

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES - UNIT
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

CLÁUDIA MARIA SOARES SILVA
TATIANA DE MEDEIROS MARQUES

**PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS AO USO DO
FILGRASTIM (G-CSF): DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO**

Maceió
2015

CLÁUDIA MARIA SOARES SILVA
TATIANA DE MEDEIROS MARQUES

PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS AO USO DO FILGRASTIM (G-CSF): DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Centro Universitário Tiradentes como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Área de concentração: Hematologia

Orientadora: Prof^a Esp. Renata de Almeida Rocha Maria

Co-orientadora: Prof^a Esp. Karine Costa de Ataíde.

Maceió
2015

S586p Silva, Cláudia Maria Soares.
Pacientes oncológicos submetidos ao uso do Filgrastim
(G-CSF): diagnóstico hematológico / Cláudia Maria Soares
Silva; Tatiana de Medeiros Marques; Orientação [de] Prof^a.
Esp. Renata de Almeida Rocha Maria; Coorientação [de]
prof^a. Esp. Karine Costa de Ataíde. – Maceió: Centro
Universitário Tiradentes - UNIT, 2015.
36f. il.

Inclui bibliografia.

TCC (Bacharel em Biomedicina)

1. Leucopenia. 2. Filgrastim. 3. G-CSF. 4. Alterações
Morfológicas. I. Marques, Tatiana de Medeiros. II. Maria,
Renata de Almeida Rocha. (orient.) III. Ataíde, Karine
Costa de. (coorient.). IV. Centro Universitário Tiradentes -
UNIT. V. Título.

CDU: 573:61

Ficha catalográfica: Maria Rejane Silva Barros CRB/4 1853

CLÁUDIA MARIA SOARES SILVA
TATIANA DE MEDEIROS MARQUES

PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS AO USO DO FILGRASTIM (G-CSF): DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Universidade Tiradentes como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 14 de dezembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Renata de Almeida Rocha Maria – (Orientadora)
CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

Cristhiano Sibaldo de Almeida – (Avaliador)
CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

Maria Anilda dos Santos Araújo - (Avaliador)
CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

Aos meus pais José Claudio e Marinete Maciel,
Ao meu esposo Elvio Militão,
Aos meus irmãos Artur Cláudio, Cláudio Neto e Cláudio Henrique,
Cláudia Militão.

A minha família,
Ao meu noivo,
A minha avó Ednela (*in memoriam*).
Tatiana Marques.

AGRADECIMENTO

Sou grata a Deus, por estar sempre presente na minha vida.

Durante estes quatro últimos anos muitas pessoas participaram da minha vida. Algumas já de longas datas, outras mais recentemente. Dentre estas pessoas algumas se tornaram muito especiais, cada uma ao seu modo, seja academicamente ou pessoalmente; e seria difícil não mencioná-las.

Aos meus pais, José Cláudio e Marinete, Obrigada por serem a minha referência de tantas maneiras e estarem sempre presentes na minha vida de uma forma indispensável, me ensinar que a maior herança de um pai a um filho não é material, mais a moral e a educação, amo vocês.

Ao meu esposo, Elvio Militão por estar sempre ao meu lado, e fazer parte da minha vida, meu porto seguro em todos os aspectos, meu companheiro incondicional, o abraço espontâneo e tão necessário.

Aos meus queridos irmãos, José Cláudio, Artur Cláudio e Cláudio Henrique, por acreditarem que sou capaz e pelo amor que nos une.

As minhas cunhadas Fernanda, Marta e Márcia pela nossa amizade.

Aos meus sobrinhos Artur e Guilherme pelo abraço apertado e o sorriso sincero.

Aos meus familiares, pela companhia constante e tão querida, sacrifício ilimitado em todos os sentidos, orações, palavras, abraços e aconchego.

A minha orientadora Renata Almeida, pela paciência, compreensão e conhecimentos transmitidos.

Este trabalho não teria sido possível sem a participação e auxílio dessa pessoa maravilhosa a qual expresso minha imensa gratidão a minha coorientadora, professora Karine Ataíde que dedicou muito do seu tempo me ensinando, embora tivesse outros interesses a resolver.

Às minhas colegas dos laboratórios do CESMAC pelas valiosas sugestões e exemplos e principalmente por saberem exercer o verdadeiro sentido da expressão trabalho em grupo.

Às amigas do curso de graduação Lara Oliveira, Tatiane Barbosa e Tatiana Marques que também se tornaram muito especiais para mim. E aos meus amigos do curso técnico de análises clínicas SENAC, Thiago Henrique e Jessica Milena que também participaram da minha jornada, pela nossa amizade. Nunca me esquecerei de vocês.

Obrigada a todos vocês por participarem desta minha etapa, pois direta, ou indiretamente me fizeram crescer, tanto pessoalmente como profissionalmente.

Cláudia Militão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela saúde e por me presentear com uma família tão maravilhosa.

Aos meus pais Julião Marques e Goretti Marques, exemplos de seres humanos vencedores, perseverantes e de muita fé, que me conduziram a uma formação traçada pela humildade, respeito, princípios morais e honestidade. Muito obrigado por serem meus pais e saibam que esta etapa que se conclui seria impossível sem a participação de vocês.

A minha avó Ednela S. Siqueira (*in memoriam*) não poderia deixar de agradecer. Meu eterno amor, respeito e gratidão a ela, pois se hoje estou aqui devo muitas coisas a essa linda pessoa pelos seus ensinamentos e valores passados. Obrigada por tudo!

Ao meu irmão Márcio Ribeiro pelo incentivo e apoio despendido desde o início. Obrigado por ser essa grande fonte de inspiração.

As minhas irmãs Luciana Marques e Ana Paula Marques pelo companheirismo, amor, força e por sempre estarem ao meu lado.

Ao meu namorado Diogo Lessa, que compartilhou comigo esse momento, pela paciência, dedicação e compreensão, em minhas ausências, e pelo exemplo de otimismo e confiança depositado em mim.

A minha orientadora Renata Almeida pela orientação, impassibilidade, apoio e confiança.

A Minha coorientadora Karine Ataíde pela sua participação, apoio, mesmo sem tanto tempo, e por transmitir conhecimento e acreditar em nosso trabalho.

Meus sinceros agradecimentos a todos que participaram dessa jornada direta ou indiretamente.

Tatiana Marques.

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que eu tivesse o dom da profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.”

I Coríntios, 13: 1-2

RESUMO

SILVA, Cláudia Maria Soares; MARQUES, Tatiana de Medeiros. **PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS AO USO DO FILGRASTIM (G-CSF): DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO.** Trabalho de conclusão de curso de graduação. CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES; Maceió, Alagoas, 2015.

O sistema hematológico é um dos afetados pela toxicidade do tratamento quimioterápico. Entre as consequências do uso de antineoplásicos, destaca-se a leucopenia que se caracteriza na diminuição da quantidade de leucócitos na corrente sanguínea, o que leva ao aumento da susceptibilidade do paciente a infecções graves. A resposta hematológica provocada pelo Filgrastim consiste na neutrofilia (aumento no número de neutrófilos). Dessa forma, a terapêutica com Filgrastim permite que o grau e a duração da neutropenia (diminuição no número de neutrófilos) sejam reduzidos permitindo assim, que uma grande maioria dos pacientes seja capaz de completar o protocolo inteiro de quimioterapia. Diante do exposto, levando em consideração a avaliação hematológica e a complexidade do tratamento quimioterápico. Este trabalho de revisão buscou na literatura as principais fontes de destaque do assunto, na tentativa de esclarecer mais sobre as possíveis alterações hematológicas provocadas pelo uso do filgrastim. Em todos os casos que apresentaram dados para análise, conseguiu-se observar o efeito fisiológico em maior ou menor grau, sabendo-se que este pode se apresentar de formas diferentes em cada organismo. Pacientes oncológicos que faz uso de Filgrastim tem uma resposta hematológica ao tratamento evidenciada em hemogramas de pacientes que faz o uso de G-CSF (Filgrastim) e promove a ativação dos neutrófilos maduros, apresenta alterações morfológicas, como granulações tóxicas, presença reacional de células mieloides imaturas, corpos de Döhle, apoptose, e macropolícito.

Palavras-chave: Leucopenia. Filgrastim. G-CSF. Alterações Morfológicas.

ABSTRACT

SILVA, Claudia Maria Soares; MARQUES, Tatiana de Medeiros. Oncology patients SUBMITTED TO USE FILGRASTIM (G-CSF): DIAGNOSIS HAEMATOLOGICAL. Completion of course work degree. UNIVERSITY CENTER TIRADENTES; Maceió, Alagoas, 2015.

The hematological system is one of the affected by the toxicity of chemotherapy. Among the consequences of using antineoplastics, there is leukopenia characterized in decreasing the amount of leukocytes in the blood, which leads to increase the patient's susceptibility to severe infections. Haematological response elicited by Filgrastim consists of neutrophilia (increase in the number of neutrophils). Thus, treatment with Filgrastim allows the extent and duration of neutropenia (decrease in the number of neutrophils) are reduced thus allowing a large majority of patients to be able to complete the entire protocol chemotherapy. Given the above, taking into account the hematological evaluation and complexity of chemotherapy. This paper reviews the literature sought the main sources of highlighting the issue in an attempt to clarify more about the possible hematological alterations caused by the use of filgrastim. In all cases presented data for analysis, it was possible to observe the physiological effect to a greater or lesser extent, given that this can present in different forms in each body. Cancer patients who makes use of Filgrastim is a hematologic response evidenced treatment blood counts of patients who makes use of G-CSF (filgrastim) and promotes the activation of mature neutrophils presents morphological changes such as toxic granulation, reactive presence of myeloid cells immature, Döhle bodies, apoptosis, and macropolícito.

Keywords: Leukopenia. Filgrastim. G-CSF. Morphological Changes.

LISTA DE ABREVIATURAS

CSF - Fator estimulador de colônia.

EDTA - Ácido etileno diaminotetracético.

EPO – Eritropoetina.

(hG-CSF) - Fator estimulador de colônia de granulócitos humanos.

G-CSF - Fator estimulante de colônias de granulócitos.

GM-CSF - Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos.

IL-3 -Interleucina3

M-CSF - Fator estimulante de colônias de monócitos

NF - Neutropenia febril

QT – Quimioterapia

TNF - Fator de necrose tumoral

β (TGF- β) - Fator *de crescimento de transformação beta*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hematopoiese- pré e pós-nascimento. Fonte: (VERRASTRO; LORRENZI; WENDEL NETO, 2005, Pg 04).....	17
Figura 2: Citocinas já descobertas, algumas em uso clínico, e outras em experimentação (MORAES, 2004, pg:44).	21
Figura 3: Sangue periférico de paciente pós-tratamento com o uso de filgrastim, mostrando granulações tóxicas. Fonte: Cortesia Laboratório Helia Mendes	23
Figura 4: Distensão do sangue periférico de paciente tratado com Filgrastim. Foram encontradas células com granulações tóxicas e presença de células jovens. Coloração May-Grünwald-Giesa, (1.000x). Fonte: Cortesia do Laboratório.....	23
Figura 5: Corpos de Döhle em neutrófilo. Fonte: (Melo e Silveira, 2015 pg. 97).	24
Figura 6: Corpos de Döhle em bastão. Coloração May-Grünwald-Giesa. Fonte: Cortesia do Laboratório Helia Mendes.	24
Figura 7: Sangue periférico de paciente pós-quimioterapia mostrando um neutrófilo necrobiótico (apoptótico). Coloração May-Grünwald-Giesa. Fonte: Cortesia do Laboratório Helia Mendes.	25
Figura 8: Sangue periférico de paciente pós-quimioterapia mostrando um neutrófilo necrobiótico (apoptótico). Coloração May-Grünwald-Giesa. Cortesia do Laboratório Helia Mendes.	25
Figura 9: Sangue periférico de paciente com LLC e mielodisplasia reversível induzida por clorambucil mostrando um neutrófilo tetraploide binucleado Fonte: (Bain, 2004 pg: 108).....	25
Figura 10: Análise dos valores de leucócitos em exames anteriores à quimioterapia, durante e/ou depois da quimioterapia e posteriores à utilização, de forma paliativa, do Filgrastim. Fonte: (GÖLLER; WAZLAWICK; KÜCKER, 2011).	28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Geral:	15
2.2 Específicos:	15
3 METODOLOGIA	16
3.1 Tipo de estudo.....	16
3.2 Critérios de inclusão	16
3.3 Critérios de exclusão	16
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
4.1 Hematopoiese	17
4.2 Quimioterapia	18
4.3 Toxicidade Hematológica	19
4.4 Neutropenia Febril.....	19
4.5 Fatores Estimuladores da Hematopoiese	20
4.6 Filgrastim (G-CSF)	22
5 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA APÓS O USO DE G-CSF (FILGRASTIM).....	22
5.1 Alterações nos leucócitos.....	22
5.2 Granulações tóxicas/ reativas.....	23
5.3 Presença Reacional de Células Mieloides Imaturas	23
5.4 Corpos de Döhle	24
5.5 Apoptose	24
5.6 Macropolícito	25
6 RESULTADO E DISCUSSÃO	26
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS.....	31
Anexo A.....	34
Anexo B.....	35
Anexo C.....	36

1 INTRODUÇÃO

A hematopoiese é um sistema altamente organizado responsável pela produção das células sanguíneas. O controle da proliferação, diferenciação e maturação destas células é realizado através de uma complexa interação molecular das células com o microambiente da medula óssea (ANJOS; SILVA; BORELLI, 2000). São capazes de dar origens às mais diversas linhagens hematopoiéticas, como eritroides, mieloides e linfoides, além de apresentarem a capacidade de reconstituir a hematopoiese, no longo prazo e de forma completa, de um indivíduo, após terapias supressoras como radioterapia ou quimioterapia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A quimioterapia é a utilização de agentes químicos que interferem no processo de crescimento e divisão celular, podendo ser usados tanto isolados como em combinação, com a finalidade de eliminar células tumorais do organismo, deste modo, tem como consequência o surgimento de efeitos colaterais (POZER et al., 2012). Os agentes quimioterápicos deprimem o sistema hematopoiético, inviabilizando o sistema imune. É comum em pacientes oncológicos a ocorrência de comprometimento do sistema imune, associado ao efeito do próprio tumor e à intervenção (cirurgia, quimioterapia e radioterapia), fazendo com que as células atingidas percam a sua capacidade funcional ou até mesmo ocorra à destruição, permitindo assim, que os pacientes oncológicos fiquem susceptíveis a infecções por microrganismos (SEGAL, 2001).

As maiores dos quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, conhecidos como mielossupressores ou mielotóxicos, e é esta a toxicidade mais importante relacionada ao uso destas drogas (Ministério da Saúde, 2008). A neutropenia é a primeira alteração importante a ser observada com o uso de quimioterápicos, devido a curta meia vida dos neutrófilos que apresentam meia vida de 6 h a 10 h (FERREIRA et al., 2013).

Segundo Lyman e Djubegovic (2002), para reduzir a agressão e a duração da neutropenia, são usados como profilaxia estimuladores de fatores de crescimento hematopoiéticos. É importante identificar o mais rápido possível antes do início da quimioterapia, os pacientes predispostos a desenvolver neutropenia febril.

A observação clínica e os estudos laboratoriais sugerem que a sequência e o intervalo de cada ciclo devem basear nos efeitos farmacológicos e citocinéticos de cada droga, respeitando o intervalo entre cada ciclo, sabendo que o quimioterápico deve ser administrado, antes que ocorra a retomada de crescimento tumoral, o intervalo entre cada aplicação deve ser feito durante a recuperação dos tecidos normais (BONASSA, 2005). O Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas devem ser realizados duas ou três vezes por semana ou ajustado para cada contexto clínico particular. Este controle pode ser mais espaçado no caso de doenças crônicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Atualmente, o uso dos fatores de estimuladores de colônias (CSF) têm sido uma das terapias mais indicadas para tratamento das leucopenias dos pacientes oncológicos. Estes fatores estimulam o aumento da produção medular de leucócitos, uma vez que a transfusão de granulócitos não tem utilidade devido a sua fragilidade e sua meia vida extremamente curta (GÖLLER, WAZLAWICK; KÜCKER, 2011).

O fator estimulador da colônia de granulócitos humanos (hG-CSF) é uma citocina hematopoiética, produzida pelos macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, atuando nas células progenitoras granulocíticas e estimulando a proliferação, diferenciação, e potencializarão da atividade biológica dos neutrófilos maduros (MASIERO, 2006).

Baseado no uso do fator estimulante de colônia de granulócitos humano (Filgrastim) e na identificação laboratorial das possíveis alterações na linhagem hematopoiética, pelo analista clínico, destaca-se a importância da obtenção de dados clínicos e da atuação do analista clínico como responsável pela avaliação hematológica laboratorial, devido à escassez de informações sobre o estudo no estado de Alagoas. Dando-nos a certeza de que as informações obtidas, quando transferidas para as instituições de saúde, proporcionarão resultados positivos no aumento de conhecimento sobre a dimensão do problema.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

Análise do diagnóstico hematológico de pacientes oncológicos submetidos ao uso do filgrastim (g-csf), por meio de uma revisão de literatura.

2.2 Específicos:

- Identificar possíveis alterações hematológicas de pacientes oncológicos que apresenta toxicidade hematológica pós-quimioterapia;
- Compreender a importância do hemograma na quimioterapia e a leitura morfológica pelo analista clínico;
- Conhecer o efeito do fator estimulante de colônia de granulócitos recombinante humano (filgrastim).

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

O presente trabalho adotou as normas do estudo exploratório, por meio de revisão de literatura e desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros, artigos científicos e teses de mestrados e doutorados.

Todo o material utilizado foi obtido a partir de pesquisa realizada em fontes selecionadas para este estudo compreenderam artigos dos últimos 15 (quinze) anos, tendo em vista o caráter atual fornecido ao trabalho. Fontes bibliográficas das últimas décadas, por serem considerados “clássicos” e rotineiramente usados em artigos mais atuais, também foram utilizadas, artigos extraídos de sites de coleção de artigos científicos como MEDLINE, LILACS, BIREME e SCIELO; assim como livros e teses de mestrados e doutorados que englobem as áreas de Hematologia e Oncologia. O levantamento desse material foi feito entre os meses de julho à dezembro de 2015.

As buscas foram realizadas utilizando as palavras-chaves: G-CSF, Filgrastim, Neutopenia febril, quimioterapia, mielodepressão, mielossuppressores, hematopoiese, neutrofilia, neutropenia e toxicidade hematológica.

Foram obtidos através da busca 38 artigos contempladores da questão norteadora da pesquisa sendo que desses, apenas 24 artigos e 06 livros contemplaram o objetivo do estudo.

3.2 Critérios de inclusão

Como critério de inclusão das fontes foram à presença de informações relevantes sobre o assunto pesquisado, principalmente contribuições provenientes de estudos recentes, para gerar uma síntese do conteúdo examinado contendo um aprofundamento de conceitos e identificação de necessidades.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas as fontes que não correspondiam à análise de pacientes submetidos ao uso de filgrastim, pesquisas realizadas com animais e os que não atenderam à temática.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Hematopoiese

A hematopoiese é um sistema altamente organizado responsável pela produção das células sanguíneas. O controle da proliferação, diferenciação e maturação destas células é feito através de uma complexa interação molecular das células com o microambiente da medula óssea (ANJOS; SILVA; BORELLI, 2000). O tecido sanguíneo caracteriza-se por sua alta taxa de renovação celular, por sua flexibilidade, e por sua adaptação frente a diferentes situações fisiopatológicas (CARMO, 2012).

A produção de células sanguíneas inicia-se aproximadamente, em torno do 19º dia de vida intrauterina, a partir do mesotélio, que se encontra no saco vitelino. As primeiras células formadas são as células pluripotenciais também chamadas de totipotentes ou *stem cell*, onde a mesma tem a função de formação, proliferação e divisão. As demais células podem ser originadas por ela, sejam elas da linhagem vermelha, branca ou plaquetária. A partir da sexta semana de vida intrauterina, o fígado mostra a primeira célula da linhagem vermelha continuando essa atividade até a 24ª semana de gestação. Após o nascimento a hematopoiese se faz no nível medular de todos os ossos.

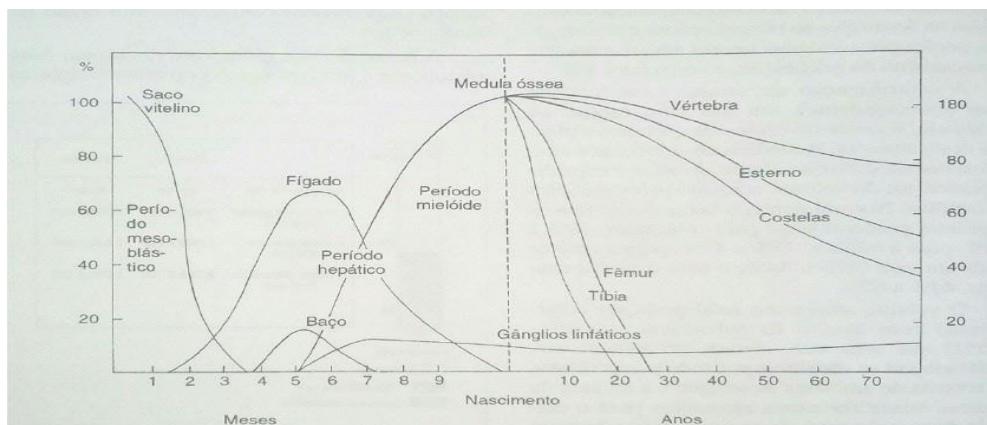


Figura 1: Hematopoiese- pré e pós-nascimento. Fonte: (VERRASTRO; LORRENZI; WENDEL NETO, 2005, Pg 04).

A partir do 3º ano de vida a medula dos ossos longos vai deixando de ser em todos os ossos e passa a produzir só nos ossos esponjosos. Como esterno, costela, vértebras e crista ilíaca, escápula, e porções próximas dos úmeros e fêmures (VERRASTRO; LORRENZI; WENDEL NETO, 2005). Conforme figura 1.

A regulação dos números de cada tipo de célula é cuidadosamente controlada por fatores de crescimento hematopoético parácrinos e endócrinos, que exercem efeitos antiapoptóticos, proliferativos e de diferenciação sobre as células-tronco hematopoéticas, células progenitoras e células maduras (GOLDMAN e ANDREW, 2014).

O sistema hematológico é um dos afetados pela toxicidade do tratamento quimioterápico, a função medular é alterada com consequente redução das linhagens celulares. A mielossupressão é observada de forma particular na linhagem granulocítica, verificada sobre tudo, pela contagem de neutrófilos (LIMA e MINETTO, 2014).

4.2 Quimioterapia

Atualmente, a quimioterapia é, dentre as modalidades de tratamento, a que possui maior índice de cura para muitos tumores, incluindo os mais avançados, e a que mais aumenta a sobrevida dos portadores de câncer (ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013).

Segundo Zago, Falcão e Pasquini (2013), as drogas citotóxicas não são seletivas para células neoplásicas, atingindo assim todos os tecidos do organismo, e os que mais rápido se proliferam, e essa é a razão da ocorrência frequente de toxicidade hematológica dificultando a recuperação medular.

Quase todos os quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, sendo assim chamados de mielossupressores ou mielotóxicos, e é esta a toxicidade mais importante relacionada ao uso destas drogas. Sua consequência imediata é a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo assim a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia (ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013).

4.3 Toxicidade Hematológica

As células sanguíneas são formadas na medula óssea. Estas células são derivadas de uma única célula pluripotente ou stem-cell, que têm a capacidade de se autoduplicarem e se diferenciarem em duas linhagens de células tronco, a linhagem mielóide, de onde se originam os leucócitos, representados pelos granulócitos, os eritrócitos e as plaquetas, e a linhagem linfóides (CARVALHO; ARAÚJO; NÓBREGA, 2009).

A toxicidade hematológica após o tratamento da quimioterapia engloba a leucopenia (diminuição do número de leucócitos), a trombocitopenia ou plaquetopenia (diminuição no número de plaqueta), anemia e depressão da medula óssea (POZER et al., 2012). Também chamada de mielodepressão não ocorre de forma uniforme na quimioterapia antineoplásica, variando de indivíduo para indivíduo e de droga para droga. Para monitorar a mielodepressão apresentada pelo paciente durante a quimioterapia. Utiliza-se o conceito 'nadir', que se refere ao período de "tempo transcorrido entre a aplicação da droga e a ocorrência do menor valor de contagem hematológica" (BONASSA, 2012). O nadir das drogas tem períodos e intensidade variados e o organismo do paciente apresenta manifestações também variadas, inclusive no período de recuperação hematológica. Em função destas variações, a mielodepressão pode ser considerada leve, moderada ou severa, impondo-se a necessidade de uma avaliação hematológica antes da administração de um novo ciclo do tratamento (ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013).

4.4 Neutropenia Febril

A neutropenia é a primeira alteração importante a ser observada com o uso de quimioterápicos, devido a curta meia vida dos neutrófilos que apresentam meia vida de 6h a 10h. A trombocitopenia é a alteração seguinte, já que as plaquetas apresentam meia vida de aproximadamente 07 dias a 10 dias e a última alteração evidente é a anemia devido ao fato dos eritrócitos possuírem meia vida de 120 dias (FERREIRA et. al., 2013). Neutropenia pode ser leve ($1.000-1.500/\text{mm}^3$), moderada ($500-1.000/\text{mm}^3$) ou grave ($< 500/\text{mm}^3$) 13. Pode-se ainda classificá-la, conforme os

graus de toxicidade do esquema quimioterápico, em grau I (1.500- 2.000/mm³), grau II (1.000 a 1.500/mm³), grau III (500 a 1.000/mm³) e grau IV (< 500 mm³) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A neutropenia é diretamente uma consequência dos eventos de quimioterapia (QT). A neutropenia febril (NF) é uma complicação possível da neutropenia induzida pela administração de quimioterapia e é definida como um aumento isolado da temperatura axilar para valores superiores a 38,3° C ou valores maiores a 38,0° C mantidos durante mais de uma hora, associado a uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ (BARROSO et al., 2008).

Febre em pacientes neutropênicos é uma complicação frequente da quimioterapia antineoplásica. Ocorre em 10 a 50% dos pacientes com tumores sólidos e em mais de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas, acarretando aumento da morbidade e mortalidade (LIMA e MINETTO, 2014).

4.5 Fatores Estimuladores da Hematopoiese

É uma citocina hematopoiética de grande importância que atua promovendo a maturação dos neutrófilos e estimulando sua atividade fagocítica e quimiotática, além de estar presente no processo de segmentação nuclear dos neutrófilos maduros (CARMO, 2014). Algumas citocinas foram denominadas de fatores estimuladores de Colônia (CSF), pela capacidade de estimularem a proliferação e a formação de colônias *in vitro* (CARMO, 2012).

Entre as principais citocinas regulatórias da hematopoese, encontram-se o fator estimulador de células-tronco (SCF), a interleucina 3 (IL-3), os fatores estimulantes de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), de monócitos (M-CSF) e de granulócitos (G-CSF), a eritropoietina (EPO) e os fatores provavelmente inibitórios, como fator de necrose tumoral (TNF) e de transformação β (TGF- β) (SMITH, 2003). Conforme figura 2.

Fator de crescimento	Localização gênica nos cromossomos	Linhagem alvo
G-CSF	17q11-22	Neutrófilos
GM-CSF	5q 31.1	Granulócitos e macrófagos
TPO	3q26-27	Megacariócitos
EPO	7q11-22	Eritróide
M-CSF	1p13-21	Macrófagos/osteoclasto
IL-1	2q12-21	Multilinhagens
IL-2	4q26-28	Células T
IL-3	5q31.1	Multilinhagens
IL-4	5q31.1	"T", "B" e "NK"
IL-6	7p21	Multilinhagens
IL-11	19q13.3-13.4	Megacariócitos
IL-12	3p12-13.2, 5q31-33	"NK" "T"
S-CSF	12q14.3	Multilinhagens
PIXY 321		GM-CSF + IL-3

Figura 2: Citocinas já descobertas, algumas em uso clínico, e outras em experimentação (MORAES, 2004, pg:44).

Normalmente, concentrações entre 20 e 100 pg/ml de G-CSF podem ser detectados no plasma de indivíduos normais, dependendo fundamentalmente da contagem de neutrófilos e da presença de estímulos inflamatórios (MORAES, 2004).

A atividade biológica do hG-CSF estimula e regula a proliferação, sobrevivência e diferenciação das células precursoras de neutrófilos da medula óssea, que constituem a primeira linha de defesa do organismo, atuando em inflamações, infecções, principalmente bacterianas e lesões teciduais (GOMES, 2010). São mediadas por um receptor específico na superfície celular das células respondedoras. Esse receptor (G-CSFR) está presente em células progenitoras mielóides, células de leucemia mielóide, neutrófilos maduros, plaquetas, monócitos e algumas células linfóides T e B (SILVA, 2009). Desempenha importante papel na granulopoese, por intermédio de sua atuação na medula óssea aumentando a liberação de neutrófilos maduros do compartimento de reserva para a circulação, a proliferação e maturação de precursores granulocíticos e a funcionalidade das células neutrofílicas, de tal forma a incrementar sua capacidade de fagocitose, quimiotaxia e de granulação (GODOY, 2010).

4.6 Filgrastim (G-CSF)

Filgrastim (Granulokine®) similar do G-CSF (Fatores estimulantes de colônias granulocíticas) fisiológico, desenvolvidos por engenharia genética, encurtam o período de neutropenia ocorrido após quimioterapia (FAILACE et al., 2009).

A resposta hematológica provocada pelo Filgrastim consiste na neutrofilia, ou seja, aumento do número de neutrófilos circulantes (ANEXO-B). Esse efeito é produzido a partir da diferenciação acelerada das células precursoras a partir da medula óssea em neutrófilos maduros, estimulando assim a proliferação e a diferenciação a partir de progenitores já comprometidos na linhagem (GÖLLER, WAZLAWICK; KÜCKER, 2011).

O aparecimento de neutrófilos no sangue periférico com tratamento de filgrastim demora de 4 a 6 dias quando usado em pacientes cuja medula está em aplasia (com virtual ausência de células da granulocitopoese), e de 1 a 2 dias quando a medula já apresenta número significativo de promielócitos (FAILACE et al., 2009).

5 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA APÓS O USO DE G-CSF (FILGRASTIM)

O esfregaço sanguíneo permanece importante por uma série de motivos: (1) possibilita verificar o resultado de um instrumento automatizado (2) Fornece diagnóstico específico e imediato e (3) indica uma faixa estreita de possibilidades diagnósticas, permitindo uma investigação focada ao invés de uma investigação indiscriminada (GOLDMAN e ANDREW, 2014).

5.1 Alterações nos leucócitos

A administração de G-CSF pode causar o aparecimento de neutrófilos com núcleos hipersegmentados, hipossegmentados e com núcleo em anel (BAIN, 2007).

5.2 Granulações tóxicas/ reativas

Dentre outras causas do tratamento com Filgrastim também ocorre o aparecimento de granulações tóxicas abundantes e grosseiras. Ocorre quando a granulocitopoese é forçada, pela extensão e pela duração de um foco inflamatório, há uma redução nos prazos da maturação das células precursoras. Os neutrófilos chegam ao sangue periférico com persistência da granulação primária própria dos pro-mielócitos, que deveria ser substituída pela granulação secundária durante sua formação (FAILACE et al., 2009). Conforme figura 3, o uso do Filgrastim promove a ativação dos neutrófilos maduros, evidenciada por alterações morfológicas, como granulações tóxicas nos neutrófilos (GÖLLER, WAZLAWICK; KÜCKER, 2011).

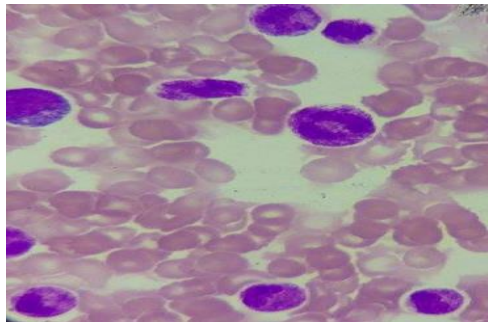


Figura 3: Sangue periférico de paciente pós-tratamento com o uso de filgrastim, mostrando granulações tóxicas. Fonte: Cortesia Laboratório Helia Mendes

5.3 Presença Reacional de Células Mieloides Imaturas

Conforme a figura 4, as células jovens, até mielócitos são vistas no hemograma como extensão do desvio a esquerda quando acentuado. Tratamento com o uso de filgrastim causa hemograma alterado, até com presença de blastos (FAILACE et al., 2009).

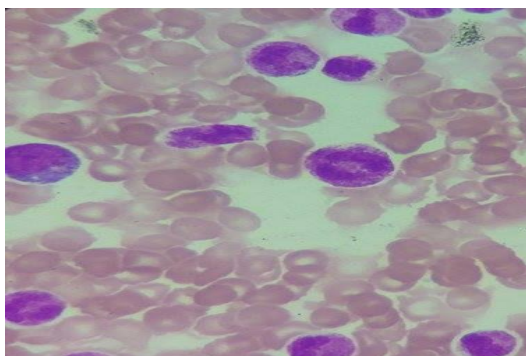


Figura 4: Distensão do sangue periférico de paciente tratado com Filgrastim. Foram encontradas células com granulações tóxicas e presença de células jovens. Coloração May-Grünwald-Gies, (1.000x). Fonte: Cortesia do Laboratório

5.4 Corpos de Döhle

Apresentam em grandes quantidades no tratamento com Filgrastim e similares, representa a liquefação do retículo endoplasmático nos neutrófilos. São difíceis de notar, são nítidas em lâminas de sangue sem EDTA (FAILACE et al., 2009). É uma inclusão leucocitária que ocorre apenas nos neutrófilos e costuma se apresentar na forma oval apresenta com coloração azul-pálida, localizada frequentemente na periferia da célula (MELO e SILVEIRA, 2015). Conforme as figuras 5 e 6.

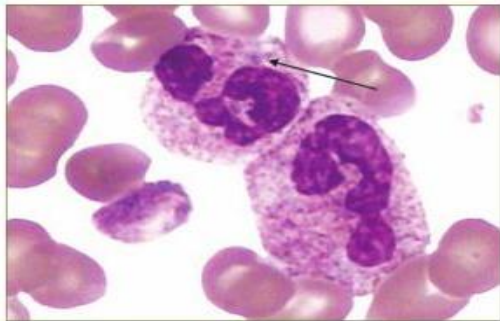


Figura 5: Corpos de Döhle em neutrófilo.
Fonte: (Melo e Silveira, 2015 pg. 97).

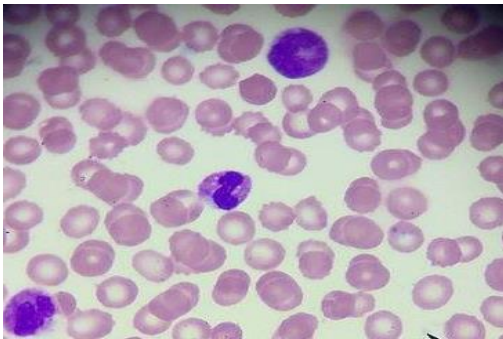


Figura 6: Corpos de Döhle em bastão.
Coloração May-Grünwald-Gies. Fonte: Cortesia do Laboratório Helia Mendes.

5.5 Apoptose

Neutrófilos eventualmente mostram aspectos de apoptose: o núcleo torna-se homogêneo, com condensação periférica da cromatina, ou, alternativamente, o núcleo fragmenta-se em massas redondas homogêneas (Figuras: 7 e 8). É uma anormalidade inespecífica, que pode ser vista em condições infecciosas, inflamatórias e autoimunes, ou durante quimioterapia citotóxica (BAIN, 2004).

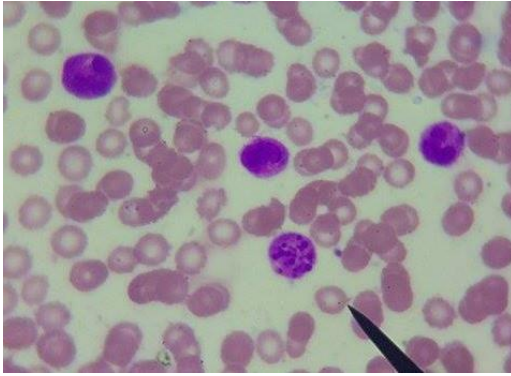


Figura 7: Sangue periférico de paciente pós-quimioterapia mostrando um neutrófilo necrobiótico (apoptótico). Coloração May-Grünwald-Giesa. Fonte: Cortesia do Laboratório Helia Mendes.

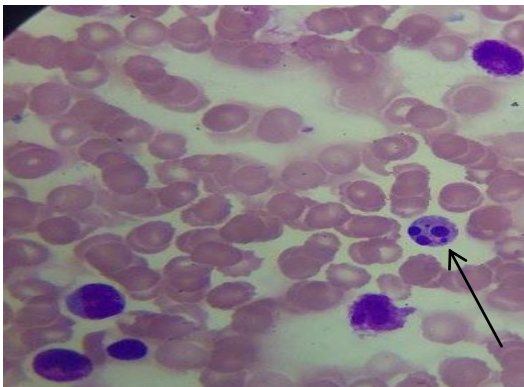


Figura 8: Sangue periférico de paciente pós-quimioterapia mostrando um neutrófilo necrobiótico (apoptótico). Coloração May-Grünwald-Giesa. Cortesia do Laboratório Helia Mendes.

5.6 Macropolícito

Os macropolícito têm aproximadamente o dobro do tamanho de um neutrófilo normal (figura14) com diâmetro de 15 a 25 μm , e a análise do conteúdo de DNA mostra que é tetraplóide, em vez de diploide, havendo aumento proporcional do número de lóbulos nucleares, alguns são binucleados. São comuns após a administração de G-CSF (BAIN, 2004).



Figura 9: Sangue periférico de paciente com LLC e mielodisplasia reversível induzida por clorambucil mostrando um neutrófilo tetraploide binucleado Fonte: (Bain, 2004 pg: 108).

6 RESULTADO E DISCUSSÃO

De acordo com Ponzer *et al.* (2012) a quimioterapia é a utilização de agentes químicos que interferem no processo de crescimento e divisão celular, podendo ser usados tanto isolados como em combinação, com a finalidade de eliminar células tumorais do organismo. Já Failace *et al.* (2009) o efeito farmacológicos identificados após o uso de drogas antitumorais é a interferência na síntese do DNA, ou outro desarranjo mitótico, nas células tumorais, com redução ou contenção do crescimento. Concordando com essa opinião pode-se citar um estudo realizado por Ávila, Soares e Silva (2013) que descreve as alterações provocadas nos elementos figurados do sangue de pacientes submetidas aos protocolos quimioterápicos para tratamento de câncer ginecológico. Observou-se queda em pelo menos um dos elementos avaliados na contagem da série vermelha do hemograma: hemácias, hemoglobina e hematócrito, e plaquetas após o tratamento de quimioterapia. Conforme o (anexo-A) a toxicidade hematológica proveniente do tratamento de quimioterapia engloba anemia, a trombocitopenia a depressão da medula óssea e leucopenia, o que leva ao aumento da susceptibilidade do paciente a infecções graves, podendo interromper o ciclo da quimioterapia. Em contrapartida, o uso dos fatores de estimuladores de colônia tem sido utilizado para reverter o quadro de toxicidade hematológica provocada pelos quimioterápicos.

Para Godey (2010) o fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) recombinante é um dos fatores de crescimento hematopoético com maior potencial para uso **clínico**, pois desempenha importante papel na granulopoese, por intermédio de sua atuação na medula óssea aumentando a liberação de neutrófilos maduros do compartimento de reserva para a circulação, a proliferação e maturação de precursores granulocíticos e a funcionalidade das células neutrofílicas, de tal forma a incrementar sua capacidade de fagocitose, quimiotaxia e de granulação.

Para Göller, Wazlawick e Kücker, (2011) o G-CSF (Filgrastim) este fator de crescimento é capaz de atuar em linhagens celulares já diferenciadas e estimular a produção de tipos mais específicos de células, regulando a produção de neutrófilos na medula óssea e promovendo o aumento no número de neutrófilos circulantes. Além disso, é capaz de estimular as atividades fagocíticas e citotóxicas de granulócitos maduro. A análise da literatura demonstra que tais alterações ocorrem

com frequência, o G-CSF regula a produção da linhagem neutrofílica. É importante que o morfolologista analise lâmina de acordo com a justificativa clínica para que não seja confundido com uma reação leucemoide e sim uma resposta hematológica provocada pelo medicamento.

Para Ferreira et. al., (2013) afirma que a maioria das drogas quimioterápicas induz à depressão da medula óssea em diferentes graus, dependendo do agente e da dose utilizada. Devido este efeito, os pacientes devem ser monitorados constantemente para se determinar a duração da mielodepressão e o tempo de recuperação. Já Moraes (2004), Normalmente, concentrações entre 20 e 100 pg/ml de G-CSF podem ser detectados no plasma de indivíduos normais, dependendo fundamentalmente da contagem de neutrófilos e da presença de estímulos inflamatórios. Em contrapartida, na vigência de infecções bacterianas podem-se detectar aumentos da ordem de 20 a 30 vezes nos níveis normais de GCSF sérico. A meia vida plasmática de G-CSF varia de 1.3 a 4.2 horas, porém apresenta redução destes períodos conforme se observa a elevação do número de neutrófilos, sugerindo algum papel no seu metabolismo pelos próprios neutrófilos.

Em um estudo realizado por Göller, Wazlawick e Kücker, (2011), com objetivo de avaliar os efeitos do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia citotóxica observou a variação na contagem de total de leucócitos durante três momentos.

Conforme a figura 10. No primeiro momento representa antes da quimioterapia, o que demonstrou condições adequadas para a administração da quimioterapia, o segundo momento representou a redução no número de leucócitos significativo após a quimioterapia, porém no terceiro momento ocorre a recuperação hematológica após o uso do Filgrastim, restabelecendo o número adequado de leucócitos totais. Neste contexto, o analista clínico vem participando efetivamente do monitoramento dos exames hematológicos dos pacientes oncológicos, antes do tratamento quimioterápico, após a quimioterapia e em seguida monitorando a resposta hematológica do uso de G-CSF (Filgrastim).

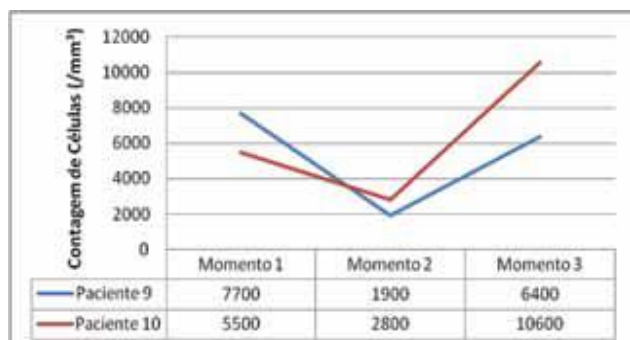


Figura 10: Análise dos valores de leucócitos em exames anteriores à quimioterapia, durante e/ou depois da quimioterapia e posteriores à utilização, de forma paliativa, do Filgrastim. Fonte: (GÖLLER; WAZLAWICK; KÜCKER, 2011).

Moraes (2004), o G-CSF produz aumento dos neutrófilos circulantes, expansão do compartimento mielóide medular, diferenciação acelerada das células precursoras em neutrófilos imaturos e também ativação dos neutrófilos maduros, evidenciada pelas alterações morfológicas como corpúsculos de Döhle e granulações tóxicas nos neutrófilos. Enquanto, Failace et al., (2009), afirma que após o uso de filgrastim surgem no sangue periférico células mielóides imaturas, até blastos, e granulócitos em número crescente, os neutrófilos mostram abundantes granulações tóxicas e numerosos corpos de Döhle quando a contagem de neutrófilos estiver entre 08 e 10.000/ μ l, deve-se parar ou alongar a sequência de injeções de filgrastim. A movimentação de granulócitos é passageira, cessa 48 a 72 horas após a última injeção.

O mecanismo que leva à redução de plaquetas após administração de G-CSF ainda não foi elucidado. Pode ser devido à ativação de monócitos, ativação de células endoteliais ou acúmulo de neutrófilos na vasculatura. Um estudo *in vitro* demonstrou que o G-CSF induz a hiperagregação plaquetária. Há relatos na medicina humana de uma possível relação entre administração de G-CSF e ocorrência de trombozes e vasculite (MOTTA SILVA, 2012). Não foram relatados diminuição no número de plaquetas e redução da hemoglobina após o uso de filgrastim nas fontes utilizadas para o estudo.

A importância do analista clínico, que é fundamental na monitoração do paciente oncológico, para identificar e avaliar o hemograma e suas possíveis alterações. Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas devem ser realizados 2-3 vezes por semana ou ajustados para cada contexto clínico particular. (MINISTERIO DA SAÚDE, 2010). Para Goldman e Andrew (2014), um esfregaço de sangue periférico pode fornecer um diagnóstico rápido nos casos em

que a velocidade é fundamental, como na leucemia promielocítica, púrpura trombocitopênica ou linfoma de Burkitt. Fornece informação de valor inesperado no tratamento do paciente.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, pode-se evidenciar a eficácia do fator de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF) é uma terapêutica eficaz quando usado em protocolos de quimioterapia citotóxica. Em todos os casos que apresentaram dados para análise, conseguiu-se observar o efeito fisiológico em maior ou menor grau, sabendo-se que este pode se apresentar de formas diferentes em cada organismo. Pacientes oncológicos que faz uso de filgrastim tem uma resposta hematológica significativa. Promove a ativação dos neutrófilos maduros, evidenciados por alterações morfológicas, encontradas na distensão sanguínea de pacientes que faz o uso desse fator. Apresentando granulações tóxicas nos neutrófilos, presença reacional de células mieloides imaturas e também causa hemograma alterado, até com presença de blastos. O profissional analista clínico tem uma importância primordial na leitura e interpretação do hemograma de pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

ANJOS, Adriana R. dos; SILVA, Márcio Álvares; BORELLI, Primavera. Matriz extracelular e leucemia. Ver. Brás, de hematologia e hemoterapia v. 22/nº 3. São José do Rio Preto set/dec 2000.

ÁVILA, Fernanda Fátima de; SOARES, Maurícia Brochado Oliveira; SILVA, Sueli Riul da- **Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica**, Revista de enfermagem e atenção à saúde, UFTM 2013.

BAIN, Barbara J. **Células sanguíneas: Um guia prático**. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3º Ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BONASSA E.M.A, Gato MIR. **Esquemas antineoplásicos: Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2012.

BAIN, Barbara J. - **Células sanguíneas**, um guia prático-4ª edição, ed. Artmed. 2007.

BARROSO, Sérgio; DAMASCENO, Margarida; DINIS, José; GERVÁSIO, Helena; DA LUZ, Ricardo; PASSOS-COELHO, j.l.; SÁ, Anabela; COSTA, Luís; RODRIGUES, Helena; ANDRADE, Sofia; Macedo, Ana; MOITAL, Inês- **Orientações para a prevenção da neutropenia febril em doentes submetidos à quimioterapia-**, acta med port. 2008.

CARVALHO, M. W. A. de, ARAÚJO A. A. de, NÓBREGA M. M. L. Da, **Diagnóstico de enfermagem para pacientes com toxicidade hematológica pós-quimioterapia antineoplásica com base na CIPE**, Revista de Enfermagem UFPE OnLine, Pernambuco, 2009.

CARMO, L. S. **Proliferação e diferenciação in vitro de células mononucleares medulares após estímulo com fatores de crescimento em ratos Wistar submetidos à dieta hiperlipídica**. Dissertação de Mestrado, Área de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

CARMO, F. L. **Clonagem, expressão e caracterização do fator estimulador de colônia de granulócito humano recombinante (rhG- CSF) em Escherichia coli**. Dissertação de mestrado. Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

FAILACE, Renato; Fernandes, Flavo Beno; Failace, Rafael- **Hemograma-** 5. ed.- Porto Alegre: Artmed, 2009.

FERREIRA, Adriana Lopes; ROCHA, Caroline Penido; VIERA, Lauro Mello; SANTA' ANA DUSSE, Luci Maria; JUNQUEIRA, Daniela Rezende Garcia; CARVALHO, Maria da Graça- **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos**, Revista Brasileira Farma (RBF), 2013.

GODOY, Aline Vieira, **Avaliação leucométrica e citofluorométrica do sangue periférico de cães com linfoma, após uso de rhg-csf, submetidos à alta dose de ciclofosfamida seguida ou não de transplante autólogo de medula óssea**. Tese de doutorado. Universidade estadual paulista "Júlio de Mesquita Filho" faculdade de ciências agrárias e veterinárias campus de Jaboticabal; Jaboticabal – São Paulo, 2010.

GOMES, FR. **Expressão do fator estimulador de colônia de granulócito humano recombinante (rhG-CSF) em ESCHERICHIA COLI**. Dissertação de mestrado. Instituto de ciências biomédicas da universidade de São Paulo; São Paulo, 2010.

GÖLLER, Fernanda Ferreira; WAZLAWICK, Marlise; KÜCKER, Barbara. **Efeitos e importância do uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia citotóxica**, Revista Infarma- v.23, Brasília,-DF, 2011.

GOLDMAN L, Andrew i. Schafer. Cecil Medicine. 24rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014.

LYMAN GH, Kuderer NM, DJUBEGOVIC B. Prophylactic **granulocyte colony-estimating factor in patients receiving dose-intensified cancer chemotherapy: a meta-analysis**. Am J Med 2002.

LIMA, Milena Fontes Silav; MINETTO, Rita de Cássia. **Conhecimento de pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico sobre os cuidados para prevenção de infecções**. Com. Ciências Saúde, Águas Claras, Brasília-DF, 2014.

MORAES, André Augusto Jr. Gemeinder de - **Fatores de Crescimento em Oncologia Clínica**. Rev. Bras. Oncologia Clínica Vol. 1. N.º 3, 2004.

MASIERO, Silvia Maria Krug- **estudo de métodos cromatográficos para avaliação de potência de filgrastima e correlação com ensaio biológico**- Universidade federal de Santa Maria, RS, Brasil 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3ª. ed. Rio de Janeiro: INCA Brasil.; 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS- **anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais** - uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de

neutrófilos - PORTARIA Nº 212, DE 23 DE ABRIL DE 2010.

MOTTA SILVA, Ana Livia, **Efeito do fator estimulante de colônia de granulócitos recombinante humano (rhg-csf) sobre o número de leucócitos, plaquetas e sobre a mobilização de células-tronco hematopoéticas cd34+ para o sangue periférico de cães sadios.** Dissertação de mestrado. Universidade estadual paulista “Júlio de Mesquita Filho” faculdade de ciências agrárias e veterinárias campus de Jaboticabal; Jaboticabal – São Paulo, 2012.

MELO, Marcio Antonio Wanderley de; SILVEIRA, Cristina Magalhães da - **Laboratório de hematologia: teorias, técnicas e atlas- 1. Ed.-** Rio de Janeiro: Rubio, 2015.

POZER, Marcela Zanardo; SILVA, Tauana Arcadepani da; Regino, Patrícia Afonso; Fernandes Junior, Paulo Cesar; Silva, Sueli Riul da - **Sinais e sintomas de mielodepressão por quimioterapia no domicílio, entre portadoras de câncer ginecológico-** CiencCuidSaude 2012.

SEGAL BH, Walsh TJ, Holland SM: **Infections in the cancer patients, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS (Eds):** Cancer: principles and Prctice of oncologia Ed 6. Philadelphia, PA, Lippincott Williams e Wilkins, 2001.

SMITH, C.M.D. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. **CancerControl**, v.10, n.1, p.9-16, 2003.

SILVA, Luiz Flávio Maia da - **Uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (g-csf) na mobilização de células tronco da medula óssea em pacientes com cirrose hepática.** Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Estadual de Feira de Santana; Feira de Santana, Bahia 2009.

VERRASTRO, Therezinha; LORRENZI, Therezinha F.; WENDEL NETO, Silvano. **Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia**, fisiologia, patologia e clínica.1º ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**, São Paulo, Atheneu, 2013.

Anexo A

HEMOGRAMA				Pág:1/1
SÉRIE ERITROCITÁRIA				
Valores encontrados				
Hemácias :	1,94	milhões/mm ³	3,80 - 6,00	
Hematócrito :	18,20	%	35,00 - 52,00	
Hemoglobina :	6,7	g/dl	12,00 - 18,00	
VCM :	93,81	u ³	82,00 - 98,00	
HCM :	34,53	uug	27,00 - 33,00	
CHCM :	36,81	%	31,00 - 37,00	
RDW :	14,40	%	11,50 - 15,00	
Obs: Discreta policromasia				
SÉRIE LEUCOCITÁRIA				
Valores encontrados				
Leucócitos :	670		4.000 - 11.000	
Cont. Difer.	em %	por mm ³	%	mm ³
Mieloblastos :	0		00 - 01	0 - 100
Promielocitos :	0			
Mielocitos :	0		0 - 1	0 - 100
Metamielocitos :	0		0 - 1	0 - 100
Bastões :	0		2 - 4	100 - 400
Segmentados :	0		54 - 62	2.700 - 6.200
Eosinófilos :	0		1 - 4	50 - 400
Basófilos :	0			
Linfócitos :	0		22 - 33	1.100 - 3.300
Monócitos :	0		3 - 7	150 - 700
Obs: Devido a acentuada leucopenia ficou impossibilitada a contagem diferencial				
PLAQUETAS.....:	27.000	mil/mm ³	150.000 - 450.000	mil/mm ³
MPV.....:	5,30	FL	8.0 - 15.0	
Material: Sangue Método: HumaCount				
Hematology System				

Anexo A- Laudo do hemograma de paciente após quimioterapia citotóxica apresentando toxicidade hematológica proveniente do tratamento. Cortesia do laboratório Hélia Mendes.

Anexo B

HEMOGRAMA				Pág:1/1
SÉRIE ERITROCITÁRIA				
	Valores encontrados		Adulto Feminino	
Hemácias :	3,47	milhões/mm ³	3,90 - 5,30	
Hematócrito :	30,70	%	36,00 - 48,00	
Hemoglobina :	11,1	g/dl	12,00 - 16,80	
VCN :	88,47	u3	80,00 - 100,00	
HCM :	31,98	uug	27,00 - 33,00	
CHCM :	36,15	%	32,00 - 36,00	
RDW :	13,6	%	11,00 - 14,50	
Obs: Presença de alguma hemacias em alvo				
SÉRIE LEUCOCITÁRIA				
	Valores encontrados			
Leucócitos :	73.000		4.000 - 11.000	
Cont. Difer.	em %	por mm ³	%	mm ³
Neutrófilos :	90	65.700	40 - 78	1.700 - 8.200
Mieloblastos :	0	0	00 - 00	0 - 0
Promielocitos :	1	730		
Mielocitos :	4	2.920	0 - 0	0 - 0
Metamielocitos :	6	4.380	0 - 0	0 - 0
Bastões :	18	13.140	0 - 5	0 - 410
Segmentados :	61	44.530	40 - 78	1.700 - 8.200
Eosinófilos :	0	0	1 - 5	20 - 500
Basófilos :	0	0	0 - 2	0 - 200
Linfócitos :	5	3.650	20 - 50	1.000 - 4.500
Monócitos :	5	3.650	2 - 10	100 - 1.000
Blastos :	0	0	0 - 0	0 - 0
Obs: Percorrendo a lamina não foi encontrado eosinofilo.				
Presença de granulações grosseiras em varios neutrófilos,alguns com vacuolos citoplasmáticos.				
PLAQUETAS.....:	48.000	mil/mm ³	140.000 - 400.000	mil/mm ³
MPV.....:	5,3	FL	6.2 - 11.8	
Material: Sangue Método: HumaCount Hematology System				

Anexo B- Laudo do hemograma de paciente após o uso de Filgrastim apresentando resposta hematológica. Cortesia do laboratório Hélia Mendes.

Anexo C



CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO
DE CURSO**

Aos 14 dias do mês de Dezembro de 2015, às 18:30h, realizou-se na sala nº 65 Bloco C, Campus Amélia Maria Uchôa do Centro Universitário Tiradentes – UNIT /AL, a sessão pública da apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso Intitulado Avaliação Hematológica Laboratorial de Pacientes Oncológicos Submetidos ao Uso do Filgrastim (G-CSF) apresentado por Claudia Maria Soares Silva e Tatiana de Medeiros Marques. Tendo como orientador Renato de Almeida Rocha Marques.

A comissão examinadora foi constituída pelos seguintes membros: 1º Examinador Cristhiano Silvestre de Almeida e 2º Examinador Maria Anilda dos Santos Araújo

Em razão do exposto, a comissão considera a(o) trabalho(o):

Aprovado sem alterações ()

Aprovado com alterações ()

Reprovado ()

Maceió, AL, 14 de Dezembro de 20 15.

Cristhiano Silvestre de Almeida

1º Examinador

Maria Anilda dos S. Araújo

2º Examinador

Renato de Almeida R. Marques

Orientador

Claudia Maria S. Silva

1º Orientando

Tatiana de Medeiros Marques

2º Orientando

3º Orientando