

COMO INTERPRETAR O HEMOGRAMA NAS DOENÇAS FEBRIS AGUDAS DA INFÂNCIA?

Carlos Artur da Costa Moraes

Cancerologista e Hematologista Pediátrico. Serviço de Onco-Hematologia Infantil do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS).

O hemograma completo é um dos exames, senão o mais, solicitado na clínica pediátrica. Tem utilidade na prática ambulatorial e de enfermagem, como na emergência. É o exame laboratorial que avalia quantitativa e qualitativamente os elementos figurados do sangue. A arte de interpretação de qualquer ferramenta diagnóstica, associado a propedêutica clínica é a chave do diagnóstico¹.

Hodiernamente, o hemograma completo é realizado através de contadores automáticos. No Brasil referimos como hemograma completo, ao conjunto do eritrograma e leucograma. Deve-se entretanto solicitar conjuntamente a contagem plaquetária para avaliação global dos elementos do sangue. Os contadores mais modernos se aproximam da perfeição, discriminando os leucócitos em suas subpopulações e fornecendo dados mais exatos de alterações morfológicas. Para um resultado fidedigno são necessários cuidados desde o momento da coleta até a leitura do sangue periférico. O anticoagulante de escolha é o EDTA. A leitura pelo citologista ainda é indispensável, pois confirma os valores obtidos no aparelho e descreve aspectos morfológicos de grande significado clínico¹.

A contagem relativa ou fórmula leucocitária é calculada como porcentagem sobre o total.

Valores normais em exames laboratoriais são definidos como os mais frequentes em uma determinada população. Em pediatria devem ser referidos como faixas ou variações da normalidade, de acordo com o sexo e com a faixa etária. O normal convencionou-se definir pelos limites compreendidos entre dois desvios padrões¹.

Observa-se nos primeiros meses de vida um decréscimo do nível de hemoglobina até os 6 meses e após, uma recuperação. Os leucócitos também sofrem uma alteração em relação a subpopulação predominante. A fórmula leucocitária normal de uma criança de 2 semanas de vida até por volta de 6 anos tem uma predominância de linfócitos, ao contrário de recém nascidos até duas semanas e de maiores de seis anos, cujos granulócitos são a subpopulação dominante. As plaquetas tendem a manter um valor mais estável durante toda a vida, mas com grande variabilidade da faixa de normalidade^{1,2}.

Doenças febris são muito prevalentes na prática clínica pediátrica. A febre ocorre quando há elevação do limiar da temperatura no termostato fisiológico do hipotálamo, mediado pela interleucina¹. É acompanhada por vasoconstrição periférica e produção de calor por tremores. Pode ter várias causas, como infecções, vasculites e

doenças reumatológicas, malignidades, drogas, reações alérgicas, entre as mais comuns. As mesmas substâncias que desencadeiam a febre (interleucinas), podem levar a alterações na medula óssea, inibindo ou estimulando a produção, liberação para a periferia, bem como atuar no sangue periférico levando a um maior fluxo de células para os tecidos, ou à apoptose. Substâncias produzidas por microorganismos também podem alterar diretamente a medula óssea³.

As alterações mais comuns encontradas no hemograma podem ser quantitativas ou qualitativas. Na prática clínica, é de importância definir se a doença febril pode ser conduzida ambulatorialmente ou se há sinais de gravidade e há necessidade de uma intervenção maior e imediata. O hemograma pode ser útil para auxiliar o pediatra na sua conduta^{3,4}.

Leucocitose

Os leucócitos são responsáveis pela imunidade inata e específica. Vários fatores podem alterar a contagem de leucócitos, como a raça, a atividade física, o fumo e a gravidez. Quando há aumento absoluto do número ou de um setor específico, chamamos leucocitose. Por exemplo, uma criança com 7.000/mm³ leucócitos com 30% de eosinófilos, temos uma leucocitose relativa por eosinofilia.

A fórmula relativa é calculada contando-se 100 células e expressando em porcentagem de cada subtipo. A fórmula tende a ser estável nos indivíduos. Um aumento do número de leucócitos, raramente se faz globalmente. Encontra-se geralmente um subtipo leucocitário alterando a fórmula.

Os neutrófilos são células do setor granulocítico, maduras, que duram cerca de 10 horas no sangue periférico. Sua principal função é participar da imunidade inata nos tecidos e cavidades naturais como primeira linha de defesa. Os granulócitos podem ser encontrados na medula, onde está

representado pelo pool mitótico e pelo pool de armazenamento; no sangue periférico, onde encontra-se o pool circulante e o pool marginado; e nos tecidos. Determinados fatores podem levar a neutrofilia, como citocinas liberadas por macrófagos ou linfócitos, ou substâncias derivadas de agentes infecciosos. Quando há aumento apenas dos segmentados, tem-se o desvio à direita, por causa do pouco influxo para os tecidos ou aumento da desmarginação. O desvio à esquerda ocorre quando se tem formas jovens, ou seja, células liberadas pela medula conseqüentemente à um estímulo^{1,5,6,7,8}.

Os mecanismos responsáveis pela neutrofilia podem ser imediatos, agudos ou crônicos. No primeiro caso, tem-se um aumento transitório do número de granulócitos devido ao estresse, com liberação adrenérgica e desmarginação. Não tem caráter patológico e precisa ser diferenciado de outras causas. É o que pode ocorrer com uma criança estressada com a coleta. Na neutrofilia aguda, que se observa, 4 a 5 horas após um estímulo patológico, por exemplo, infeccioso, um aumento do fluxo de neutrófilos da medula para a periferia. Já nas neutrofilias crônicas, há um aumento da produção dos neutrófilos e liberação para a periferia, incluindo formas jovens. Ocorre em infecções bacterianas mantidas e coleções purulentas^{6,8,9}.

A neutrofilia ocorre tanto em infecções leves a graves; em causas virais, bacterianas, fúngicas ou parasitárias, pois os neutrófilos são as primeiras células envolvidos com a resposta imunitária. Encontra-se também em doenças reumatológicas, reações de hipersensibilidade, intoxicações, algumas neoplasias, ou qualquer fator que leve a dano tecidual com necrose. Algumas condições fisiológicas também cursam com neutrofilia como a gravidez e após exercício físico^{1,9,10}.

Após um estímulo infeccioso é possível observar uma grande variação no número de neutrófilos, a depender da virulência do microorganismo,

por exemplo, uma neutrofilia intensa associado a germes piogênicos e sepse por gram-negativos. Outros fatores que influenciam a intensidade da neutrofilia são a extensão da infecção e a própria imunocompetência do hospedeiro^{7,10}.

A reação leucemóide granulocítica é um tipo de resposta específica, caracterizada pela proliferação benigna e ultrapassando muitas vezes 50.000 leucócitos circulantes com desvio maturativo até células bem imaturas. O diagnóstico diferencial é com a leucemia mielóide crônica, entidade mais rara na infância^{4,5}.

Nas infecções virais, pode-se encontrar nas primeiras horas, uma neutrofilia, o que implica uma interpretação cauteloso. Também não tem relação entre gravidade e prognóstico da doença com o número de neutrófilos totais^{1,11,12}.

Os bastões são granulócitos maduros. Na literatura, há variações na definição de bastões. Um citologista pode considerar uma célula um bastão e outro considerá-lo um segmentado. Os contadores automáticos também podem falhar em diferenciá-los. Não há ainda consenso em relação a valores de referência para o número de bastões. A bastonemia ocorre quando um estímulo aumenta a produção e liberação do *pool* medular. Não há evidências claras da relação entre bastonemia e infecção aguda, embora na prática clínica seja bastante utilizada com esse fim. Entretanto quando o número relativo de bastões ultrapassa 10%, pode-se ter uma correlação maior entre infecção e bastonemia/desvio à esquerda^{1,6,7,9}.

Ressalta-se que em menores de 3 meses, o número de bastões é utilizado em vários critérios validados e algoritmos para avaliar uma criança febril sem foco definido e com possibilidade de uma bacteremia oculta. Quando se analisa os estudos que validaram tais critérios, entretanto, viu-se que isoladamente, o número de bastões tem pouca sensibilidade e especificidade. Diferentemente, a razão entre número de imaturos e maduros têm maior acurácia^{1,7}.

Algumas doenças febris podem cursar com neutropenia ou redução do número total de neutrófilos. Deve-se repetir sempre um exame que demonstra neutropenia isolada. Pode-se classificar em leve, moderada e grave, sendo esta última quando encontramos menos que 500 granulócitos/mm³. Nesta situação um risco de infecção bacteriana grave e fatal é maior. Observa-se principalmente em doenças medulares e auto-imunidade. A neutropenia pode ser consequente a uma diminuição da produção, maior destruição periférica, aumento do fluxo para os tecidos ou aumento da marginação. É comum observar neutropenia após infecções virais e também em infecções bacterianas com febre tifóide. Casos de sepse com neutropenia devido a exaustão medular tem pior prognóstico^{1,3}.

A presença de grânulos é o que caracteriza os neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Os grânulos primários contêm enzimas e são encontrados em células imaturas e são substituídos com o tempo, por grânulos secundários. Quando os grânulos primários são encontrados em células circulantes, são chamados granulações tóxicas. Tem significado prognóstico relevante e é observado em processos inflamatórios e infecciosos persistentes. Cerca de metade dos pacientes com sepse apresentam este achado, embora possa ser encontrado em patologias não-infecciosas^{1,5}.

Os vacúolos são encontrados no citoplasma, tendem a ser grandes, coalescentes e múltiplos. Representam estágios finais do processo fagocítico. São as alterações morfológicas mais comuns em pacientes com infecções graves. Tem sempre um significado clínico, devendo-se diferenciá-los dos vacúolos artificiais^{1,5}.

Os linfócitos são leucócitos derivados da linhagem linfóide, com vida média de horas a anos e com funções imunitárias mais especializadas. Atuam na resposta adaptativa, na atividade citotóxica direta e na humoral. No sangue periférico são células pequenas com cromatina densa, e citoplasma

escasso. A linfocitose geralmente é um processo auto-limitado na infância, em resposta a uma infecção ou inflamação. As principais causas de linfocitose são infecciosas e quase sempre virais, como doenças exceção feita a coqueluche, doença bacteriana com linfocitose na fase aguda. Destaca-se entre as causas mais raras de linfocitose na infância a leucemia linfóide aguda, que pode se apresentar com hiperleucocitose, mas que em 40% dos casos tem leucometria normal^{1,13}.

Atipia linfocitária ocorre quando os linfócitos sofreram estímulo e se prepararam para se tornar funcionais. São células maiores com cromatina frouxa e citoplasma disforme, amplo e mais basofílico. São mais comuns em doenças virais. Na mononucleose infecciosa, secundário ao Epstein-barr vírus e nas infecções por citomegalovírus, pode-se encontrar um grande representação de atipia linfocitária e associa-se frequentemente a linfadenopatia e esplenomegalia^{7,13}.

Monócitos são células que duram pouco tempo no sangue periférico e migram para os tecidos onde exercem suas principais funções, na resposta inata e adaptativa, como a fagocitose e a importante função de imunomodulação da resposta inflamatória. Monocitose geralmente acompanha neutrofilia, sendo sua elevação mais tardia e persistente. Caracteriza a fase de convalescência de infecções, algumas malignidades e doenças crônicas em geral^{1,6}.

O achado de organismos intracelulares sempre tem um significado clínico. Determinados patógenos com ciclo de vida intracelular podem ser evidenciados no esfregaço periférico, como os trofozoítas da malária encontrados em hemáceas e bactérias e fungos presentes em alguns polimorfonucleados.

Eosinófilos são granulócitos com citoplasma

acidófilo repleto de grânulos e com núcleo lobulado. Tem vida média de 10 dias e sua função está relacionada com processos imunes, principalmente os relacionados com infestações parasitárias, reações alérgicas e processos inflamatórios crônicos. A eosinofilia raramente é observada em algumas neoplasias^{1,7}.

Eosinopenia de outro modo, são encontrados em situações de estresse, onde o eixo hipófise-suprarrenal está estimulado, como por exemplo nas infecções agudas e uso crônico de corticóides.

A etiologia da anemia em doenças febris agudas é multivariada, assim como sua intensidade. A anemia observada nas doenças agudas deve-se a hemólise que ocorre na maioria das vezes em pequena intensidade, por efeito citotóxico direto do agente, de anticorpos e perdas no trato gastro-intestinal e genito-urinário. É uma entidade distinta da anemia da doença crônica. Ocorre em pacientes com doenças insidiosas e cuja principal fisiopatologia é a alteração no metabolismo do ferro e diminuição do nível de eritropoietina^{1,6}.

As plaquetas são na verdade fragmentos celulares de grandes células medulares, os megacarioblastos. A diminuição do número de plaquetas pode ser devido a inúmeras causas associadas a doenças febris: sequestro esplênico e hiperesplenismo, consumo periférico e destruição por anticorpos dirigidos as glicoproteínas plaquetárias. Em infecções graves e na síndrome hemofagocítica, pode-se encontrar dano direto ao megacariócito^{1,5}.

Trombocitose na infância excepcionalmente não é um fenômeno reacional. O estímulo inflamatório relacionado a interleucina-6, fator de necrose tumoral e interleucina-1beta está presente em infecções, anemia ferropriva e em quadros pós-hemorragicos^{1,5,6}.

REFERÊNCIAS

1. Failace R. Hemograma: Manual de Interpretação. 4a. Edição. São Paulo: Artmed, 2003
2. McKenzie SB. Clinical Laboratory Hematology. 2nd Edition. New Jersey: Prentice Hall, 2009
3. El-Radhi AS, Carroll J, Klein N: Clinical Manual of Fever in Children. 1th Edition. Berlin: Springer, 2006
4. Beck N. Diagnostic Hematology. 1th Edition. New York: Springer, 2008
5. Nguyen D, Diamond L: Diagnostic Hematology: A Pattern Approach. 1Th Edition. New York: A Hodder Arnold Publication, 2000
6. Christenson JC, Korgenski EK: Laboratory Diagnosis of Infection Due to Bacteria, Fungi, Parasites, and Rickettsiae in: Long SS, Pickering LK, Prober CG: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 3rd Edition. New York: Saunders, 2009.
7. Kroft SH. Infectious diseases manifested in the peripheral blood. Clin Lab Med. 2002;22(1):253-77.
8. Dixon LR. Complet blood count: physiologic basis and clinical usage. J Perinat Neonatal Nurs. 1997;11(3):1-18.
9. Bonadio WA, Smith D, Carmody J. Correlating CBC profile and infectious outcome. A study of febrile infants evaluated for sepsis. Clin Pediatr (Phila). 1992;31(10):578-82.
10. Walters MC & Abielson HT. Interpretation of the Complete Blood Count. Paediat. Clin. North America, 1996; 43(3): 599-622.
11. Miller DR. Normal blood values from birth through adolescence. In: Miller D, ed. Blood Diseases of Infancy and Childhood, 7th ed. St. Louis: Mosby; 1995:30-35
12. Stock W, and Hoffman R. White blood cells 1: Non-malignant disorders. Lancet. 2000; 355(9212): 1351-57
13. Peterson L, Hrisinko MA. Benign lymphocytosis and reactive neutrophilia. Clin Lab Med. 1993; 13:863-77

Conflito de Interesse: Não declarado

Correspondência:

Carlos Artur da Costa Moraes

E-mail: arturmoraes@hotmail.com