias normais apresentam coloração rósea com discreto halo hipocorado ao centro, essa morfologia se deve ao formato de disco bicôncavo, que permite maiores concentrações hemoglobínicas nas extremidades.

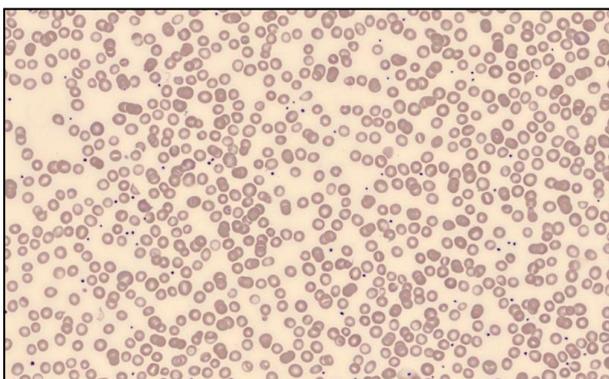


Fig. 1 – Hemácias em microscopia de campo claro apresentando característica coloração rósea e halo hipocorado central. (Cortesia LabCentro)

Essa percepção qualitativa nos permite classificar as hemácias em normocrômicas, hipocrômicas e hiperocrômicas.

HCM, CHCM e Hipocromia.

Utilizando os valores da contagem de hemácias da amostra, o hematócrito e a dosagem de hemoglobina podemos calcular os valores do HCM (hemoglobina corpuscular média) e da CHCM (concentração hemoglobínica corpuscular média). Os cálculos para cada um destes valores seguem na imagem abaixo.

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hemoglobina} \times 10}{\text{Contagem de hemácias} \times 10^6}$$

Fig. 2.1 – Fórmula do HCM. FONTE: MELO; SILVEIRA (2014, p. 23).

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Hemoglobina} \times 10}{\text{Hematócrito}}$$

Fig. 2.2 – Fórmula do CHCM. FONTE: MELO; SILVEIRA (2014, p. 23).

Segundo Failace et al. em Hemograma Manual de Interpretação 6ª ed, o HCM é a quantidade média de hemoglobina por eritrócito com as unidades devidamente corrigidas, já o CHCM é obtido pela quantidade de hemoglobina pelo volume médio dos eritrócitos.

Já para Melo et al. em Laboratório de Hematologia – Teorias e Técnicas 1ª ed, o HCM é o conteúdo médio de hemoglobina por hemácia, adicionando que valores abaixo da referência configuram hipocromia, na referência normocromia e acima hiperocromia. Para o CHCM ele define como a hemoglobina encontrada em 100 mL de amostra, possibilitando perceber a saturação de hemoglobina por hemácia, diz ainda que associado ao HCM pode ser usado para classificar a cor da hemácia.

Para Caleb et al., em Hematologia Métodos e Interpretação 1ª ed, o HCM é o peso médio de hemoglobina por uma população de hemácia, ele ainda interpreta que o conteúdo de hemoglobina

presente dentro da hemácia depende de seu volume, com elevações da HCM nas macrocitoses e diminuição nas microcitose, ainda acrescenta que no primeiro caso não haverá elevação da CHCM e que no segundo poderá estar de normal da reduzida a CHCM. Para o CHCM ele diz que ele diz ser a concentração ou saturação média da hemoglobina em uma população de hemácias e completa dizendo ser o verdadeiro índice hematimétrico que representa a cor das hemácias. Ele defende essa posição ao dizer que o CHCM representa a relação entre soluto (hemoglobina) e solução (todo o interior da hemácia). Silva et al. em Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos, disse que o HCM representa a média do peso de hemoglobina dentro dos eritrócitos, acrescentando que o VCM (volume corpuscular médio) influencia no HCM de forma proporcionalmente direta. Para o CHCM disse apenas, ser teoricamente o parâmetro para medir hipocromia e hiperocromia.

Por fim para Zago et al. em Tratado de Hematologia 1ª ed, o HCM expressa a quantidade absoluta de hemoglobina presente dentro do eritrócito, o CHCM refere-se à intensidade de coloração dos eritrócitos. Para a hipocromia ocorre certa divergência entre os autores sobre qual índice hematimétrico representa de forma mais fidedigna a hipocromia, porém todos eles concordam que esta se mostra à microscopia de campo claro em coloração hematológica derivada da coloração de Romanowsky como o aumento do halo central acima de seu 1/3 do volume total característico.

Para Caleb et al. a hipocromia apenas pode ser impressa no laudo caso a CHCM esteja inferior a 31 g/dL, se tornando visíveis ao microscópio apenas em concentrações inferiores a 28 g/dL.

Melo et al. diz que o marcador de cor é o HCM e que o CHCM apenas corrobora a conclusão.

Silva et al. colocou que o CHCM é o índice de escolha, pois é a tradução da relação físico-química (soluto/solvente) de hemoglobina intraeritrocitária e não apenas o seu conteúdo em peso, como é expresso pelo HCM. Ainda exemplificou: “A HCM reflete a concentração de hemoglobina de cada eritrócito; por isso, podemos dizer que um eritrócito de tamanho pequeno tem menos hemoglobina que um eritrócito grande, o que não quer dizer que ele seja hipocrômico por essa razão, pois a quantidade de hemoglobina em seu interior é proporcional ao seu tamanho.”

Como pode ser percebido as definições de HCM e CHCM são discretamente distintas e divergem um pouco entre os autores sobre qual delas serve melhor para numerar a hipocromia.

ICSH e a Hipocromia

O ICSH é o International Council for Standardization in Haematology que fornece as principais diretrizes para a padronização da hematologia, por esse importância e por se posicionar quanto ao índice hematimétrico a ser usado para avaliação da hipocromia, foi colocado separadamente neste artigo.

Em seu último documento sobre o assunto, o ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features traduzido e adaptado para o português com o título de Recomendações do ICSH para a Padronização da Nomenclatura e da Gradação das Alterações Morfológicas no Sangue Periférico lê se *ipsis litteris* da versão em português "HIPOCROMIA – é a diminuição da coloração da hemácia com aumento do halo claro central superior a 1/3 do diâmetro celular. O HGM e o CHGM estarão diminuídos nos casos de hipocromia grave. As condições clínicas que causam a hipocromia estão sempre associadas à microcitose. A recomendação é que o valor do HGM seja utilizado para balizar a intensidade da hipocromia preferivelmente à avaliação visual."

No texto HGM corresponde ao HCM e CHGM corresponde ao CHCM, pela utilização de globular ao invés de corpuscular.

Apresentação de Dados

Os dados foram compilados em um tabela e foram obtidos da rotina de paciente atendidos no laboratório Labcentro.

Foram avaliados os parâmetros HCM, CHCM, hipocromia. Adicionalmente foi calculada a diferença entre o valor do HCM e seu mínimo de referência para a idade e sexo, o mesmo foi feito para o CHCM do paciente.

A tabela foi organizada de acordo com a hipocromia percebida em lâmina que foi classificada como: 0 sendo ausente, 1 discreta, 2 moderada e 3 acentuada.

Os paciente escolhidos não foram avaliados quanto a origem de suas anemias, não havendo exclusão de resultados por idade ou sexo. Segue abaixo a tabela obtida

Sexo	Idade	Hemoglobina	HCM	CHCM	Microscopia	Δ HCM	Δ CHCM
F	68	9,50	25,70	30,90	0	-1,30	-0,60
F	68	6,80	24,60	28,20	0	-2,40	-3,30
F	56	6,30	25,20	31,00	1	-1,80	-0,50
F	69	6,90	24,00	29,70	1	-3,00	-1,80
F	18	10,60	24,60	32,10	1	-2,40	0,60
F	52	12,40	22,90	30,90	1	-4,10	-0,60
F	24	11,60	22,00	30,50	1	-5,00	-1,00
F	22	10,90	24,40	30,90	1	-2,60	-0,60
F	32	11,30	22,60	29,00	1	-4,40	-2,50
F	65	9,10	23,20	30,30	2	-3,80	-1,20
F	28	14,20	22,00	27,60	2	-5,00	-3,90
F	43	8,90	20,70	28,50	2	-6,30	-3,00
F	47	8,80	22,70	30,60	2	-4,30	-0,90
F	29	10,50	24,80	31,20	2	-2,20	-0,30
F	32	11,40	18,80	30,60	3	-8,20	-0,90
F	31	11,50	20,10	29,80	3	-6,90	-1,70
F	4	11,50	18,60	29,90	3	-5,40	-1,10
F	30	11,20	20,90	31,70	3	-6,10	0,20
F	44	6,40	17,90	27,50	3	-9,10	-4,00
F	14	10,60	19,50	30,50	3	-7,50	-1,00
M	79	13,40	21,70	27,70	0	-5,30	-3,80
M	60	9,90	24,00	29,30	1	-3,00	-2,20
M	85	9,20	23,70	31,40	1	-3,30	-0,10
M	47	9,60	21,60	29,40	2	-5,40	-2,10
M	33	12,30	21,30	29,70	2	-5,70	-1,80

Tab. 1 – Correlação entre o HCM, CHCM e hipocromia.

Discussão e Conclusão

O presente estudo permitiu perceber que existe uma correlação muito mais próxima entre a queda do HCM do que do CHCM com a hipocromia, pode ser percebido também que o HCM se altera antes da alteração do CHCM em quase todos os casos, com exceção de 1.

O cálculo entre o valor encontrado de HCM menos o seu mínimo para a idade e sexo, permitiu começar a pensar em uma classificação entre essa diferença e a hipocromia vista em lâmina, porém foi percebido também que a amplitude de distribuição eritrocitária (RDW) tem grande impacto na classificação morfológica, sendo necessária a inclusão deste valor na avaliação e até na equação, caso um dia seja escrita para a padronização da hipocromia.

A menor variação do CHCM permitiu pensar que as hemácias tenham uma viscosidade ideal de trabalho e que o CHCM representaria indiretamente esta característica. Uma vez que a diminuição da hemoglobina leva a uma diminuição da viscosidade eritrocitária, a hemácia diminuiria de tamanho na tentativa de manter a viscosidade ideal, por isso a menor variação do CHCM.

Apenas em casos em que o mecanismo de diminuição do volume não fosse suficiente é que o CHCM apresenta diminuição e correlação com a hipocromia.

O presente estudo concorda com a proposição da ICSH em usar o HCM em detrimento do CHCM, porém deixa claro que o RDW precisa ser avaliado conjuntamente e que para uma padronização, estudos de maior abrangência precisam ser realizados.

Referências Bibliográficas

SILVA, Paulo Henrique da *et al.* **Hematologia laboratorial**: teoria e procedimentos. Porto Alegre: Artmed, 2016. 434 p., il. col., 25 cm. Inclui bibliografia e índice. ISBN 9788582712597.

ZAGO, Marco Antonio e FALCÃO, Roberto Passetto e PASQUINI, Ricardo. **Hematologia: fundamentos e prática**. . São Paulo: Ed. Atheneu. . Acesso em: 15 nov. 2022. , 2004

FAILACE, R.; FERNANDES, F. **Hemograma**: manual de interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

MELO, Márcio; SILVEIRA, Cristina M. da. LABORATÓRIO DE HEMATOLOGIA: TEORIAS, TÉCNICAS E ATLAS. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015.

SILVA A. M., RIBEIRO NETO L. M. (org.)Hematologia : métodos e interpretação. ; coordenador Paulo Caleb Júnior de LIMA SANTOS. - [Reimpr.]. - São Paulo : Roca, 2017.

Palmer L, ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features