

Medulograma

Análise dos resultados de 4 anos num Hospital Distrital

Myelograms – a four-year analysis in a District Hospital

Francisco Parente*, Aurora Fernandes*, Beatriz Pinheiro*, António Isidoro**

Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de medulogramas efectuados em doentes do Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Anadia, durante um período de 4 anos (Janeiro de 1994 a Dezembro de 1997). O estudo envolveu 149 aspirações de medula óssea em 133 doentes.

Estudaram a morbilidade do exame, motivo de realização, valores hematológicos periféricos, qualidade e resultado do esfregaço, diagnósticos hematológico e não hematológico e contribuição do exame para o diagnóstico e terapêutica do doente.

Destacam das conclusões o interesse da realização deste exame nos Serviços de Medicina Interna, tendo contribuído para a detecção de um número apreciável de patologias hematológicas que tiveram orientação mais precoce.

Palavra chave: medulograma.

Abstract

The authors present a retrospective study of myelograms, made in patients seen in the Medicine Service of Anadia District Hospital, during a period of 4 years (January 1994 to December 1997). This study involved 149 bone marrow aspirations in 133 patients.

The authors study the morbidity of the exam, indications for myelogram, haematologic peripheral counts, quality and results of the marrow smear, haematologic and non-haematological diagnoses, myelogram contribution to the patient diagnosis

* Assistente Hospitalar

** Assistente Hospitalar Graduado
Serviço de Medicina

Hospital José Luciano de Castro, Anadia

Recebido para publicação a 15.09.98

and therapy.

In conclusion, they outline the advantages of this examination to an Internal Medicine Department, contributing to the detection of haematologic diseases and resulting in early therapeutic orientation.

Key word: myelogram.

Introdução

A aspiração de medula óssea é de fácil acesso ao internista, em qualquer hospital, sendo a posterior colaboração com o hematologista, na análise do esfregaço, uma ponte de interligação entre a Medicina Interna e as subespecialidades.

A acessibilidade a este tipo de exame pode levar a diagnósticos mais precoces, com a consequente intervenção terapêutica em tempo útil.

No Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Anadia esta é uma prática comum. De alguns anos de experiência, realçam uma ajuda preciosa na orientação dos doentes de Medicina num hospital muito próximo da comunidade.

Com este trabalho os autores tiveram como objectivo analisar os exames realizados, num período definido, avaliando assim a sua utilidade na orientação dos doentes envolvidos. O campo escolhido foi preferencialmente o clínico.

Material e métodos

Os autores efectuaram uma avaliação retrospectiva dos medulogramas realizados no Serviço de Medicina do Hospital Distrital de Anadia. Reportaram-se aos anos de 1994 a 1997. Para determinarem a população, realizaram uma pesquisa na base LDRG-5, com o código de procedimento de medulograma (CID-9-MC). Completaram o estudo com uma pesquisa aos registos de ambulatório no ano de 1997, ano em que os registos de ambulatório foram separados.

Obtiveram, assim, o número de 149 exames realizados nesses 4 anos. Estes 149 procedimentos foram distribuídos por anos de realização. Foi caracterizada a população onde incidiram estes exames – número de doentes, sexo e idade (no cálculo da média de idades foram excluídas as repetições de exames no mesmo doente, no mesmo ano).

Na análise dos processos clínicos avaliaram os seguintes parâmetros:

- 1) Morbilidade do exame;
- 2) Motivo principal de realização do exame;
- 3) Exame realizado em doentes internados ou ambulatórios. Nos anos de 1994 a 1996, onde o registo de todos os exames estava incluído no internamento (base LDRG5), consideraram ambulatório os de "internamento" inferior a 1 dia;
- 4) Número de exames realizados por doente;
- 5) Parâmetros hematológicos periféricos no momento da colheita (hemoglobina, volume globular médio, conta-

gem de leucócitos total, contagem de plaquetas e fórmula leucocitária). Para a fórmula leucocitária foram considerados os valores da referência¹ (linfopenia < 1500/mm³, linfocitose > 4000/mm³, neutropenia < 1800/mm³, neutrofilia > 8000/mm³, monocitose > 500/mm³, eosinofilia > 250/mm³). A distribuição em intervalos de frequência teve como base a mesma referência.

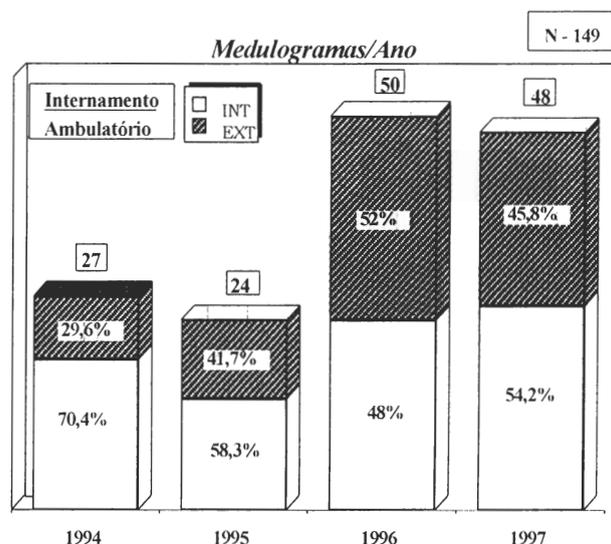
- 6) Qualidade do esfregaço de medula. Definiram 3 grupos, baseados na informação de retorno no relatório do medulograma a) “sem fragmentos”, b) “diluído”, c) “rica/boa qualidade/com fragmentos”;
- 7) Diagnóstico hematológico do doente após o estudo completo;
- 8) Diagnóstico não hematológico, mas com interesse no âmbito das alterações encontradas;
- 9) Contribuição do resultado do medulograma para a orientação diagnóstica do doente. Definiram 4 grupos: a) “normal sem influência no diagnóstico - NSD”, b) “normal mas com importância no diagnóstico ao excluir alterações medulares - NEx”, c) “anormal mas com contribuição para um diagnóstico secundário - ADS”, d) “anormal com contribuição para o diagnóstico principal - ADP”. Para a inclusão nestes grupos consideraram fazendo parte do “NSD” os exames sem alterações significativas e que não foram importantes na exclusão de anormalidades para o estabelecimento do diagnóstico; do grupo “NEx” foram considerados todos os que, embora sem alterações medulares significativas, tiveram importância para o diagnóstico hematológico ao excluírem patologia medular; do grupo “ADS” consideraram-se os com alterações da medula relacionadas com outros diagnósticos não hematológicos conhecidos ou estabelecendo um diagnóstico secundário a uma doença principal (ex. anemia de doença crónica); no grupo “ADP” incluíram-se os exames com alterações importantes na contribuição para o diagnóstico hematológico e principal do doente.
- 10) Contribuição do resultado do exame para a terapêutica instituída. Definiram-se 3 grupos: a) “sem implicações na terapêutica - SIT”, b) “com contribuição para a orientação da terapêutica de patologias secundárias - CITS”, c) “com contribuição para a terapêutica da patologia principal - CITP”.

Nesta pesquisa só foram considerados os processos com informação completa para o respectivo *item*, nomeadamente nas alíneas 5 (n-147), 6 (n-145), 9 e 10 (n-146).

Neste estudo, a avaliação das medulas foi sempre acompanhada da análise dos esfregaços de sangue periférico.

Avaliaram ainda as seguintes relações: 1) parâmetros hematológicos periféricos no momento da colheita, sua interligação com o resultado do medulograma e sua contribuição diagnóstica; 2) influência na qualidade do esfregaço, dos anos de realização e da colheita ser efectuada no internamento ou no ambulatório; 3) influência da qualida-

Figura 1



Distribuição dos medulogramas por anos e por internamento versus ambulatório

de do esfregaço nos resultados do exame e sua contribuição para o diagnóstico.

Os cálculos estatísticos foram efectuados com base no *software* Statview SG+™. Os resultados das variáveis contínuas foram expressos em média ± desvio padrão e representadas em intervalos de frequência. Foi utilizada na comparação entre os grupos a análise de variância (ANOVA, *F-Scheffe test*, intervalo de confiança a 95%) e na comparação de proporções o teste do qui-quadrado. A significância para diferenças e dependências foi estabelecida para $\Sigma\alpha = 0,05$.

Resultados

Dos 149 medulogramas realizados de 1994 a 1997, a distribuição foi a seguinte: 27 em 1994 (18%), 24 em 1995 (16%), 50 em 1996 (34%) e 48 em 1997 (32%).

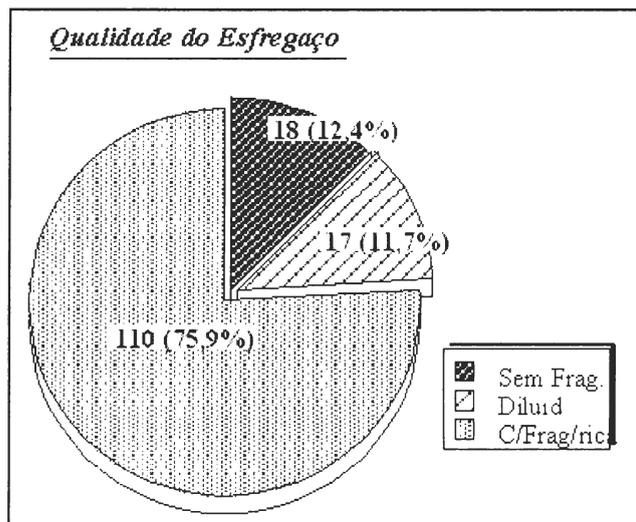
Destes, 83 (56%) foram realizados em doentes internados e 66 em ambulatório (44%). Esta relação ambulatório versus internamento, foi diferente ao longo dos anos. Em 1994 foi de 70,4% (n-19) internados para 29,6% (n-8) ambulatórios, em 1995 de 58,3% (n-14) para 41,7% (n-10), em 1996 de 48% (n-24) para 52% (n-26) e em 1997 de 54,2% (n-26) para 45,8% (n-22) (Fig. 1).

Estes medulogramas foram realizados numa população de 133 doentes diferentes, tendo 120 sido sujeitos a 1 medulograma, 10 doentes a 2 exames e 3 doentes a 3 exames.

A média de idades encontrada foi de 67 ± 15 anos, variando entre 20 e 91 anos. Entre os 20 e os 40 anos de idade situaram-se 7,8% dos doentes, entre os 40 e 60 anos 15,6%, entre os 60 e 80 anos 60,3% e com mais de 80 anos 16,3%. Destes, 71 (53%) eram do sexo feminino e 62 (47%) do sexo masculino.

Na avaliação dos registos não foi referenciada qualquer

Figura 2



Qualidade do esfregaço de medula. Informação de retorno

morbilidade com o exame.

Os valores de hemoglobina encontrados no momento da realização do medulograma apresentavam uma média de $11,2 \pm 2,3$ g/dl, variando entre os 5,7 e 16,9 g/dl. Em 4 dos casos (2,7%) os valores eram inferiores a 7 g/dl, em 25 (17%) entre 7 e 9 g/dl, em 36 (24,5%) entre 9 e 11 g/dl, em 50 (34%) entre 11 e 13 g/dl, em 26 (17,7%) entre 13 e 15 g/dl, nos 6 (4,1%) restantes valores superiores a 15 g/dl.

O volume globular médio (VGM) encontrado foi de $89 \pm 9,1$ fl, variando entre 63 e 113 fl. Destes, 20 (13,7%) apresentavam valores inferiores a 82 fl, 88 (59,8%) entre 82 e 95 fl e os restantes 39 (26,5%) superiores a 95 fl.

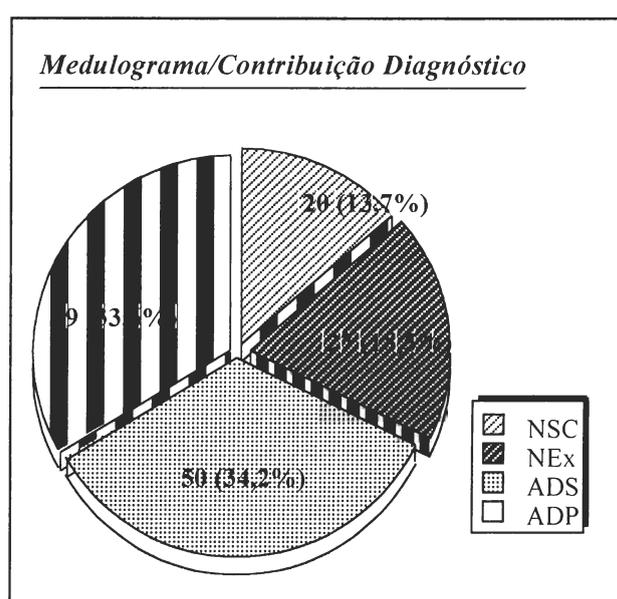
A contagem de leucócitos no sangue periférico situou-se numa média de $8,2 \pm 7,4$ G/L, variando entre 2,1 e 77,9 G/L. Em 18 (12,2%) os valores eram inferiores a 4 G/L, em 102 (69,4%) entre 4 e 10,5 G/L e em 27 (18,4%) superiores a 10,5 G/L.

A contagem de plaquetas apresentava um valor médio de 224 ± 153 , variando entre 10 e 902 G/L. Com valores inferiores a 50 G/L situavam-se 8 dos casos (5,5%), 24 (16,5%) entre 50 e 100 G/L, 14 (9,5%) entre 100 e 150 G/L, 80 (54,8%) entre 150 e 350 G/L e os restantes 20 (13,7%) com valores superiores a 350 G/L (destes 2 com > 600 G/L).

A avaliação da fórmula leucocitária demonstrou que 56 (38,1%) não apresentavam desvios. Nos restantes, em 36 (24,5%) a alteração predominante era a linfopenia (embora se considerados valores inferiores a $1000/\text{mm}^3$, apenas 12 apresentavam esse desvio), monocitose em 15 (10,2%), neutrofilia em 13 (8,1%), eosinofilia em 11 (7,5%), neutropenia em 8 (5,4%) e linfocitose em 8 (5,4%).

As alterações principais que levaram à realização do medulograma foram a anemia normocrômica normocítica em 30 doentes, trombocitopenia em 14, bicitopenia em 14, gamapatia monoclonal em 13, anemia microcítica em 11,

Figura 3



Contribuição do exame para o diagnóstico

anemia macrocítica em 10, pancitopenia em 9, leucocitose em 9, monocitose em 6, controlo de gamapatia monoclonal em 6, eosinofilia em 5, leucopenia em 5, linfocitose e adenopatias em 3 e, em 14 outros motivos.

Após a realização dos exames a informação quanto à qualidade do esfregaço dividia-se em 110 (75,9%) “com fragmentos/medula rica/boa qualidade”, 18 (12,4%) “sem fragmentos” e 17 (11,7%) com “medula diluída” (Fig. 2).

Avaliando os resultados dos medulogramas e os processos clínicos, 20 exames (13,7%) foram classificados no grupo “normal sem influência no diagnóstico - NSD”, 27 (18,5%) como “normal mas com importância no diagnóstico ao excluir alterações - NEx”, 50 (34,2%) como “anormal mas com contribuição para diagnósticos secundários - ADS” e 49 (33,6%) como “anormal com contribuição para o diagnóstico principal - ADP” (Fig. 3).

No que diz respeito à contribuição para a atitude terapêutica, 77 (52,7%) foram considerados “sem implicações na terapêutica - SIT”, 22 (15,1%) “com contribuição para terapêuticas secundárias - CITS” e 47 (33,2%) “com contribuição para a terapêutica principal - CITP”.

Neste grupo de doentes, após o estudo, estabeleceram-se os seguintes diagnósticos hematológicos: mieloma múltiplo em 7, síndrome mielodisplásica (excepto LMMC) 6, leucemia mielomonocítica crónica 3, leucemia linfóide crónica 3, leucemia de células cabeludas 2, leucemia mielooblástica aguda 1, linfadenopatia angioimunoblástica 1, linfoma T de baixo grau de malignidade 1, doença linfoproliferativa de baixo grau de malignidade 1, policitemia vera 1, metaplasia mielóide agnógena 1, anemia megaloblástica 8, anemia sideroblástica 3, anemia de doença crónica 17.

Quadro 1a

Diagnósticos Hematológicos	
Mieloma Múltiplo	7
S. Mielodisplásico (excp.LMMC)	6
Leucemia Mielo Monocítica Crônica	3
Leucemia Linfóide Crônica	3
Leucemia de Células Cabeludas	2
Leucemia Mieloblástica Aguda	1
Linfadenopatia Angioimunoblástica	1
Linfoma T de baixo grau malignidade	1
D.Linfoproliferativa baixo grau malig.	1
Policitemia Vera	1
Metaplasia Mielóide Agnogénica	1

Quadro 1b

Diagnósticos Hematológicos	
Anemia Megaloblástica	8
Anemia Sideroblástica	3
Anemia Doença Crônica	17
Anemia Sideropénica	16
Anemia Mielotísica	1
β -Talasémia minor	4
Anemia Intoxicação Chumbo	1
Gamapatia Monoclonal SID	4
Trombocitopenia idiopática	5
Trombocitopenia associada	4
Eosinofilia	5
Hipoplasia medular tóxica	1
Hiperesplenismo	8

(renal 4, infecção 5, hepática 2, neoplasia 4, doença do tecido conjuntivo 2), anemia sideropénica 16, patologia digestiva ou iatrogénica 11, perdas ginecológicas 1, sem patologia para perdas identificada 4, anemia mielotísica 1, anemia carencial mista 1, β -talasémia minor 4, anemia por intoxicação pelo chumbo 1, gamapatia monoclonal de significado indeterminado 4, trombocitopenia idiopática 5, trombocitopenia associada 4, neoplasia da bexiga 2, leptospirose 1, alcoolismo 1, eosinofilia 5, parasitária 3, hipersensibilidade 1, sem causa identificada 1, hipoplasia medular tóxica 1, hiperesplenismo 8. (Quadro 1a e 1b).

No grupo de doentes de que foi alvo este estudo, alguns apresentavam patologia não hematológica, com influência nas alterações encontradas. Destacam-se 10 doentes com cirrose hepática alcoólica, 4 com insuficiência renal crónica, 13 com neoplasias sólidas (bexiga 3, colorrectal 3, doença metastática 4, vesícula 1), 9 com infecções bacterianas dos quais dois com leptospirose e dois com febre tifoide, doenças do foro reumatológico em 4 sendo dois S. Sjögren e uma arterite de células gigantes, 3 com parasitoses e 11 doentes com patologias digestiva ou toma de anti-inflamatórios não esteróides, potenciais responsáveis por perdas.

Ao avaliarem a qualidade do esfregaço de medula em relação ao ano em que foi executado, verificaram que 1994 foi o ano onde a percentagem de medula do grupo “com fragmentos/rica/boa qualidade” foi maior, 84,6%, sendo em 1995 de 75%, em 1996 de 77,1% e em 1997 de 70,2% (Quadro 2). Não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre os 4 anos estudados ($p=0,789$).

Nas medulas realizadas no ambulatório, as “com fragmentos/rica/boa qualidade” foram encontradas em 76,9%

dos casos e no internamento em 75%, a informação de “medula diluída” em 15% dos exames em internamento e 7,7% dos em ambulatório, e os exames “sem fragmentos” em 10% dos internados e em 15,4% dos ambulatórios. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,288$).

Na relação da qualidade do esfregaço com a influência no diagnóstico, no grupo “Normal sem contribuição diagnóstica - NSD” a informação de “boa qualidade” apenas representava 15% dos casos, sendo “diluída” em 55% e “sem fragmentos” em 30%. Em contraste com os restantes onde a informação “com fragmentos/rica/boa qualidade” representava 74,1% no grupo “NEx”, 90% no “ADS” e 87,5% no “ADP” (Quadro 3). Constataram resultados estatisticamente significativos na relação da qualidade do esfregaço com a contribuição dada para o diagnóstico ($p < 0,0001$). Relevante a diferença estatística de “NSD” com “ADP” e com “ADS”.

Ainda na análise da qualidade da medula, relacionaram os resultados com a idade do doente, não se verificando diferenças significativas. Medula rica (idade - $66,8 \pm 15$ anos), medula diluída (idade $66,4 \pm 15,6$ anos) e medula sem fragmentos (idade $69,6 \pm 17$ anos).

Ao avaliarem a relação entre os parâmetros hematológicos presentes no momento do exame e o posterior resultado do medulograma, nomeadamente a sua contribuição para o diagnóstico, constataram valores médios de hemoglobina inferiores nos grupos onde se registou uma contribuição para o diagnóstico (“ADP” - Hb média $10,8 \pm 2,7$ g/dl e “ADS” - Hb média $10,45 \pm 1,9$ g/dl), sendo relevante a

Quadro 2

	S/Fragmentos	Diluída C/Fragm/Rica/BQ	
1994	3,9 %	11,5 %	84,6%
1995	12,5%	12,5%	75%
1996	14,6%	8,3%	77,1%
1997	14,9%	14,9%	70,2%
94-97	12,4%	11,7%	75,9%

diferença entre os grupos “NEx” ($12,7 \pm 1,8$ g/dl) e os grupos com medula anormal “ADP” e “ADS”. Neste grupo as diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,0003$). (Quadro 4).

Também no volume globular médio se verificaram valores estatisticamente significativas ($p<0,0001$), sendo a maior diferença entre os grupos “ADS” (VGM = $84,6 \pm 10$ fl) e “ADP” (VGM = $93,6 \pm 9,2$ fl), com valores significativamente mais elevados no primeiro. (Quadro 4).

Na contagem de leucócitos e plaquetas não se constataram diferenças significativas entre os grupos ($p= 0,285$ e $p= 0,281$, respectivamente) (Quadro 4).

No que diz respeito à fórmula leucocitária verificaram um predomínio de linfocitose e monocitose no grupo “ADP” e de neutrofilia e eosinofilia no grupo “ADS” (Quadro 5).

Discussão

Após a realização desta análise retrospectiva da sua atividade clínica, os autores destacam alguns pontos:

- 1) A importância da realização deste exame em Medicina Interna, nomeadamente no ambulatório, com detecção de um número apreciável de patologias com orientação mais precoce. A importância da precocidade deste exame no estudo das anemias é realçada por vários autores, sendo a sua não obtenção e o tratamento empírico potenciais causas de erro e retardo diagnóstico².
- 2) Este facto é patente nesta série, realçando que cerca de 20% dos doentes eram portadores de diagnósticos hematolo-oncológicos, com destaque para o mieloma múltiplo e os síndromes mielodisplásicas. Também uma melhor caracterização das anemias se apresentou como um factor importante, nomeadamente com a avaliação dos depósitos de ferro^{1,2,3,4,5}, le-

Quadro 3

	S/Fragmentos	Diluída C/Fragm/Rica/BQ	
NSD	30%	55%	15%
NEx	14,8%	11,1%	74,1%
ADS	8%	2%	90%
ADP	8,3%	4,2%	87,5%
Total	12,4%	11,7%	75,9%

vando a uma atitude terapêutica mais adequada. Destaque também para os diagnósticos de anemias megaloblásticas, situação onde a realização da aspiração medular é indicada^{1,2,3}.

- 3) Tratou-se de um exame com importante contribuição na formulação dos diagnósticos, sendo de destacar que só em 13,7% dos medulogramas não houve participação na orientação do doente.
- 4) Nas colheitas realizadas foi possível conseguir uma qualidade aceitável na execução técnica. Em mais de 75% dos casos os esfregaços foram classificados como de boa qualidade, mantendo-se esta qualidade sem grandes diferenças ao longo dos anos e sendo independente do facto de a colheita ser realizada em doentes internados ou em ambulatório. Apesar da faixa etária idosa da população estudada, que habitualmente implica uma variação fisiológica que leva a uma medula mais pobre nesse grupo⁵, neste estudo não se verificou influência da idade na qualidade da medula. Por outro lado, a presença de diagnósticos finais de patologias onde a punção aspirativa muitas vezes é normalmente “branca”⁴, pode ter tido alguma influência nos resultados. Realce para esta execução técnica ter sido realizada sem morbilidade registada, como era de esperar⁴.
- 5) Os motivos que com maior frequência levaram à solicitação de medulograma foram as anemia normocrômicas normocíticas e as várias formas de citopenias, como é indicação formulada na literatura^{1,6}. Pensando nas

Quadro 4

	Hb(g/dl)	VGM(fl)	Leuc.(G/L)	Plaq.(G/L)
NSD	$11,4 \pm 1,7$	$88,3 \pm 5,9$	$5,7 \pm 2,8$	$204,2 \pm 131,6$
NEx	$12,7 \pm 1,8^*$	$89,4 \pm 3,9$	$7,4 \pm 3,2$	$201 \pm 116,8$
ADS	$10,5 \pm 1,9^*$	$84,6 \pm 10^*$	$9,3 \pm 10,8$	$258,2 \pm 137,5$
ADP	$10,8 \pm 2,7^*$	$93,6 \pm 9,2^*$	$8,5 \pm 5,8$	$208,3 \pm 189,3$

*Significativo a 95% (F-Scheffe test): Hb - ADP vs NEx; ADS vs NEx / VGM - ADP vs ADS:

Quadro 5

	Linf -	Linf +	Neut -	Neut +	Eos	Mono
NSD	27,8%	12,5%	25%	0	18,2%	0
NEx	19,4%	0	12,5%	23,1%	9,1%	0
ADS	33,3%	0	25%	61,5%	54,5%	20%
ADP	19,4%	87,5%	37,5%	15,4%	18,2%	80%

suspeitas diagnósticas, confirmadas em alguns destes casos, onde é mandatório este exame, como o mieloma múltiplo, as anemias megaloblásticas, as leucemias, o hipersplenismo, a púrpura trombocitopénica idiopática, a mielodisplasia e o cancer metastático, entre outros^{1,2,7}.

- 6) Uma boa qualidade do esfregaço é da maior importância⁵, verificando-se nesta série uma relação significativa com o resultado final do exame e sua contribuição para o diagnóstico. Uma medula diluída ou sem fragmentos poderá limitar a obtenção de um resultado correcto, o que nesta série é sublinhado com significância estatística.
- 7) A presença de anemia com um volume globular médio elevado, assim como a linfocitose e a monocitose, apresentaram-se como os parâmetros periféricos mais associados a anormalidades medulares significativas e ao diagnóstico principal, reforçando assim o nosso alerta quanto a estas alterações e a necessidade de realização de medulograma. Neste conjunto realçamos a suspeita de mielodisplasias, anemias megaloblásticas e os síndromes linfo e mieloproliferativos¹.
- 8) A presença de anemia com volume globular médio mais baixo, assim como a neutrofilia e eosinofilia, surgiram mais ligadas a anormalidades secundárias a outras patologias. São alterações onde se incluem diag-

nósticos de infecções, neoplasias, infestações parasitárias com invasão tecidual e doenças alérgicas e do tecido conectivo^{1,7}.

- 9) Como comentário final à apresentação desta experiência com auto-avaliação, realça-se a possibilidade da execução destes exames em Unidades próximas da população, reforçando ainda que, para o medulograma ser diagnóstico, é necessário o trabalho de equipa: internistas executando bons esfregaços e dando uma informação clínica correcta e completa, enviando sempre esfregaço de sangue periférico conjuntamente; hematologistas que dêem boa resposta em tempo útil, com boa execução técnica e conhecimentos de morfologia, pedindo, quando necessário, mais informação.

Agradecimento

Ao Laboratório de Hematopatologia da Faculdade de Medicina de Coimbra, pela boa e rápida avaliação dos medulogramas, assim como pela disponibilidade em colaboração e apoio prestado na orientação de vários destes doentes.

O apoio dado pela Dra. Adriana Teixeira, na revisão deste trabalho e encorajamento para mantermos o seguimento de muitos doentes do foro Hematológico no nosso Hospital.

Bibliografia

1. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests. Boston: Little Brown. 6ª edition. 1996: 293-452.
2. Wood M. 5 - Evaluation of Anemia. In: Wood M. Bunn P eds. Hematology/Oncology Secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus. 1994: 16-21.
3. Bacells A. La clínica y el Laboratorio. Barcelona: Marin. 12ª ed., 1981 207 - 210.
4. Williams W. Nelson D. Examination of the marrow. In: Williams W. eds. Hematology. New York: Mac Graw-Hill. 4ª ed., 1990: 24 - 31
5. Dacie, Lewis. Practical Haematology. Edinburgh Churchill Livington. 8ª ed. 1995.
6. Isselbacher K, Braunwald E. et al. Harrison Medicina Interna Compêndio Rio Janeiro: MacGraw-Hill 3ª edição, 1995 629-640.
7. Mathai G, Robinson W. 8 - Evaluation of Leucocytosis In: Wood M. Bunn P eds. Hematology/Oncology Secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus. 1994: 28 - 30.