ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

ABORDAGEM DO LABORATÓRIO NO DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS

LUIS AUGUSTO DE OLIVEIRA FRANCA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2015

ABORDAGEM DO LABORATÓRIO NO DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS

LUIS AUGUSTO DE OLIVEIRA FRANCA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2015

RESUMO

O presente trabalho tem como princípio uma revisão na literatura e do diagnostico laboratorial e diferencial das principais e das mais frequentes anemias na rotina diária dos laboratórios.

Palavra chave: Abordagem laboratorial das anemias.

AGRADECIMENTO

Agradeço a todos os professores e funcionários da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto em especial ao Professor Dr. Paulo Cesar a Naoum e Professor Dr. Flávio Augusto Naoum, por nos transmitir seus conhecimentos.

ABORDAGEM DO LABORATÓRIO NO DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS

A – ABORDAGEM CLINICA DAS ANEMIAS

A: Anemia: temos uma diminuição do teor de hemoglobina ou uma insuficiência de eritrócitos numa unidade do volume de sangue abaixo dos dois desvios padrões para a idade e o sexo, valores esses derivados de uma análise estática em uma população onde 95% das pessoas que são consideradas normais.

A: Fisiopatologia das anemias: não podemos esquecer que a anemia é um sintoma de uma enfermidade podendo ter sua origem no sistema eritrocitário ou em outras enfermidades, sendo obrigatória uma investigação clínica e laboratorial com as quais chegaremos a uma doença de base. Anemias absolutas são aquelas onde existe uma diminuição real da hemoglobina e anemia relativa quando esta associada a um maior volume plasmático. Hemodiluição (gestação do terceiro trimestre ao sétimo mês e microglobulemia). Uma menor quantidade de hemoglobina na corrente sanguínea e consequentemente a uma menor capacidade do sangue no transporte de oxigênio (hipóxia) constituem a base dos sinais e sintomas da anemia: taquicardia, hiperpnéia, aumento do débito cardíaco, aumento do fluxo sanguíneo consequentemente a diminuição da resistência periférica e da viscosidade sanguínea. ``Nas anemias crônicas temos uma tolerância de até 50% de redução dos eritrócitos ou de uma hemoglobina de até 7,5g/dl sem que o paciente apresente sintomas em repouso. Abaixo de 2,5g/dl instala-se insuficiência cardíaca. Perdas de 30% produzem graves reações no organismo.” (Fisiologia clinica. 5ª edição 1998 Bevilacgua, Jansen e Spínola).

B: INVESTIÇÃO ETIOLÓGICA DAS ANEMIAS

b1: Desvendar uma enfermidade é necessário uma boa anamnese, uma boa história clinica e um bom exame físico. **“A causa mais comum num erro diagnostico é uma história clínica mal colhida. Só se acha o que procura e só se procura o que se conhece”** Celmo Celeno Porto. Exame clinico 5º edição. Após uma boa anamnese, uma boa história clínica e de um bom exame físico formula-se uma hipótese diagnóstica e aqui entre os exames complementares.

b2: Semiologia morfologia eritrocitária

,

1: **Eritrócitos**: normalmente são acidófilos, apresentam-se planos e circulares, homogêneos e de tamanho quase uniforme. A intensidade da coloração indica mais ou menos a quantidade de hemoglobina dos eritrócitos.

2 **Anisocitose**: desigualdade no diâmetro dos eritrócitos. No contador eletrônico cada eritrócito tem o seu volume e tamanho medido. A soma do volume dividido pelo número de eritrócitos contados nos dá o volume corpuscular médio-VCM. Supondo que o VCM é a amplitude de distribuição que os eritrócitos possuem em torno da média e que a média e o coeficiente de variação são medidas de tendência central de uma curva de Gauss, calculamos o RDW: amplitude de distribuição dos eritrócitos que nada mais que o grau de amisocitose dos eritrócitos. RDW=1SD/VCM x 100. Este 1SD é medido na altura de 60,65% acima do centro de base na curva de Gauss.

Histograma VCM=média. RDW=coeficiente de variação, quanto mais elevado maior a anisocitose.

3: **Poiquilocitose**: alteração da forma dos eritrócitos. Encontra-se nas anemias ferroprivas, acentuada na megaloblástica e nas síndromes mieloproliferativa crônica.

4: **Esferócitos**: eritrócitos redondo e hipocrômicos, típico de anemia hemolítica esferocitose hereditária e em menor quantidade na anemia hemolítica autoimune.

5: **Leptócitos**: hemácias com anel com depressão central acentuada e muito pálida. Frequentes nas anemias hipoocrômicas.

6: **Eliptócitos (ovalócitos):** eritrócitos elípticos e ovais: Em pequena quantidade, menos que 10% pode ser encontrado nas anemias microcíticas, megaloblásticas e nas síndromes mieloproliferativa. Na eliptocitose hereditária pode ser encontrado até 90% das eritrócitos.

7: **Células em alvo** :eritrócitos com zona central mais colorida, rodeado por um halo pálido e anel periférico normal. Ocorrem na Hemoglobinopatias C e Beta-Talassemia. Na icterícia obstrutiva ou hepatocelular.

8: **Estomatócito**: hemácias com depressão central em sulco ou boca. Estomatocitose hereditária. Podem aparecer nas hepatopatias, alcoolismo, saturnismo e talassemia. (não muito frequentes)

9: **Esquisócitos** eritrócitos disformes pela fragmentação de eritrócitos: anemia hemolítica microangiopática e nas hemólises mecânicas.

10: **Drepanócitos ou células falciformes**: típico da anemia falciforme.

11: **Acantocitose**: eritrócitos eriçados com espículas de tamanho e distribuição irregulares: abetalipoproteinemia (com retinite pigmentar e ataxia) ou neuroacan-tocitose (Coréia) e insuficiência hepática.

C: Avaliação laboratorial inicial.

Exames hematológicos e bioquímicos para abordagem das anemias.
1: Hemograma completo
2: Avaliação da função medular: reticulócitos
3: Bioquímica sérica de acordo com o suspeita clinica.

1: **Hemograma completo:** contagem dos eritrócitos teor de hemoglobina, hematócrito, índices hematimétricos (VCM – HCM – CHCM), RDW, contagem global e diferencial dos leucócitos e plaquetas. Avaliações morfológicas das células sanguíneas no esfregaço do sangue periférico com coloração derivada do método original de Romanowsky: corantes policromos de azul de metileno e eosina.
Índices hematimétricos: com automação do hemograma o volume corpuscular médio passou a ser medido diretamente por impedância elétrica ou dispersão óptica. Cada eritrócito passa por uma fenda onde é contado e tem seu volume medido. No final da contagem a soma do volume é dividida pelo número de eritrócitos gerando o volume

corpuscular médio-VCM direto. É o índice mais importante na classificação das anemias.

VCM: menor que 80: anemia microcítica.
VCM: entre 80 e 100: anemia normocítica.
VCM: maior que 100: anemia microcítica.

"**NOTA**: a hemoglobina corpuscular média e a concentração da hemoglobina corpuscular média (HCM e CHCM) trazem poucas informações clínicas adicionais. Desempenham um papel importante nos sistemas do controle de qualidade". Wintrobe, 1ª edição brasileira, 1998, volume 1.

2: O hemograma é fundamental no diagnóstico das anemias: classificamos as anemias com base no tamanho dos eritrócitos, presença ou ausência de anormalidades dos eritrócitos e junto com a contagem dos reticulócitos nos permite diferenciar as anemias hipoproliferativas das hipoproliferativas e indica uma eritrocitopoese eficaz intercedida pela eritropoetina

3: Contagem dos reticulócitos: eritrócitos recém-liberados da medula óssea para corrente sanguínea identificados pela coloração supravital, que precipita o RNA ribossômico residual. RNA esse metabolizado nas primeiras 24 horas de vida na circulação. Valores de referência: 1 a 1,5%. Reflete a reposição diária da população circulante de eritrócitos. Para utilizar a resposta de reticulócitos como estimativa da resposta da medula óssea frente a uma anemia é indispensável fazer duas correções na contagem dos reticulócitos. Índice reticulocitário.

Hematócrito	Tempo do reticulócitos na circulação.
Maior que 40%	1,0 dia.
30 A 40%	1,5 dias.
20 A 30%	2,0 dias.
Menor que 20%	2,5 dias.

b: Primeira correção: Hematimetria diminuída.
Índice de reticulócitos corrigidos (IRC): reticulócitos % xHg/15 ou Ht/40
Exemplo: Reticulócitos: 9%
Hemoglobina: 7,5 g/dL.
Hematócrito: 23%

9 x (7,5/15) ou 9 x (23/45) = 4,5

B: Segunda correção: indicada em caso de anemias com contagem de reticulócitos elevados.
Índice de produção reticulocitário (IPR): Ht/40 x % de reticulócitos ÷ 2,5

$\frac{9x(7,5/15)}{2}$ = 2,5 – correção da hemoglobina
- correção do tempo de maturação

Correção para hemoglobina: Hg/15 para homens e hg/13,5 para mulheres.
Correção para hematócrito: Ht/45 para homens e 40 para mulheres.

Contagem absoluta dos reticulócitos por mm3 são equivalentes as porcentagem alcançadas por meio da correção da Hg e do HT.

D: CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS.

d1: A classificação fisiológica diferencia três distúrbios funcionais da medula óssea.

1: defeito na produção medular: propriedade das anemias hiporpoliferativa onde os precursores dos eritrócitos são menores do que esperado para o grau de anemia. Contagem de reticulócitos corrigidos menor que 2% ou que 100.000/ mm^3.
2: defeito na maturação dos eritrócitos: propriedade de uma hematopoese ineficaz.
3: Diminuição da sobrevida dos eritrócitos onde a hemólise é o principal causadora da anemia e a perda de sangue aguda ou crônica.

b: Dessa maneira podemos classificar as anemias em 2 grandes grupos.

1: Hipoproliferativas: causas mais frequentes:
- Deficiência de ferro.
- anemia de doença crônica.
- Anemia sideroblástica.
- Anemia por insuficiência renal.
- Anemia por doença endócrina.
- Infiltração Medula.
- Aplasia de medula óssea.

2º) Anemias hiperproliferativas
- Anemias hemolíticas
- Hemoglobinopatias
- Anemia hemolítica autoimunes
- Distúrbios de membrana: esferocitose e eliptocitose.
- Deficiência de GCPD.

E) Classificação morfológica do eritrócito.

1: Concentração do volume corpuscuscular médio: VCM. Mostra o tamanho e o volume do eritrócito e classifica as anemias em microcítica, normocítica e macrocítica.
2: Concentração de hemoglobina corpuscular média: HCM = valor médio da hemoglobina por eritrócito e classifica as anemias em hipocrômicos, normocrônicos e hipercrômicos.

F: Anemias Hipoproliferativas

1: A maioria das anemias hipoproliferativas é causada por deficiência moderada de ferro: Anemia ferropriva e em segundo lugar pelas Anemias de doenças crônicas que ocupa o primeiro lugar em paciente hospitalizado. Na anemia ferropriva a deficiência de ferro tem como causa a não ingestão de ferro, a diminuição da absorção: acloridria, gastrectomia, doença celíaca e aumento da demanda: gravidez, menstruação abundante, hemorragias gástricas, intestinais, hemorroidas, carcinoma

de colo, parasito etc. No inicio da doença temos uma anemia normocítica e normocrômica, mas se há perda de ferro excede a ingestão, ocorre que a reserva de ferro esgota-se e a anemia passa a microcítica e hipocrômica com anisocitose podendo ou não apresentar poiquilocitose com hemácias elípticas e alongadas dependendo do grau da anemia.

Diagnóstico:
- Ferro sérico: diminuindo
- capacidade total de ligação do ferro: elevada
- Índice de saturação do transferrina: diminuída
- Ferritina: diminuída

Diagnóstico diferencial:
- talassemia.
- anemia sideroblástica.
- hemoglobinopatia C.
- saturnismo.

Na anemia de doença crônica: anemia mais frequente em pacientes hospitalizados, geralmente associada a processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos. Ao contrário da anemia ferropriva tem ferro sérico baixo e um índice reticulocitário baixo apesar das reservas de ferro ser normais ou aumentadas (baixa liberação de ferro pelos macrófagos). Os eritrócitos são normocíticos e normocrônicos, embora 20 a 50% dos pacientes seja microcítico hipocrômicos e com discreta anisocitose.

Diagnóstico:
- ferro sérico diminuído
- capacidade total de ligação ferro normal ou diminuído
- índice de saturação da transferrina diminuída
- ferritina e protoporferina elevada.

2: Anemia sideroblástica: geralmente moderada, com teor da hemoglobina em torno de 7 e 9g/dl. O esfregaço em lâmina de sangue periférico mostra eritrócitos microcíticos e hipocrômicos intercalados com células normais ou levemente macrocíticas. Numa anemia mais severa podemos encontrar anisocitose, poiquilocitose e ponteado basófilo. Os níveis de ferro sérico e o índice reticulocitário, são baixos com índice de saturação da transferrina alta (30 a 80%) e ferritina muito alta com capacidade total de ligações do ferro normal ou baixa. O que indica uma sobrecarga de ferro.

Diagnóstico: Biopsia da medula óssea: no exame encontra-se uma medula hiperplásica com hemoglobinização deficiente por interferência na síntese da hemoglobina. A coloração do ferro mostra um aumento nos depósitos de ferro. (eritropoese ineficaz). O diagnóstico é confirmado com a presença de sideroblastos em anel (mitocôndria cheia de ferro assume localização em torno do núcleo dos eritrócitos jovens) maior que 15% dos eritroblastos na medula óssea.).

Anemia da doença renal: está associada a uma anemia hiporpoliferativa moderada a baixa. Causado por falta do eritropoetina. Em geral é normocítica e normocrômica. Pacientes mantidos em diálise crônica podem ter deficiência de ferro.

4: “Anemias das doenças endócrinas: “as anemias da disfunção ou a ablação hipofísária causam anemia normocítica e normocrômica, geralmente associado com leucopenia. A reposição dos hormônios das glândulas alvo tireoide, supra-renal e gônadas corrige as anemias”. (Manual de hematologia de Willians 6ª edição 2005).
Na disfunção de tiroide temos uma deficiência de ferro pelo aumento do fluxo menstrual e pela acloridria associada ao hipotireoidismo (anemia microcítica). A macrocitose pode ocorrer no mixedema por falta de ácido fólico. Na disfunção das gônadas, os andrógenos estimulam a eritropoetina e aumentam a eritropoese.

5: Infiltração medular: Falta do tecido eritropoiético que pode ocorrer por distribuição desse tecido por:

- ação de medicamentos: antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes etc.
- agentes químicos: benzeno e derivados, arsênico e sais ode ouro.
- agentes físicos: calor e radioatividade
- agentes tóxicos inorgânicos – venenos
- agentes infecciosos: HIV, EBV, e vírus da hepatite (HAV, HBV e HCV).
- infecção da medula óssea por elementos malignos: leucemias, linfomas, plasmocitomas sarcomas e metástases de tumores malignos.

.
A lesão do tecido eritropoiético por lesão de medicamento, agentes químicos, físicos e por enfermidades infiltrativas como leucemia, linfomas, plasmocitoma, mielodisplasia, aplasia de medula pode ser diagnosticado com base na morfologia das células do sangue periférico ou da medula óssea (Biopsia óssea ou mielograma).

G: FALTA DE PRODUÇÃO DO ERITRÓCITO

Anemia macrocíticas: são divididas em anemias megaloblásticas e anemias não megaloblásticas. As anemias megaloblásticas são aquelas que procedem de alterações qualitativas na síntese do DNA na formação dos eritrócitos por deficiência de vitamina B12 e do acido fólico, cuja consequência é uma anormalidade da morfologia nos núcleos dos progenitores eritrocitários dentro de medula óssea. Como exemplo tem anemia perniciosa, uma deficiência de vitamina B12 em decorrência do fator intrínseco necessário a sua absorção. Anemias macrocíticas não megaloblástica sã aquelas que aparecem na fase de regeneração rápida das anemias pós-hemorrágicas agudas e anemias hemolíticas.

Causas:

1: Carência de vitamina B12: deficiência do fator intrínseco; gastrectomia: remoção do fator intrínseco; síndrome desobstrutivas e Infecção por Diphyllobothrium latum.

2: Carência de ácido fólico: ingestão deficiente; absorção deficiente; necessidade aumentada. Na medula óssea encontramos uma eritropoese megaloblástica com

enorme hiperplasia eritróide estimulada pela eritropoetina. Metamielócitos gigantes hipersegmentados e megacariócitos. O achado mais típico de anemia megaloblástica são os neutrófilos hipersegmentados com 5 ou mais lobos no esfregaço de sangue periférico e são um sinal precoce de megablastose. O achado de mais de 5% de neutrófilos com 5 lobos é quase patognomônico de anemia megaloblástica. Diagnóstico: dosagem de acido fólico e vitamina B12.

H: Anemias hiperproliferativas.

h1: Excesso de destruição dos eritrócitos.

Todas as anemias hemolíticas têm em comum um aumento na destruição dos eritrócitos e uma diminuição na vida média dos eritrócitos que normalmente são de 120 dias. Quando a destruição ultrapassa capacidade da medula na produção de eritrócitos que é de 6 a 8 vezes do normal, temos a anemia hemolítica descompensada.

h2 :Anemias hemolíticas: a classificação

1: Defeito do eritrócito:

-Intrínsecas ou intra-corpuscular: geralmente congênito e hereditário.

a: defeito na membrana: anemia esferocítica e eliptocitose.
b: hemoglobinopatia: anemia falciforme.
c: defeito na síntese de hemoglobina: talassemia.
d: enzimopatias: deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase e piruvatoquinase.

-Por agressão ao eritrócito normal: extrínseca ou extra-corpuscular, geralmente adquirida.

a: iso-anticorpos: doença hemolítica do recém nascido por anticorpos anti-Rh, anti-O anti-A e anti-B.
b) transfusões sanguíneas: incompatibilidade sanguínea.
c) auto-anticorpos: anemia hemolítica autoimune: teste de Combs.

a: Esferocitose hereditária caracterizada por eritrócitos esféricos (Esferócitos) esplenomegalia e ocorrência familiar. Apresentam uma gravidade variável, corrigida pela esplenectomia. Embora a esferocitose permaneça o VCM é normal e o CHCM aumentado (diminuição de superficial celular)
Diagnóstico: clínico e prova de fragilidade osmótica.

a: Eliptocitose hereditária a maioria dos pacientes são heterozigotos e assintomáticos, não apresentando anemia. Apenas 10 a 20% apresentam uma leve hemólise completamente compensada. Foram descritos casos homozigotos de grave exteriorização clínica. O diagnóstico é feito pela forma dos eritrócitos. Ao menos 25% ou mais dos eritrócitos presentes no esfregaço do sangue periférico são eliptócitos. A fragilidade osmótica esta aumentada nos períodos de hemólise.

b:Anemia falciforme: hemoglobinopatia hereditária.
1: traço falciforme Hb-AS heterozigoto
2: anemia falciforme Hb-SS homozigoto

Causado pela substituição de um aminoácido na cadeia beta onde o acido glutâmico é substituído pela valina. A anemia falciforme apresenta-se pela herança da hemoglobina S em homozigoto (Hb-SS) ou associada a outras hemoglobinas como a Hb-SC e a Hb-SD ou influência com talassemia, SB-talassemias ou anemia falciforme com alfa-talassemia.

No traço falciforme as pessoas são assintomáticas. No esfregaço sanguíneo os eritrócitos são normais podendo apresentar poucas hemácias em alvo. Na anemia falciforme (Hb-SS) apresenta-se como uma anemia grave, crônica e se manifesta na infância. Quando a hemoglobina fetal Hb-F encontra-se em níveis elevados os eritrócitos falcizam mais lentamente.

A enfermidade da Hb-SC é mais frequente que a Hb-CC cuja sintomatologia é menos intensa do que na anemia falciforme. As crises são menos frequentes e menos dolorosa. A esplenomegalia pode ser o único achado no exame físico ao contrário da anemia falciforme que após os 10 anos é rara.

Na Hb-S/B-talassemia após a Hb-SS e Hb-SC é a mais frequente em afro americanos e pessoas do Mediterrâneo.
Na Hb-S/alfa-talassemia embora a enfermidade seja menos grave, a doença vascular oclusiva não é.

h2: Diagnóstico laboratorial.

Dosagem da bilirrubina total: a hemólise é responsável pelo aumento da bilirrubina total com predomínio da bilirrubina indireta.
Hiperplasia eritróide: índice reticulocitário acima 2% ou maior que 100.000 por mm^3.

O diagnóstico é confirmado por eletroforese da hemoglobina em acetado de celulose junto com uma das provas de solubilidade de Hb-S e análise da Hb-F.
NOTA: É aconselhável correr a eletroforese da hemoglobina em pH ácido e pH alcalino quando uma variante for detectada.

Cromatografia líquida de alta performance (HPLC- higt performance liquid chromotograf), para diagnósticos da beta-talassemia: aumento do Hb-A2 e dosagem da Hb-F.

NOTA: A hemoglobina D o heterozigoto é assintomático e a homozigotos é raríssima no Brasil. Na eletroforese em pH alcalino A Hb-D migra com S e em pH ácido a Hb-D migra com Hb-A, A Hb-D é diferenciada com facilidade em HPLC.

h3:Defeito na síntese da hemoglobina: talassemia

1: Quimicamente a hemoglobina é constituída de uma proteína globular de estrutura quaternária que contém 4 cadeias de polipeptídios (cadeias de globina) e um grupo heme ligado a cada uma das cadeias de globina. A heme é um complexo de ferro-

protoporferina onde o ferro é ligado. As cadeias polipeptídicas são designadas de alfa, beta, gama e delta. Cada cadeia é constituída por um par de cadeias alfa, o outro varia conforme aa hemoglobina formada:

- Hemoglobina A = alfa 2 beta 2
- Hemoglobina F = alfa 2 gama 2
- Hemoglobina A2 = alfa 2 e delta 2

2º) Talassemias: são enfermidades hereditárias tendo em comum uma deficiência na síntese das cadeias de globina. Ocorre praticamente em todos os grupos étnicos de elevada prevalência na Grécia e na Itália, nos árabes e turcos e de baixa prevalência nos negros.

Beta talassemia: é a terceira hemoglobinopatia no Brasil ficando atrás apenas da anemia falciforme e a hemoglobina SC.

A talassemia maior ou anemia de Cooley: como a Hb-F e a Hb-A2 não possuem cadeias beta elas são sintetizadas normalmente, A Hb-F nos casos das talassemias major variou de 3 a 80% e a concentração de Hb-A2 variou de 2 a 8%

O estado heterozigoto ou beta-talassemia menor os pacientes são assintomáticos.

Diagnóstico: no estado heterozigoto é feito através da dosagem da Hb-A2 e comprovação de microcitose e hipocromia.

Na Beta talassemia intermediária: o sangue periférico mostra poiquilocitose, microcitose e hemácias em lagrima. A contagem de reticulócitos é normal ou elevada. A eletroforese de hemoglobina mostra aumento de Hb-A2 entre 4 e 8 e o Hb-F, entre 1,5 e 5%. A HPLC e atualmente o método preferido para o diagnóstico da Beta talassemia.

Beta talassemia major: praticamente não há Hb-A na eletroforese, a quantidade de Hb-A2 são variáveis e o predomínio é de Hb-F.

Talassemia alfa: detectado 5 minutos após o início da eletroforese. Depois ele desaparece. Temos três formas de alfa-talassemia traço talassêmico: (deleção de um ou dois genes) O estado heterozigoto: alfa-talassemia com deleção alfa 1 (αα/α-) é a mais frequente no mundo ocorrendo em 20 a 30 % na população negra da África, alta também na região do Mediterrâneo, Indonésia e Índia. Doença da hemoglobina H.(três genes afetados e síndrome de hidropisia fetal (quatro genes afetados)
Diagnósticos: precipitados de Hg H intraeritrocitário, eletroforese de Hg e biologia molecular.

Bibliografia

1: Hemograma, Como fazer e interpretar. 1 edição 2007 Raimundo Antônio Gomes Oliveira
2: Fisiopatologia Clínica, 5 edição 1998 Bevilacqua , Bensoussan, Jansen e Spínola.
3: Hematologia introdução, Samuel I. Rappaport
4: A Clínica e o Laboratório, 16 edição1996 Alfonso Balcells Gorina
5 : Hemograma, manual de interpretação, 2009 5 edição Renato Failace.
6: Doenças que Alteram os Exames Hematológicos 2010 Flavio Augusto Naoum.
7: Hematologia Clínica,1 edição Brasileira 1998 Wintrope.
8: Patologia, 6 edição 2000 Robins e Cotran
9; Medcurso 2011 Volume 1 e 2.