The background of the cover is a microscopic view of a blood smear. It features numerous red blood cells (erythrocytes) of various sizes and shapes, some appearing normal and others slightly irregular. Several white blood cells (leukocytes) are visible, characterized by their large, multi-lobed nuclei stained in a deep purple or blue color. The overall color palette is dominated by the reds of the erythrocytes and the purples of the leukocyte nuclei, set against a slightly darker, reddish-brown background.

**Atlas Citológico De Conclusão de
Curso de Citologia Clínica e
Laboratorial da Academia de Ciência e
Tecnologia de São José do Rio Preto -
SP**

***Citologia das Leucemias
Linfocítica e Mielóide Crônica e
Aguda***

Elen Gigante Colamego

CITOLOGIA DAS LEUCEMIAS LINFOCÍTICA E MIELÓIDE CRÔNICA E AGUDA.

1. INTRODUÇÃO

As células circulantes no sangue têm características especiais, sendo em sua grande maioria células maduras, com funções definidas e vida limitada. No entanto, a duração de vida das células na circulação é limitada, variando de horas, dias ou anos dependendo da célula em questão. Com isso, há uma necessidade de constante renovação dessas células circulantes no sangue periférico, sendo esta renovação celular feita através da hematopoiese, ou seja, produção de células hematológicas que, na vida adulta, ocorre na medula óssea (Figura 1.1).

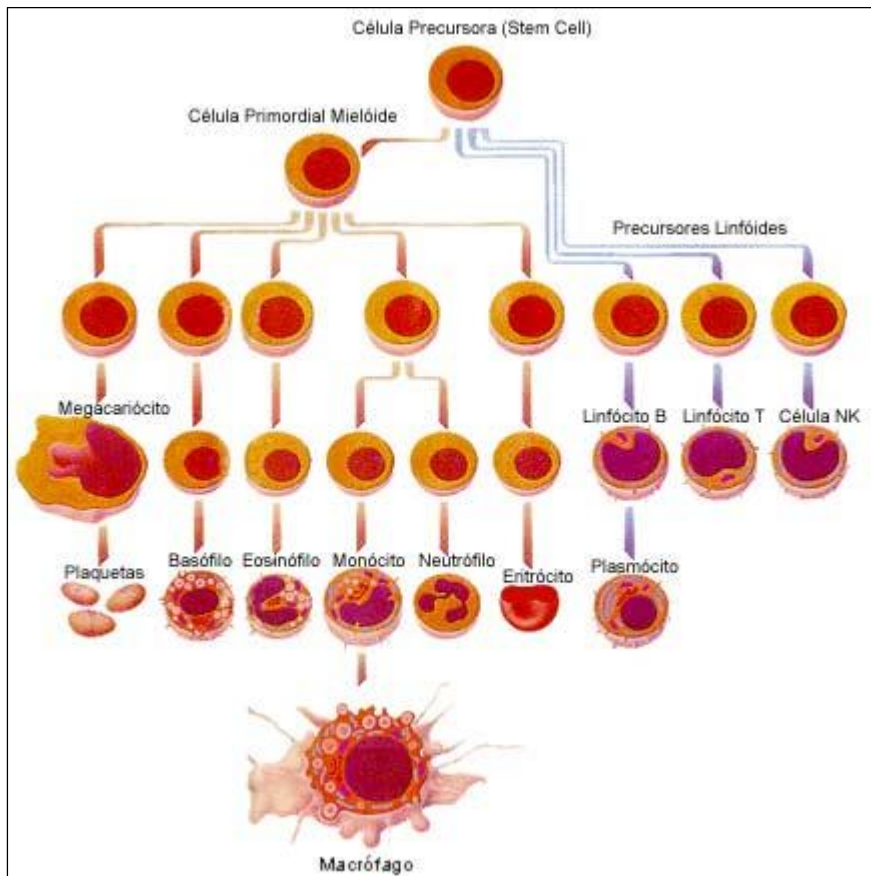


Figura 1.1: Esquema hematopoiese normal.

No entanto, algumas doenças podem acometer o sistema hematopoiético desregulando-o e conseqüentemente afetando a renovação celular normal.

As leucemias são doenças neoplásicas que acometem o sistema hematopoiético, resultantes de uma proliferação desregulada de um clone celular com alterações nos mecanismos de diferenciação e apoptose, o qual acaba substituindo as células sanguíneas normais, gerando a malignidade. Essas células produzidas na medula óssea, por sua vez, extravasam para o sangue periférico onde podem ser vistas em grande número, podendo até mesmo infiltrar outros locais como fígado, baço, linfonodos e outros tecidos. Assim, o processo neoplásico que dá origem ao clone leucêmico pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase da hematopoese.

As leucemias são classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e o grau de maturação das células. Nas leucemias crônicas as células leucêmicas conseguem, ainda, fazer parte do seu trabalho e se agrava lentamente; já as leucemias agudas são caracterizadas pela proliferação clonal rápida acompanhada de bloqueio maturativo variável fazendo com que essas células não consigam mais desenvolver o trabalho de uma célula normal.

Além disso, as leucemias também podem ser agrupadas baseando-se nos tipos de glóbulos brancos que afetam, sejam eles linfóides ou mielóides. Aquelas que afetam as células linfóides são chamadas de linfóide, linfocítica ou linfoblástica; já aquelas que afetam as células mielóides são chamadas de mieloide ou mieloblástica.

Com isso, combinando-se esses dois grupos, existem quatro tipos mais comuns de leucemia: a **leucemia linfóide crônica**, que afeta as células linfóides e se desenvolve vagarosamente, sendo comumente diagnosticada em pessoas com mais de 55 anos e raramente em crianças; a **leucemia mieloide crônica**, que afeta as células mielóides e se desenvolve, a princípio, vagarosamente, acometendo principalmente adultos; a **leucemia linfóide aguda**, que afeta células linfóides e agrava-se rapidamente, sendo comumente diagnosticadas em crianças; e a **leucemia mieloide aguda**, que afeta as células mielóides e avança rapidamente, ocorrendo tanto em adultos como em crianças.

2. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA - LLC

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa que acomete, geralmente, indivíduos na idade madura e idosos.

Tem evolução lenta característica, passando mesmo despercebida durante um tempo relativamente longo, que além de infiltrarem órgãos linfoides como gânglios linfáticos e baço, também estão presentes na medula óssea e sangue periférico.

Geralmente, o diagnóstico é feito pelas características das células neoplásicas no sangue periférico e nos esfregaços da medula óssea. Entretanto, muitas vezes a análise da histologia da medula óssea, gânglios linfáticos e baço, são indispensáveis para o diagnóstico. Finalmente, estudo citogenético e de biologia molecular podem ser necessários para o estabelecimento do diagnóstico correto.

No sangue periférico há leucocitose variável, dependendo da fase da doença, com linfocitose absoluta que, algumas vezes, pode simular uma reação linfocitária benigna ou reacional.

O exame morfológico das células circulantes mostra alta porcentagem de linfócitos sendo que pequenas porcentagens de células são maiores, pró-linfócitos e raros linfoblastos. Além disso, destaca-se uma quantidade relativamente grande de células alteradas, que caracterizam as **sombras nucleares de Grumprecht** (Figura 2.1).

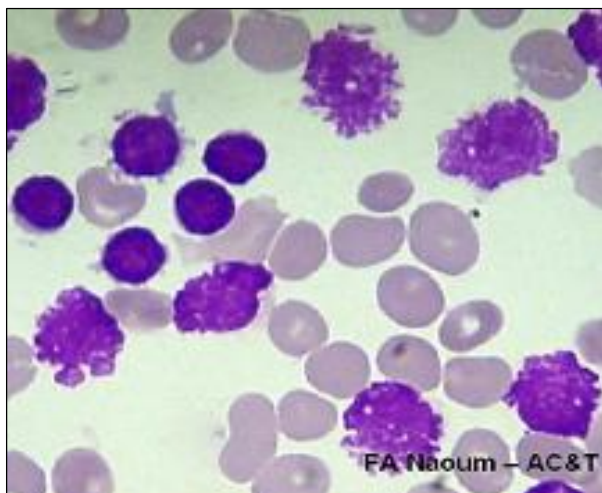


Figura 2.1: Sombras Nucleares de Grumprecht

A medula óssea está relativamente infiltrada por linfócitos dependendo da fase da doença. Nas fases avançadas a infiltração está sempre presente com aspectos histológicos que variam.

Ao exame histológico, observa-se intensa hiperplasia linfocitária com predomínio de células maduras e elementos mais jovens (Figura 2.2), como grandes linfócitos e/ou células blásticas hiperbasófilas, em menor número (Figura 2.3).

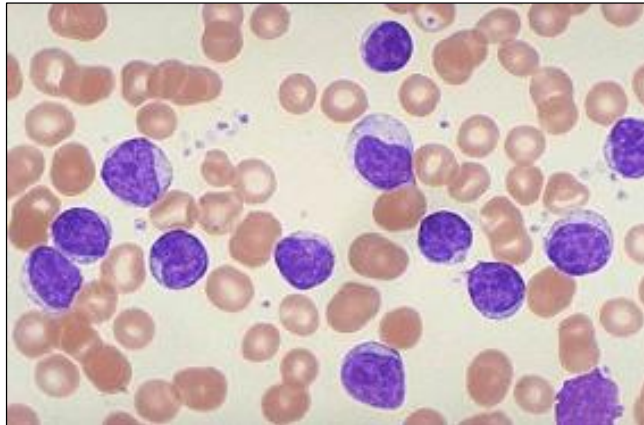


Figura 2.2: Células linfocíticas maduras, mas com presença de elementos mais jovens

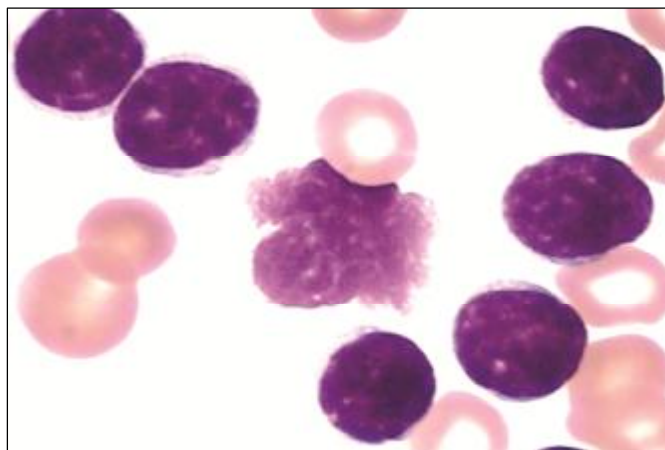


Figura 2.3: Células linfocitárias hiperbasófilas

Sintomas e Sinais de anemia podem estar presentes, mas raramente são intensos. Petéquias e equimoses são raras. No entanto, como a LLC pode evoluir lentamente, durante anos, pode haver aumento progressivo de prolinfócitos e a piora da anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, enfartamento ganglionar e resistência ao tratamento.

Assim, o achado hematológico característico da LLC é a linfocitose persistente de linfócitos pequenos, núcleo redondo, cromatina densa e citoplasma escasso (Figura 2.3 e Figura 2.4). Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam anemia ou plaquetopenia e a medula óssea está infiltrada por mais de 30% de linfócitos.

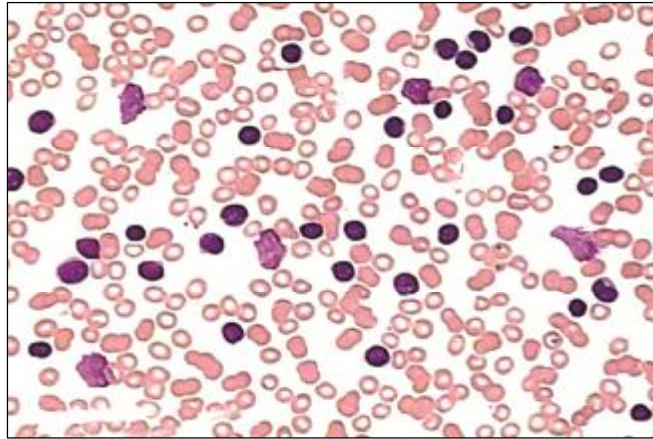


Figura 2.3: Presença de linfócitos pequenos com cromatina densa e citoplasma escasso em sangue periférico

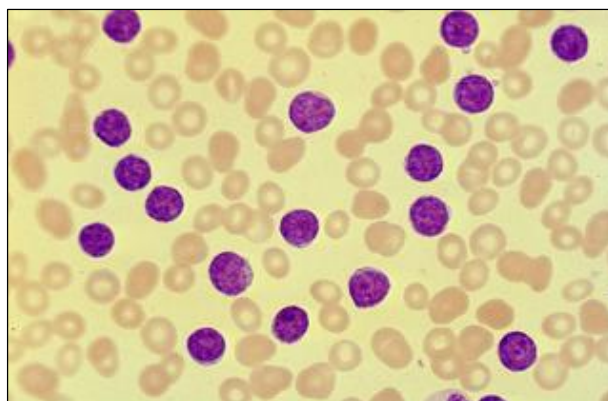


Figura 2.4: Linfocitose normalmente de Linfócitos pequenos

O fato, então de a LLC apresentar evolução longa e benigna na maioria das vezes levou à consideração de que os pacientes deveriam ser acompanhados clínica e hematologicamente de modo periódico a fim de se definir quando e como eles precisariam ser tratados.

Com isso, até o momento não existe nenhum tratamento curativo para a LLC. As indicações para o tratamento dependem do estágio da doença. Para pacientes com estágios iniciais é necessário um período de observação, em intervalos de 3 a 6 meses, para definir se a doença é estável ou progressiva. Se a doença for estável nenhum

tratamento deve ser instituído, pois existem evidências de que a introdução de terapêutica nesta fase é prejudicial. Para pacientes com estágios intermediários, existem dois tipos de evolução. Na primeira, que inclui aproximadamente um terço dos pacientes, a doença é estável e os pacientes devem ser seguidos, sem tratamento. Nos demais, a doença mostra progressão nos primeiros um ou dois anos após o diagnóstico (rápido aumento do volume do baço ou dos gânglios, rápido aumento do número de linfócitos no sangue) ou sintomas associados à doença. Para estes pacientes deve ser indicado o tratamento, tendo como objetivo prolongar a sobrevida com boa qualidade de vida. Os pacientes em estágios de alto risco devem ser tratados, porém, há ainda, controversa sobre a terapia ideal para esses casos.

3. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA – LLA

Até 1980, a leucemia era a causa mais comum de morte em crianças acometidas com câncer. No entanto, desde então, com as novas técnicas de tratamento da doença, a mortalidade por leucemia tem diminuído progressivamente.

A leucemia linfoide aguda (LLA) representa 75-80% de todos os casos de leucemia em indivíduos com até 15 anos de idade, sendo responsável por apenas 20% das leucemias agudas no adulto.

A leucemia linfoide aguda é uma doença que se caracteriza pelo acúmulo de linfoblastos em numerosos órgão e tecidos, notadamente na medula óssea e no sangue periférico. Além disso, é considerada o resultado de anormalidades ocorrendo em uma célula progenitora do sistema linfo-hematopoético. Essas normalidades modificam o programa de diferenciação celular, determinando uma vantagem proliferativa do clone leucêmico sobre as células do tecido hematopoético normal. Muitas evidências sugerem que as alterações genéticas que ocorrem nas células leucêmicas comprometem genes que regulam o ciclo celular e são importantes para o sistema hematopoético, tanto no sentido de diferenciação e proliferação como da morte celular. Com isso, é visível o acúmulo de grandes quantidades de linfoblastos em diferentes etapas de maturação, já que os mesmo mantêm a capacidade de multiplicação, mas não de diferenciação até suas formas maduras e normais (Figura 3.1).

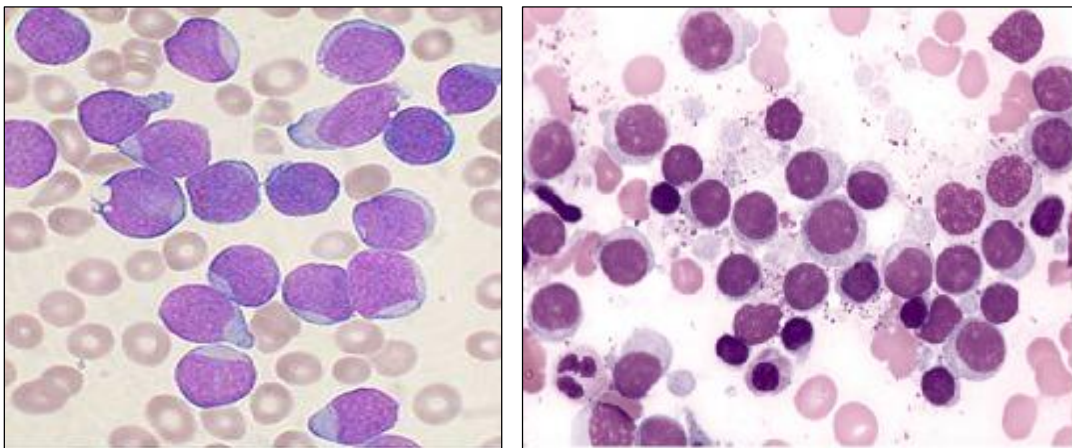


Figura 3.1: Linfoblastos no sangue periférico de paciente com LLA

Como as células leucêmicas possuem uma vantagem proliferativa sobre as normais, a função do sistema hematopoético é afetado, resultando em anemia, trombocitopenia e diminuição da imunidade mediada por células desse sistema. Por outro lado, o acúmulo de células leucêmicas determina o aumento do fígado, baço e linfonodos.

Assim, o hemograma está quase sempre alterado; podendo revelar uma anemia normocítica e normocrômica, plaquetopenia e presença de blastos na contagem diferencial dos leucócitos (Figura 3.2). No entanto, a contagem leucocitária é elevada em grande parte dos pacientes, mas frequentemente pode estar normal ou diminuída, sendo, então as alterações no hemograma mais discretas, levando a um atraso no diagnóstico.

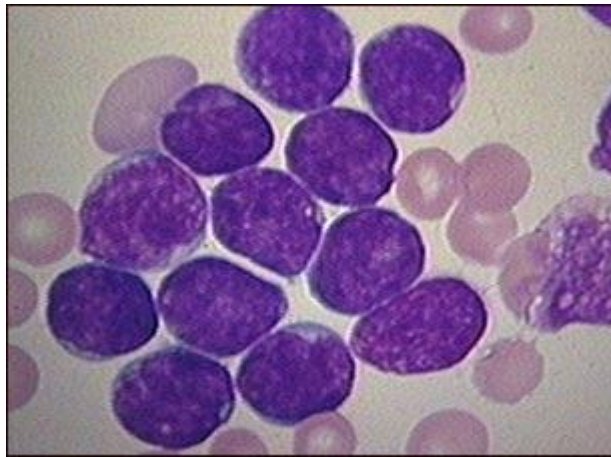


Figura 3.2: Sangue periférico de paciente com LLA

O perfil metabólico do sangue não está substancialmente alterado na leucemia, porém é comum a elevação da desidrogenase láctica e do ácido úrico, ambos representando uma rápida destruição e regeneração celular. O estudo da coagulação na maioria dos casos é normal; o fibrinogênio usualmente está elevado refletindo uma resposta inflamatória inespecífica.

Contudo, o diagnóstico definitivo da leucemia tem base no exame da medula óssea, que na maioria das vezes, a infiltração desta pelas células leucêmicas é evidente. No entanto, ocasionalmente, o material de medula óssea é muito difícil de ser obtido devido à necrose, fibrose ou a uma excessiva quantidade de células. Nesses casos, a biópsia da medula óssea e o preparo de *inprints* podem oferecer células para a morfologia, citoquímica, análise citogenética e imunofenotipagem.

Tradicionalmente, as células neoplásicas da LLA podem ser subdivididas conforme a classificação morfológica desenvolvida pelo Grupo Cooperativo Francês-

Americano-Britânico (FAB) em L1, L2 e L3. Porém, como essa classificação não prevê características de imunofenotipagem, alterações citogenéticas ou comportamento clínico da doença, há consenso em que a tradicional classificação seja modificada para LLA derivada de células precursoras de células B, LLA derivada de células precursoras de células T e LLA de células de Burkitt.

As LLAs do subtipo L1 (Figura 3.3) representam 25-30% dos casos, apresentam predominância de linfoblastos de tamanho uniforme, geralmente pequenos ou médios, com núcleo regular e cromatina homogênea, mas com pouco citoplasma e nucléolos difíceis de serem visualizados.

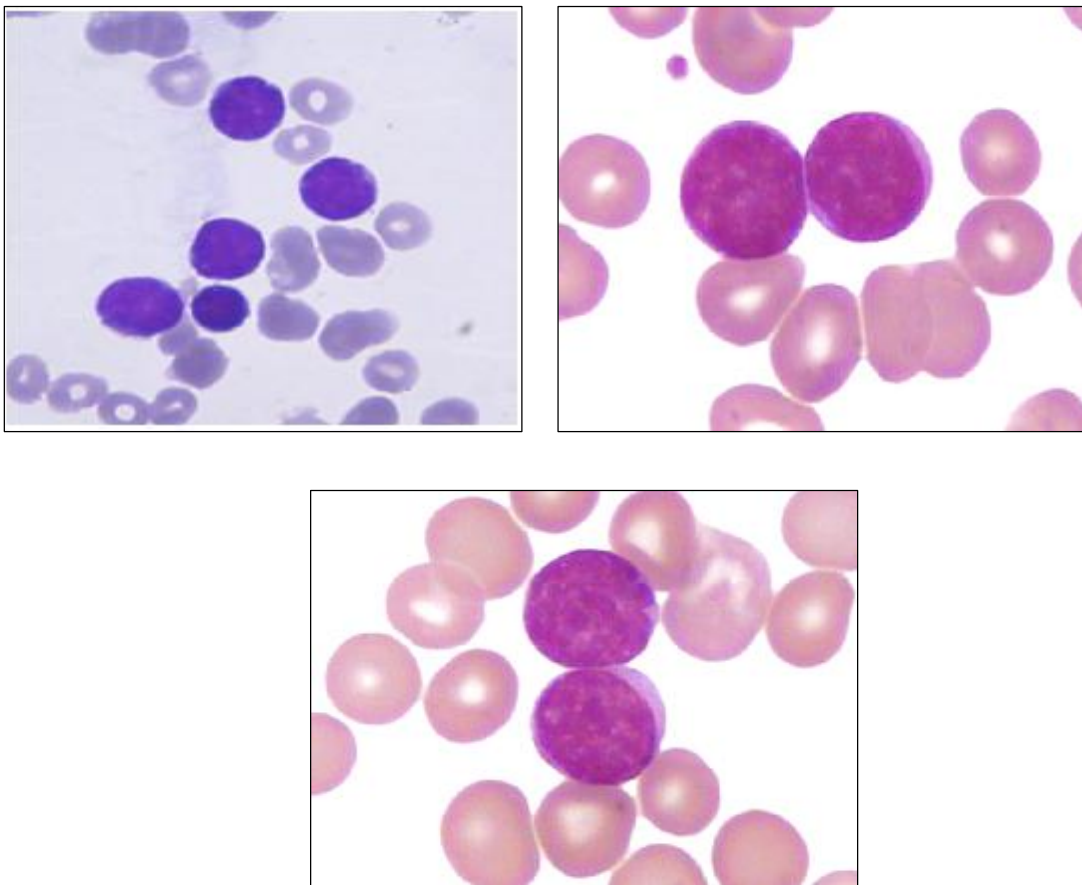


Figura 3.3: LLA subtipo L1

As LLAs do subtipo L2 (Figura 3.4) representam aproximadamente 70% dos casos, sendo a mais comum dos três tipos e mais encontrada nos adultos, apresentam linfoblastos de tamanho grande e sem uniformidade morfológica, com núcleo irregular e cromatina heterogênea, além de apresentarem nucléolos visíveis e citoplasma abundante.

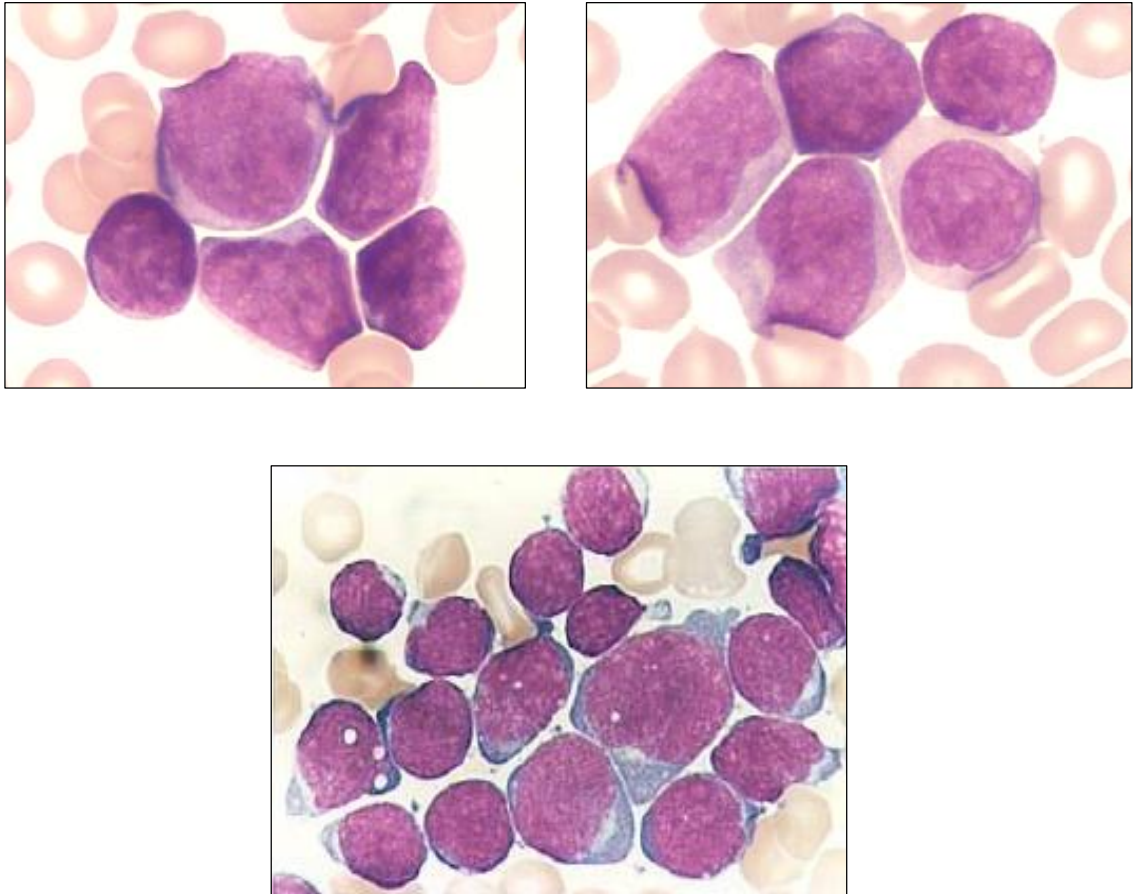


Figura 3.4: LLA subtipo L2

Por fim, as LLAs do subtipo L3 (Figura 3.5) representam aproximadamente 1-3% dos casos, apresentam linfoblastos muito grandes com característico citoplasma hiperbasofílico e com múltiplos vacúolos.

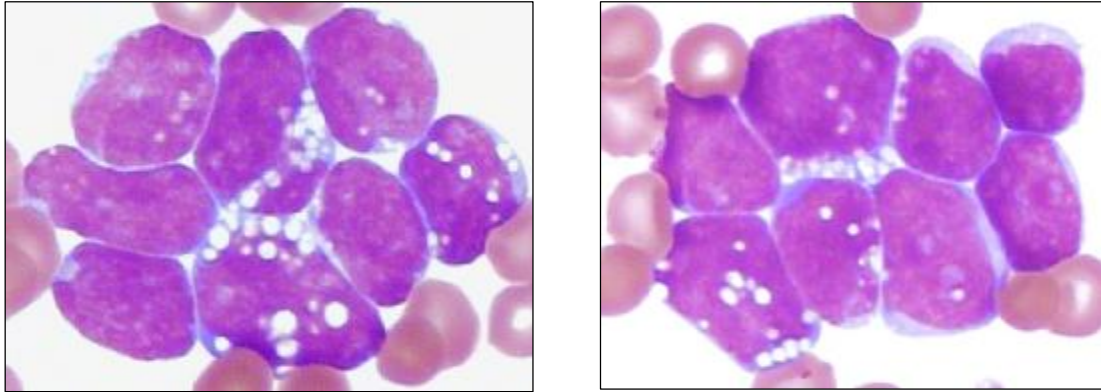


Figura 3.5: LLA subtipo L3

Assim, devido a LLA apresentar diferentes subtipos a abordagem terapêutica depende de uma correta avaliação diagnóstica, de um acompanhamento clínico adequado e de quimioterapia combinada agressiva e em alguns casos mais avançados considerar o transplante de medula como terapêutica.

4. LMC

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma expansão clonal de células progenitoras hematopoiética, traduzindo-se por hiperplasia mieloide, leucocitose, neutrofilia, basofilia e esplenomegalia. A história natural constitui-se inicialmente de uma fase crônica mais prolongada seguida de uma fase acelerada e, finalmente, advém a crise blástica habitualmente fatal. O cromossomo Filadélfia (cromossomo Ph ou Ph¹) é característico desta doença, sendo produto da translocação t(9;22)(q34;p11), resultando na fusão dos genes ABL e BCR. A proteína c-abl, uma tirosina quinase estritamente regulada, é predominantemente presente no núcleo e tem um papel chave no controle do ciclo celular, fato que o torna desregulado uma vez que há fusão dos genes ABL e BCR.

A LMC constitui 14% de todas as leucemias e sua incidência é de 1,6 casos por 100.000 habitantes/ano, sendo discretamente predominante no sexo masculino.

As manifestações clínicas da LMC dependem da fase da doença. Ela se inicia por uma fase crônica, de duração mediana de quatro a cinco anos, seguida por uma fase acelerada de duração mais curta, e finalmente, uma fase chamada de crise blástica.

Na fase crônica (Figura 4.1), as manifestações clínicas comuns são sintomas constitucionais como fadiga, sudorese, perda de peso e febrícula e os achados ao exame clínico de palidez, esplenomegalia e manifestações hemorrágicas discretas. A intensidade das manifestações clínicas depende do volume da doença existente, traduzido pela leucocitose e organomegalia, sendo que a esplenomegalia está presente em mais de 80% dos casos, podendo causar certo desconforto abdominal dependendo de seu volume.

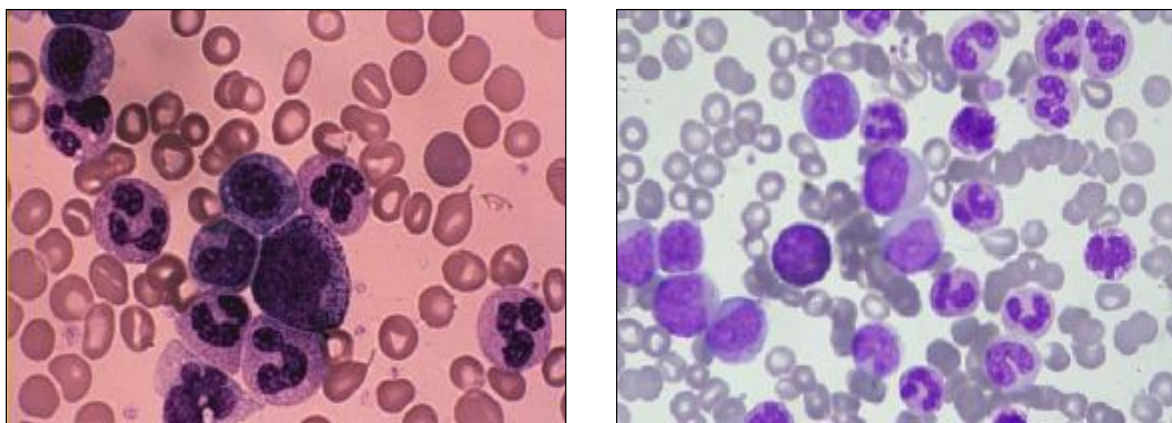


Figura 4.1: Fase Crônica da LMA

No sangue periférico é característica a leucocitose comumente acima de 25.000/ μ l, raramente atingindo níveis superiores a 400.000/ μ l. Na contagem diferencial é caracterizada pela presença de células jovens, promielócitos, mielócitos, metamielócitos e bastonetes, sendo comum um desvio a esquerda não escalonado. Porém, basofilia é um achado comum e eosinofilia pode estar presente. Anemia normocítica e normocrômica discreta é comum e as plaquetas são normais ou aumentadas (Figura 4.2).



Figura 4.2: Sangue periférico de paciente com LMC

A fase acelerada da LMC (Figura 4.3) caracteriza-se por progressiva resistência à terapêutica, aumento da esplenomegalia, da basofilia (basófilos excedendo 20% no sangue periférico) e do número de células blásticas (blastos e promielócitos mais que 10% e inferior a 20% no sangue e na medula óssea) trombocitose ou trombocitopenia (contagem de plaquetas inferiores a 100.000/ μ l), leucocitose superior a 100.000/ μ l, mielofibrose e evolução clonal citogenética (anormalidades citogenética clonal adicional à presença do cromossomo Ph). Nesta fase, os pacientes podem estar assintomáticos ou apresentar febre, sudorese noturna, perda de peso e dores ósseas.

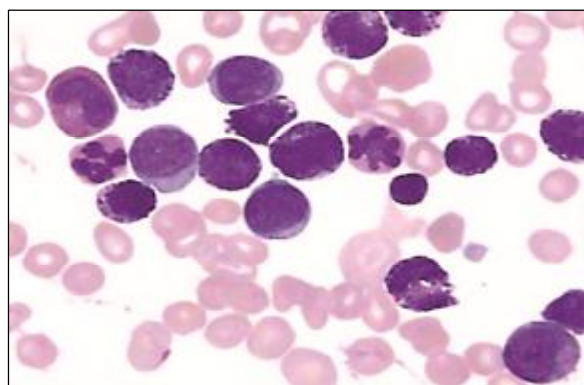


Figura 4.3: Fase Acelerada da LMC

Por fim, a fase blástica (Figura 4.4) é caracterizada pelo aumento de células blásticas, sendo superior a 30% no sangue periférico e na medula óssea (mieloblastos, linfoblastos e células imaturas indiferenciadas). Nesta fase é comum a presença de febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso e dores ósseas. A esplenomegalia aumenta e a infiltração extramedular pode estar presente, particularmente nos linfonodos, pele, ossos e sistema nervoso central. Excepcionalmente, a crise blástica isolada em sítios extramedulares precede a infiltração da medula óssea.

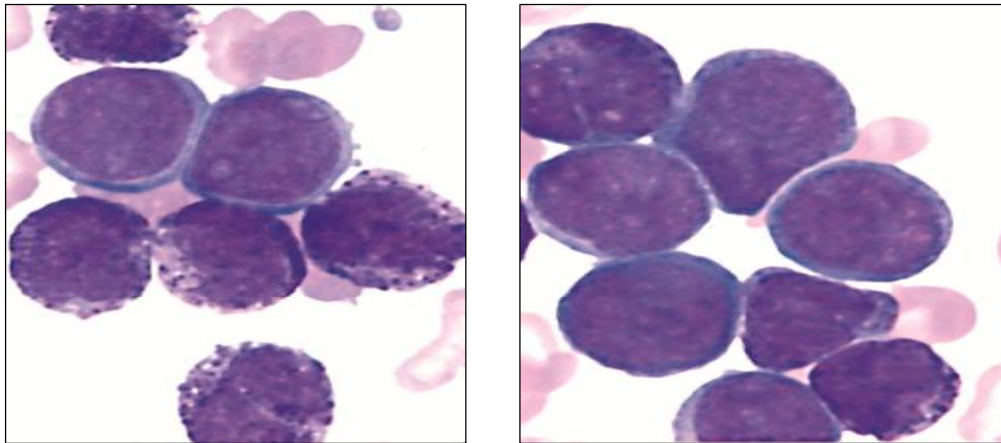


Figura 4.4: Fase Blástica na LMC

Com isso, o diagnóstico diferencial habitualmente não oferece dificuldade, pois o achado da leucocitose neutrofílica, associada a basofilia e inexistência de doença infecciosa ou evidência de neoplasia sistêmica, praticamente definem o diagnóstico. A identificação do cromossomo Filadélfia (Ph) ou a identificação do gene híbrido BCR-ABL por técnicas de biologia molecular concretizam o diagnóstico.

O tratamento da LMC é recomendado em todos os pacientes com o diagnóstico confirmado desta enfermidade. Os recursos terapêuticos disponíveis são os agentes citostáticos (hidroxiuréia, bussulfano), mesilato de imatinibe, α -interferon (IFN) e o transplante de medula, os quais são escolhidos como linha de tratamento dependendo da fase e evolução da doença no paciente.

5. LMA

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença caracterizada pela proliferação clonal e maturação anormal de um dos precursores hematopoéticos da linhagem mielóide. A alteração que desencadeia o processo neoplásico pode ocorrer em qualquer das diferentes linhagens celulares da hematopoese dando em consequência origem aos vários tipos de LMA.

A LMA é uma doença predominante em adultos mais velhos (acima de 60 anos de idade), com mais de 50% dos casos. É mais comum no sexo masculino do que no feminino, representa cerca de 15% - 20% das leucemias agudas da infância e 80% das dos adultos e apresenta um prognóstico pobre, especialmente em pacientes idosos.

Os sinais e sintomas clínicos da LMA devem-se à infiltração da medula óssea e eventualmente outros órgãos pelo clone leucêmico, com a subsequente inibição da hematopoese normal. Os pacientes apresentam anemia, sangramento devido à plaquetopenia e febre às vezes sem foco infeccioso aparente devido à neutropenia. A infiltração leucêmica de vários tecidos pode levar à hepatomegalia e esplenomegalia.

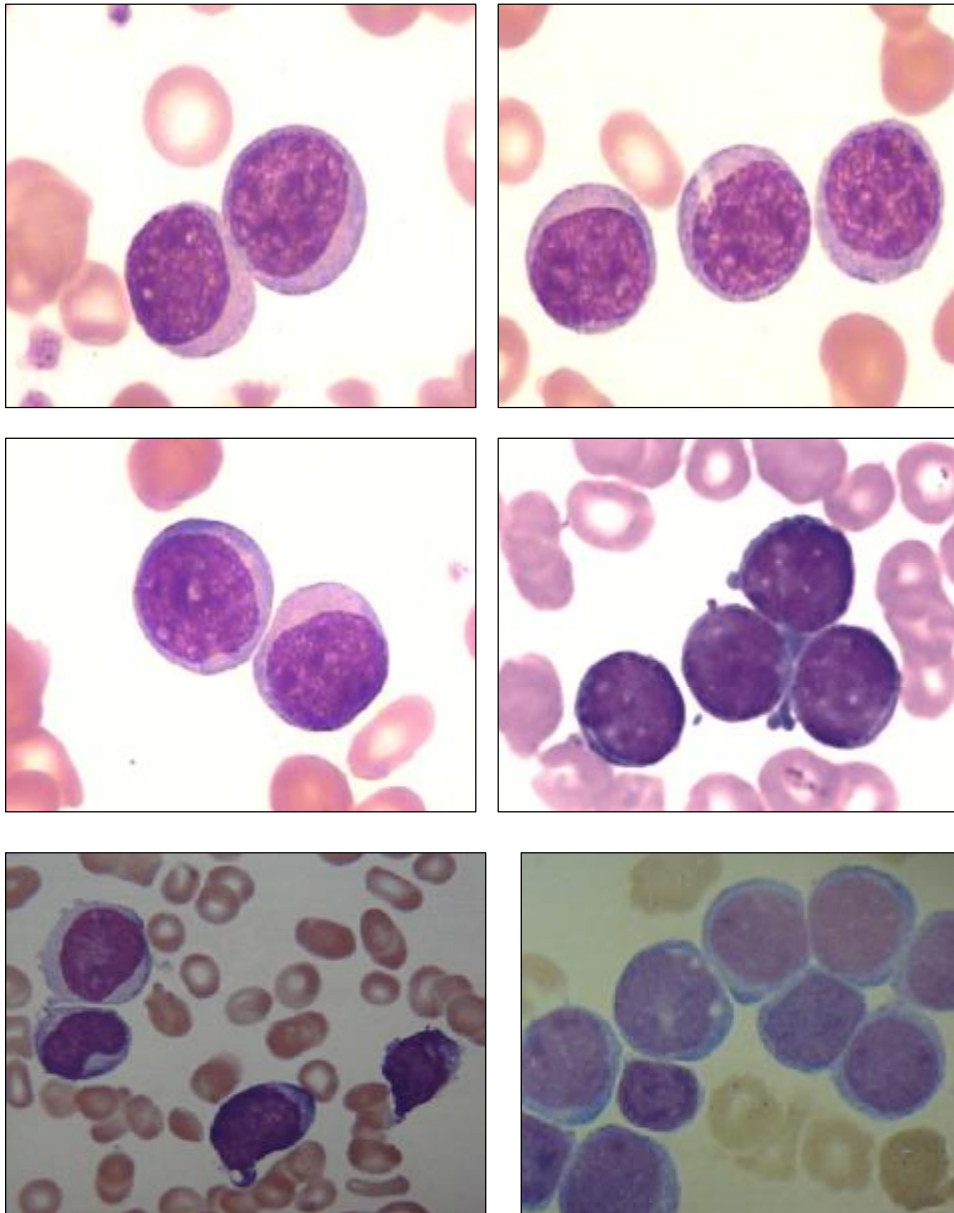
Ao diagnóstico é frequente encontrar no hemograma, anemia, sendo esta normalmente normocítica e normocrômica, e o nível de hemoglobina pode variar amplamente; leucopenia como leucocitose elevadas são comuns; plaquetopenia; neutropenia e presença de mieloblastos. Além disso, para se fazer o diagnóstico de LMA é necessário, ainda, demonstra a diferenciação mielóide dos blastos, seja pela presença de bastonetes de Auer ou coloração positiva para a peroxidase ou com Sudan Black em 3% ou mais dos blastos, ou ainda pela presença de antígenos de linhagem mielóide (como CD13, CD14, CD33 e MPO e outros) nas células leucêmicas, detectados por anticorpos monoclonais e citometria de fluxo.

A heterogeneidade da LMA, assim como uma possível diferença de comportamento biológico de diferentes subtipos, motivou o estabelecimento de uma classificação. Em 1975, o Grupo Cooperativo Francês-Americano-Britânico (FAB) propôs a classificação em seis subtipos, baseada estritamente em aspectos morfológicos e citoquímicos. Em 1985, esta classificação foi revisada com a inclusão de dois novos subtipos M0 (LMA com mínima diferenciação) e M7 (leucemia megacarioblástica aguda) (Tabela 5.1), cujo diagnóstico inclui o uso de marcadores imunofenotípicos. De maneira geral, a classificação FAB das LMAs tem base nas características morfológicas e citoquímicas, e objetiva a determinação da linhagem e do grau de maturação das células blásticas.

ü Leucemia Mielóide Aguda com Mínima Diferenciação (FAB-M0)

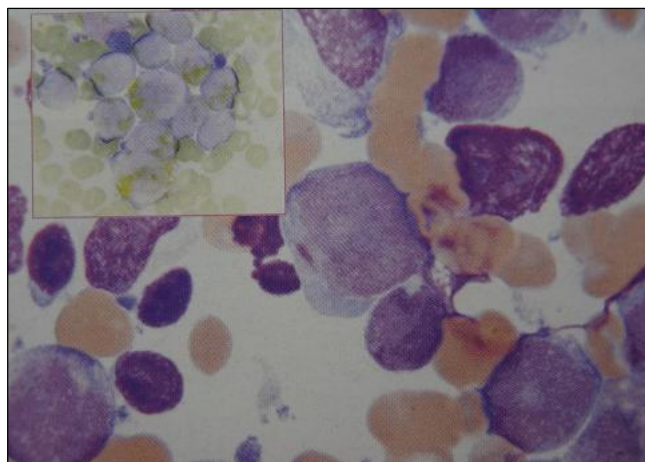
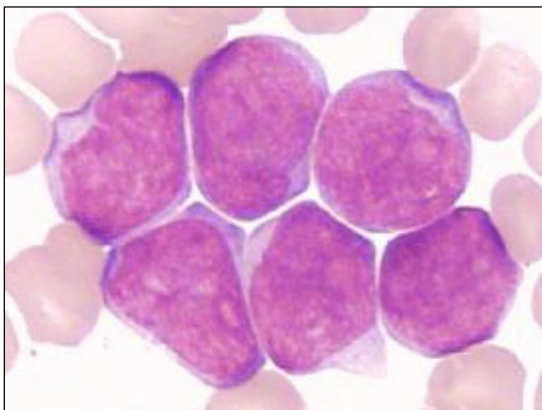
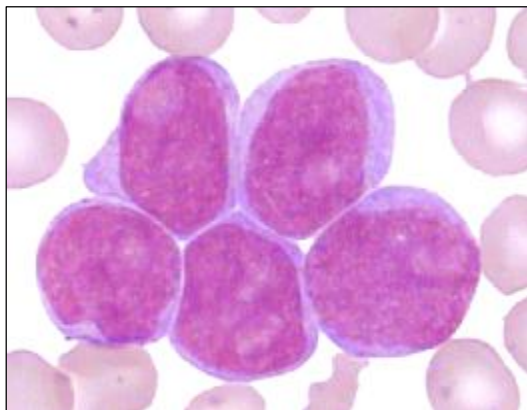
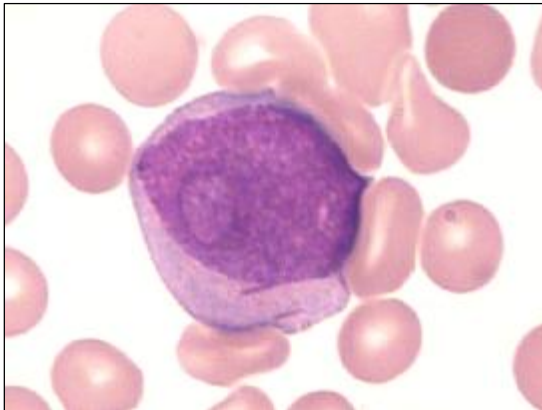
Caracterizada pela infiltração da medula óssea por ao menos 20% de células blásticas, com reação citoquímica para mieloperoxidase (MPO) negativa.

Os blastos são indiferenciados, com identificação morfológica entre mieloblastos e linfoblastos, citoplasma agranular e não se observa bastonete de Auer. Importante realização da imunofenotipagem ou análise citoquímica para diferenciá-la da LLA-L2.



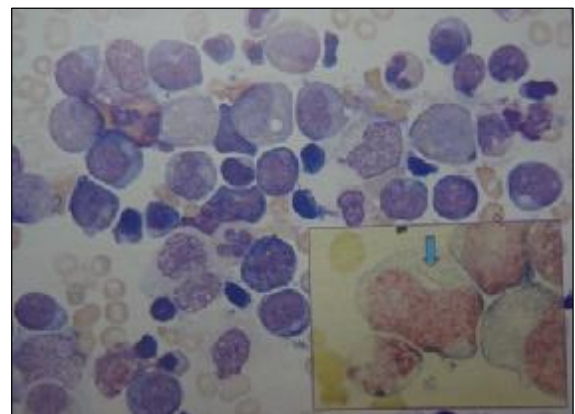
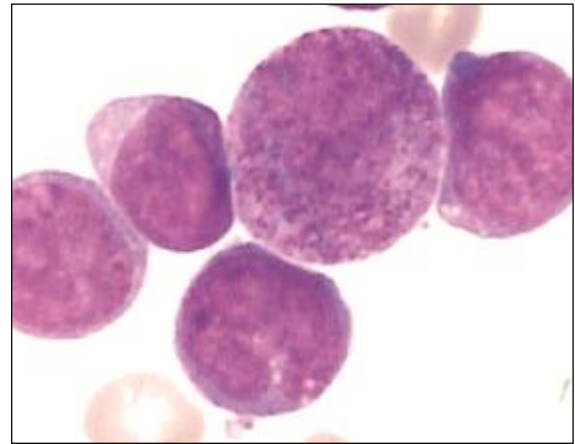
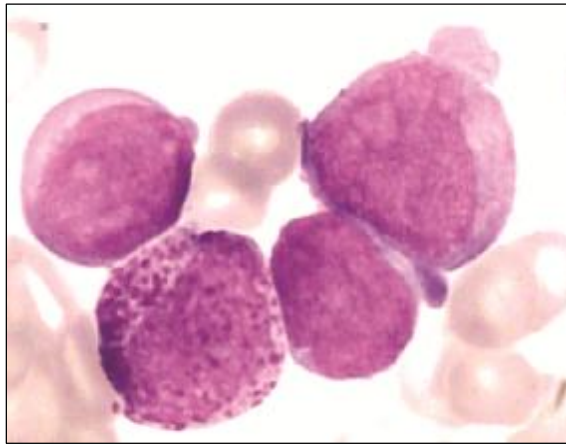
ü Leucemia Mielóide Aguda Sem Maturação (FAB-M1)

Caracterizada pela alta porcentagem de blastos na medula óssea, sem evidências de maturação. Os blastos devem constituir pelo menos 90% das células nucleadas. É essencial a demonstração da natureza mielóide dos blastos, com base em presença de granulações e bastonetes de Auer, ou pela positividade da reação para mieloperoxidase (MPO).



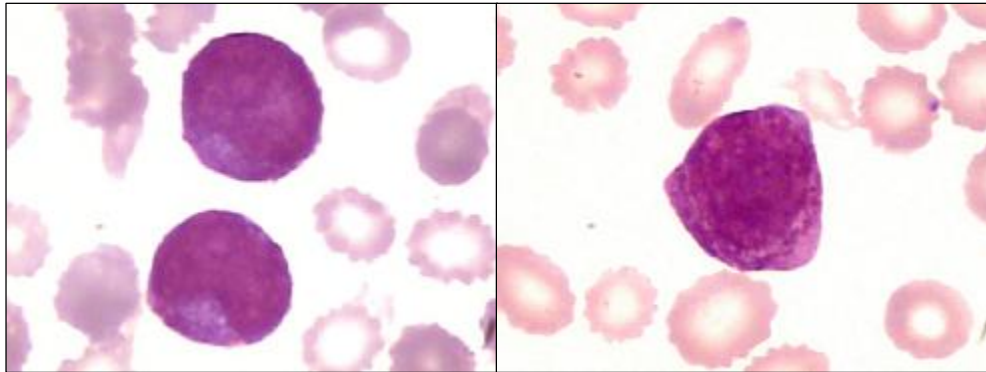
ü Leucemia Mielóide Aguda Com Maturação (FAB-M2)

Caracterizada pela presença de 20% a 90% de blastos na medula óssea; sendo a porcentagem de células monocíticas inferior a 20%. Assim, os blastos possuem maturação granulocítica, citoplasma mais abundante e com granulações e reação positiva para mieloperoxidase MPO.

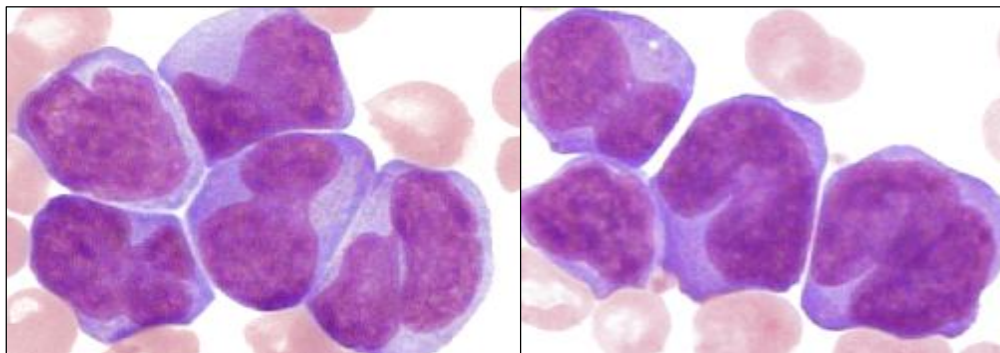


Ü Leucemia Promielocítica (FAB-M3)

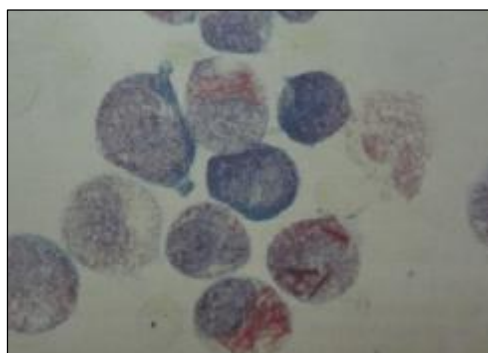
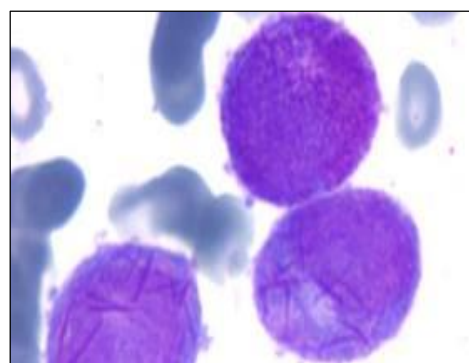
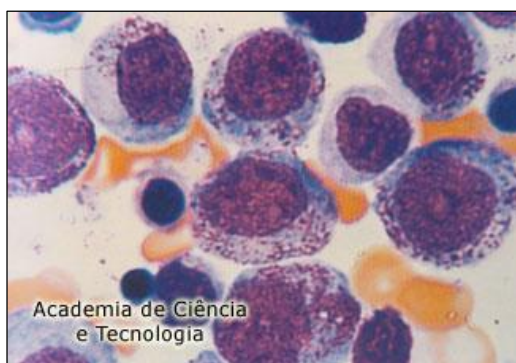
Caracterizada pela presença predominante de promielócitos, com grânulos muito evidentes e típicos desse tipo celular.



Células Hipergranular

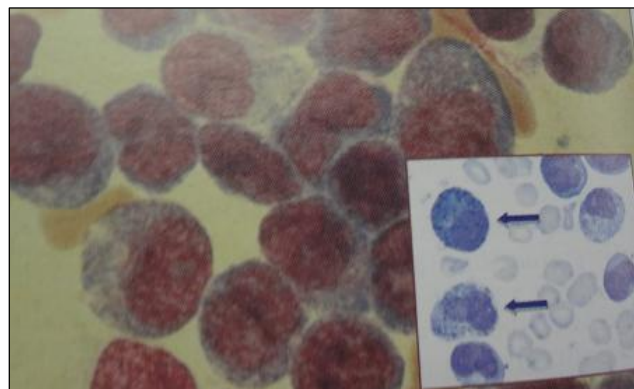
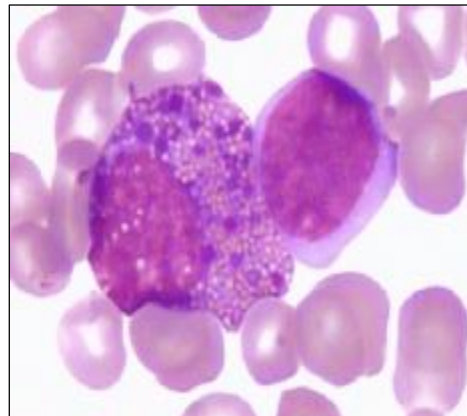
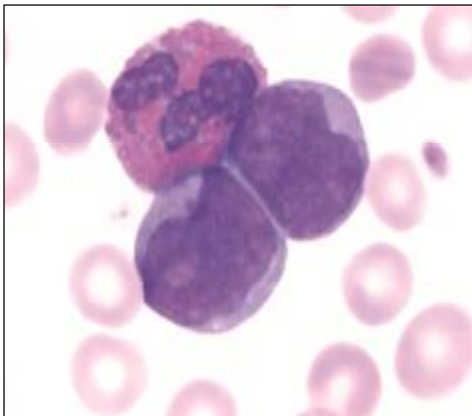
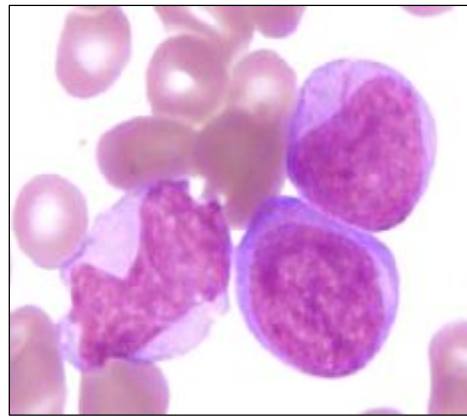
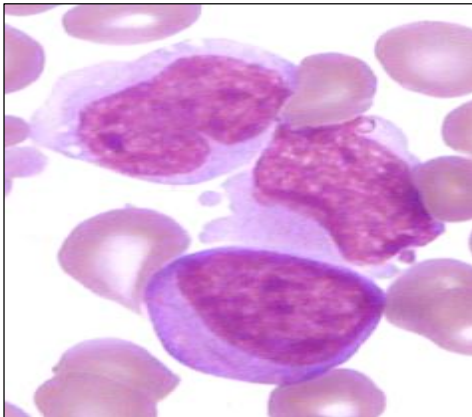


Células Hipogranular



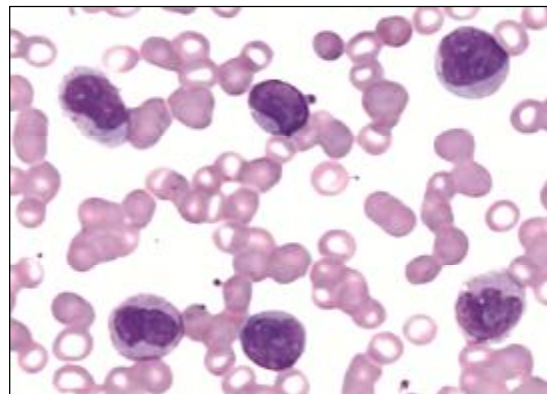
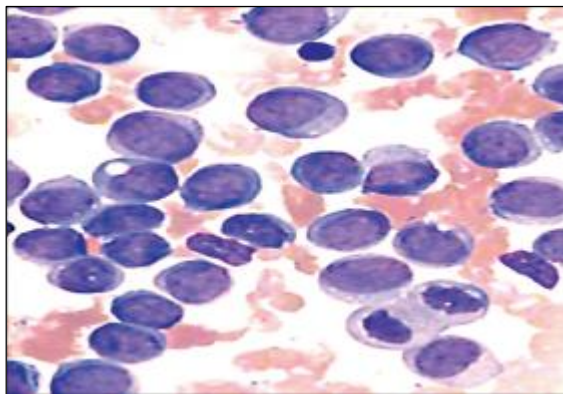
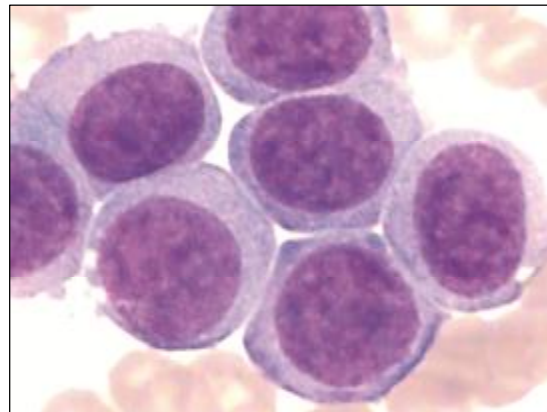
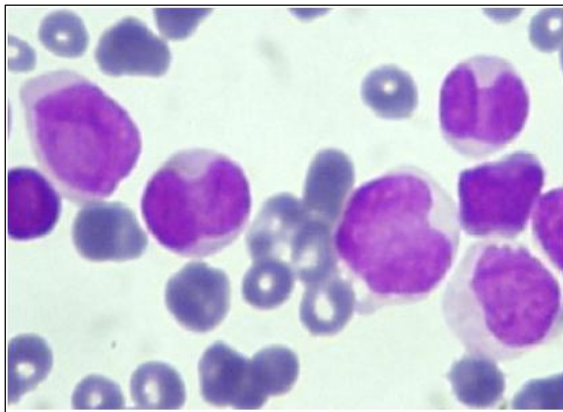
ü Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB-M4)

Caracterizada pela presença de ambos os componentes, granulocítico e monocítico, nas células leucêmicas do sangue periférico e da medula óssea, sendo que os monócitos e os precursores monocíticos na medula óssea constituem de 20% a 80% das células.



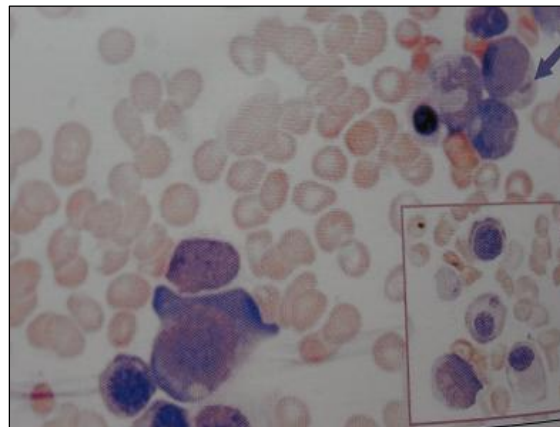
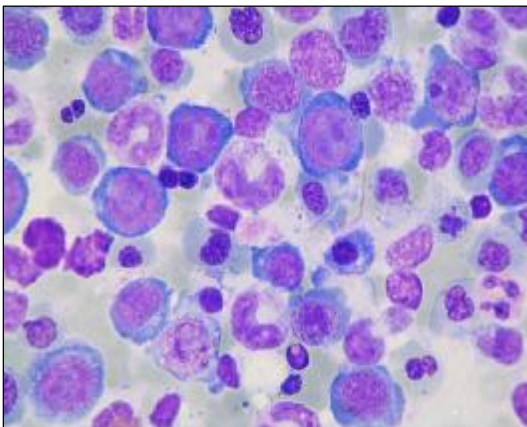
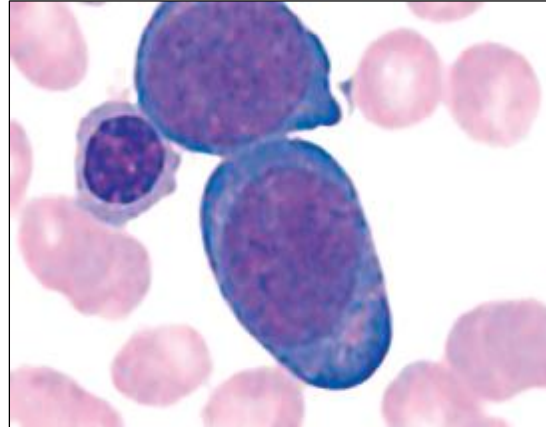
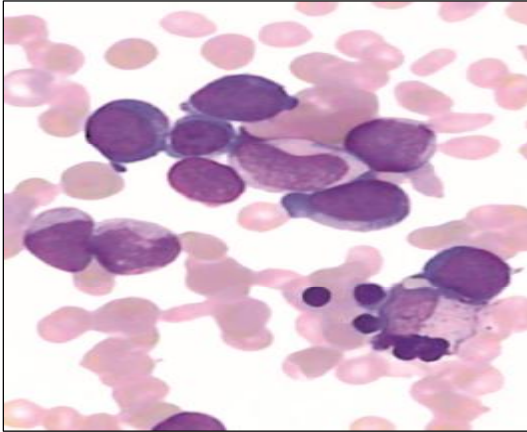
ü Leucemia Monoblástica e Monocítica Aguda (FAB-M5)

Caracterizada pela presença de células não eritróides na medula óssea, monoblastos, promonócitos ou monócitos, sendo que estas constituem 80% ou mais das células que ali estão presentes. O subtipo LMA-M5a (sem diferenciação), conhecida como monoblástica, é constituído em sua grande maioria por células grandes, núcleos bilobados ou dobrados, com nucléolo e citoplasma agranular; o subtipo LMA-M5b (com diferenciação), conhecida como monocítica, é constituída em sua grande maioria por monócitos.



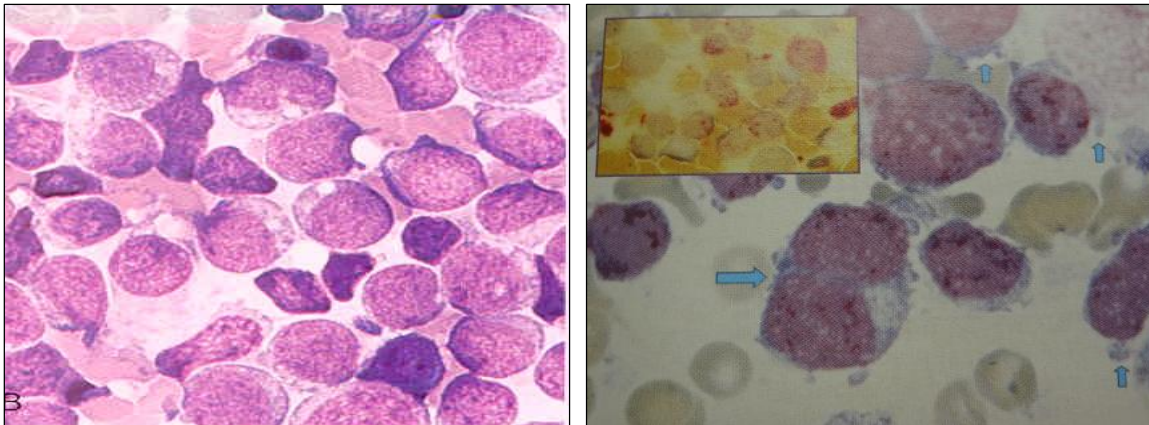
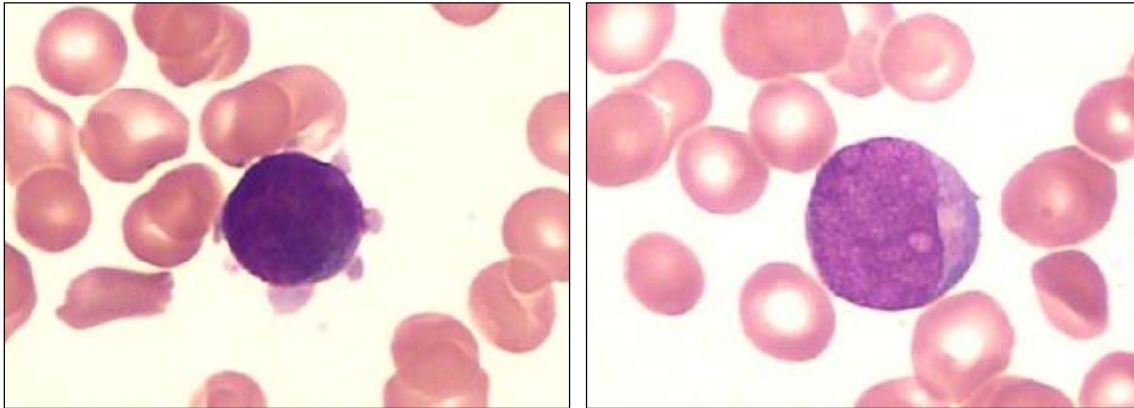
ü Eritroleucemia Aguda (FAB-M6)

Caracterizada pela presença expressiva no sangue periférico de grande quantidade de eritroblastos em todas as fases. Na medula óssea, os eritroblastos constituem mais de 50% de todas as células nucleadas.

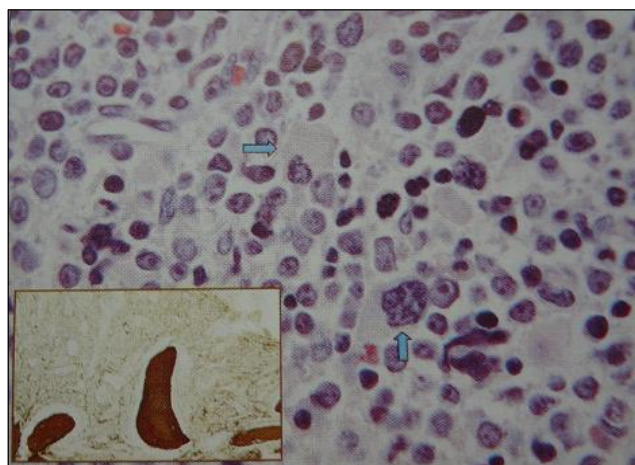


ü Leucemia Megacarioblástica Aguda (FAB-M7)

Caracterizada pela presença de grande quantidade de megacarioblastos na medula óssea, os quais são pequenos e incapazes de produzir plaquetas.



OBSERVAÇÃO: A medula óssea frequentemente apresenta aumento das fibras de reticulina, e comumente o aspirado medular é de difícil obtenção, sendo que em alguns casos a punção é “seca”, sendo necessária a realização de biópsia de medula óssea para firmar o diagnóstico.



Com isso, para que haja tratamento específico e eficaz da LMA é necessário à restauração da hematopoese normal e o retorno dos leucócitos, eritrócitos e plaquetas para níveis próximos aos da normalidade para que, então, as fases subsequentes da quimioterapia e as possibilidades de cura não fiquem comprometidas, dando condição para que o paciente se recupere da melhor forma possível.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ü ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P; PASQUINI, R. Hematologia: Fundamentos e Prática. 1.ed. 2.reimp. edição revista e atualizada. Atheneu.
- ü LORENZI, T.F. Atlas de hematologia: clinica hematológica ilustrada. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- ü MELO, M.A.W; SILVEIRA, C.M. Leucemias e Linfomas: Atlas do sangue periférico. 2.ed.
- ü Atlas hematológico: Leucemias. Disponível em: < <http://www.ciencianews.com.br> >. Acesso em 20 Nov. 2012.
- ü Imagens Células Leucêmicas CD Manual Prático de Hematologia fornecido pelo curso de Citologia Clínica e Laboratorial, coordenado e desenvolvido por: Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum e Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum.