

*Padrão Resposta Preliminar às Questões Discursivas
Biólogo – Hematologia e Citogenética*

Questão 1

- a) As plaquetas são formadas na medula óssea pela fragmentação do citoplasma dos megacariócitos. Valor de normalidade: 150.000 a 300.000/mm³, com média de 250.000/mm³.
- b) É o tempo necessário para se obter a hemostasia de um pequeno ferimento padronizado feito na superfície do antebraço, mantido sob pressão de 40 mm de mercúrio através de um manguito insuflado. Utiliza-se uma lanceta capaz de realizar um pequeno corte com profundidade de 3 mm no antebraço. O resultado é de até 6 minutos.
- c) 1. PTTA prolongado;
2. Níveis de fator VIII: frequentemente baixo;
3. Níveis de fator von Willebrand: usualmente baixo;
4. Defeito na agregação plaquetária na presença de ristocentina;
5. Agregação plaquetária a outros agentes (ADP, trombina e adrenalina): normal;
6. Análise de multímeros do fator de von Willebrand: para identificar os subtipos da doença.

Questão 2

- a) A avaliação laboratorial dos reticulócitos no sangue periférico fornece informações sobre a integridade funcional da medula óssea. Constitui um fator importante no diagnóstico, classificação e monitorização do tratamento das anemias, na confirmação da regeneração da medula óssea após quimioterapia ou transplante, e na monitorização da terapêutica com eritropoetina humana recombinante.
- b) 1. Colocar duas gotas de corante (Azul Cresil Brilhante) em um tubo de hemólise;
2. Adicionar duas gotas de sangue;
3. Homogeneizar;
4. Incubar em um banho-maria a 37°C por 20 minutos;
5. Retirar os tubos do banho-maria;
6. Homogeneizar;
7. Colocar uma gota sobre a lâmina, confeccionando uma extensão;
8. Esperar secar;

9. Realizar leitura em microscópio óptico com objetiva de imersão usando óleo de cedro ou mineral pingando uma gota em área de concentração média e homogênea;
10. Quantificar número de hemácias por campo;
11. Realizar a leitura contando o número de reticulócitos, de acordo com a quantidade de hemácias por campo.

- c) Aumento:**
1. Anemia hemolítica hereditária (anemia falciforme, talassemia, microesferocitose, eliptocitose, deficiência de G6PD, etc);
 2. Anemia hemolítica autoimune (em associação à LES, LLC, LNH);
 3. Uso de alguns medicamentos (alfametildopa);
 4. Hemorragia aguda;
 5. Infecção por malária;
 6. Em resposta ao tratamento de anemia carencial;
 7. Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

- Diminuição:
1. Anemia de doença crônica;
 2. Anemia da doença renal;
 3. Deficiência de ferro;
 4. Anemia aplástica;
 5. Anemia das endocrinopatias;
 6. Anemia mielofísicas ou por infiltração da MO;
 7. Por efeito de drogas ou toxinas.

Questão 3

- a)** A translocação move o proto-oncogene ABL, uma tirosina quinase, de sua posição normal no cromossomo 9q para a região do ponto de quebra de gene BCR (22q). A justaposição das sequências BCR e das sequências ABL permite a síntese de uma proteína quimérica que tem atividade tirosina quinase aumentada, que contribui para o evento primário da causa da Leucemia Crônica.
- b)** A partir da descoberta desta alteração, foi desenvolvida uma terapia com a droga imatinibe baseada na inibição da atividade tirosina quinase. Pacientes positivos para a fusão BCR-ABL (Ph+) apresentam um prognóstico satisfatório, uma vez que vão responder bem ao tratamento. Este tratamento pode ser acompanhado por meio de diferentes metodologias laboratoriais baseando-se na detecção da quantidade de células que apresentam esta alteração genética.
- c)** Citogenética clássica = Análise por bandeamento GTG identificando a presença do cromossomo Philadelphia em diferentes momentos da doença (ao diagnóstico e durante o tratamento, visando acompanhamento, remissão ou evolução clonal).

Citogenética molecular = Através da técnica FISH (hibridização *in situ* por fluorescência), que detecta o rearranjo BCR/ABL sendo mais sensível que a anterior; pode ser utilizada em núcleos interfásicos não havendo necessidade de metáfases.

Questão 4

- a) HbA: constituída por duas cadeias polipeptídicas alfa e duas beta = $\alpha_2 \beta_2$
Hb A2: constituída por duas cadeias polipeptídicas alfa e duas delta = $\alpha_2 \delta_2$
HbF (fetal): constituída por duas cadeias polipeptídicas alfa e duas gama = $\alpha_2 \gamma_2$
- b) As hemoglobinopatias estruturais são aquelas que resultam de mutações de genes que regulam a síntese de aminoácidos interferindo na sequência daqueles e, assim, modificando a sua estrutura. Na anemia falciforme, a substituição do ácido glutâmico por valina, na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina, dá origem à hemoglobina S que, em baixa tensão de oxigênio, polimeriza-se alterando a forma bicôncava normal da hemácia para a forma em foice, o que culmina com a sua destruição na microcirculação. As talassemias são anomalias genéticas em que ocorre a redução da síntese de uma ou de várias cadeias, alfa ou beta, dando origem à talassemia alfa ou beta.
- c) - Hemoglobinopatias estruturais: o diagnóstico baseia-se no hemograma que mostra padrões de anemia hemolítica com alterações qualitativas das hemácias, com a presença de poiquilocitose, policromasia, hemácias com ponteados basofílicos, corpúsculos de Howell-Jolly, eritroblastos e hemácias em alvo, além das características hemácias em forma de foice.
- Talassemia: apresenta no hemograma sinais de anemia hemolítica, hipocrômica, microcítica, com aniso e poiquilocitose. É típica a presença de hemácias em alvo, de ponteados basofílicos, de corpúsculo de Howell-Jolly e de eritroblastos circulantes. Podem ser encontrados corpos de Heinz e existe reticulocitose discreta.
- d) - Hemoglobinopatias estruturais:
1. Teste de afoçamento das hemácias;
 2. Eletroforese de hemoglobina ou eletroforese de hemoglobina em agar citrato;
 3. HPLC (High Pressure Liquid Chromatography);
 4. Focalização / focagem isoelétrica.
- Talassemia:
1. Eletroforese de hemoglobina;
 2. Análise molecular.

Questão 5

- a) Fornece importantes subsídios para o diagnóstico das principais causas de anemias.
- b) Caso 1: anemia microcítica (VCM diminuído) e hipocrômica (HCM diminuído);
Caso 2: anemia normocítica (VCM normal) e normocrômica (HCM normal);
Caso 3: anemia macrocítica (VCM aumentado).
- c) Corpos de Howell-Jolly: São arredondadas, de tamanho médio compostas de DNA que apresentam características tintoriais iguais às do núcleo. Está presente na esplenectomia ou anemias hemolíticas severas.

Anel de Cabot: estrutura anelada, ou dobrada em forma de oito. Está presente em anemia hemolítica severa, anemia megaloblástica e diseritropoiese (anemia sideroblástica, eritroleucemia e mielofibrose idiopática).