

Hematopoeze: a importância para a homeostase

Hematopoiesis: the importance for homeostasis

DOI:10.34119/bjhrv6n2-223

Recebimento dos originais: 07/03/2023

Aceitação para publicação: 10/04/2023

Arthur Azeredo Labarba

Graduando em Medicina no Centro Universitário Alfredo Nasser (Unifan)

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (Unifan)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: labarbaarthur@gmail.com

Isabella Soares Silvestre

Graduanda em Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser- unifan

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (Unifan)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: isabella.vigo.es@gmail.com

Giovanna Cabrini Franco Martins

Graduanda em Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser- unifan

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (Unifan)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: giovanna.cabrini.med@gmail.com

Kenneth Candeira Sampaio

Graduando em Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser- unifan

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (Unifan)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: kennethsampaio@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hematopoeze conceitua-se como o processo de regulação e produção contínua de células do sangue. Esse ciclo garante que o número de células especializadas seja repostado, além de auxiliar na homeostase em meio a situações que exijam do organismo uma produção acentuada, como processos infecciosos. **OBJETIVO:** realizar uma revisão bibliográfica a respeito da importância do processo hematopoético. **MÉTODO:** Realizou-se uma revisão sistemática através da base de dados Scielo, CSH Perspectives, além de livros como Guyton, Moore, Lorenzi, Zago, e Junqueira usando-se as palavras-chave: hematopoeze, hematopoeze e homeostase, Células hematopoéticas, medula óssea. Foram selecionados materiais publicados entre 2001 e 2021. A hematopoeze trata-se de uma atividade fundamental para a homeostase do organismo, onde conceitos básicos desse sistema foram definidos biologicamente. Mas ao mesmo tempo, muitas disputas na pesquisa da hematopoeze ilustram nossa compreensão ainda limitada revelando a relevância de se estudar a temática. **CONCLUSÃO:** Diante do exposto, tem-se que a hematopoeze, é vital desde a vida intrauterina, ocorrendo em diferentes sítios conforme as fases do desenvolvimento. Para que esse sistema tenha funcionamento pleno necessita-se da ação de fatores que induzam a proliferação, diferenciação e crescimento das células ainda imaturas. Portanto, é indubitável que sem esse

processo seria inviável manter o equilíbrio do organismo, principalmente em quadros como infecções, sangramentos, hipóxia e anemias, que exigem uma adaptação da hematopoese. Não obstante, também está sendo pautado o desenvolvimento de terapias que tem a capacidade de revolucionar tratamentos, a exemplo da utilização de CTH's na anemia falciforme. Por conseguinte, apesar da evidente importância da hematopoese, ainda são escassos os estudos atualizados e aprofundados a respeito do tema, demandando uma maior atenção da comunidade científica.

Palavras-chave: hematopoese, hematopoese e homeostase, células hematopoéticas, medula óssea.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hematopoiesis is conceptualized as the process of regulation and continuous production of blood cells. This cycle ensures that the number of specialized cells is replenished, in addition to helping homeostasis in the midst of situations that require a strong production from the body, such as infectious processes. **OBJECTIVE:** to carry out a bibliographic review regarding the importance of the hematopoietic process. **METHOD:** A systematic review was carried out using the Scielo database, CSH Perspectives, as well as books such as Guyton, Moore, Lorenzi, Zago, and Junqueira using the keywords: hematopoiesis, hematopoiesis and homeostasis, Hematopoietic cells, bone marrow bone. Materials published between 2001 and 2021 were selected. Hematopoiesis is a fundamental activity for the body's homeostasis, where basic concepts of this system were defined biologically. But at the same time, many disputes in hematopoiesis research illustrate our still limited understanding, revealing the relevance of studying the subject. **CONCLUSION:** Given the above, hematopoiesis is vital from intrauterine life, occurring in different sites according to the stages of development. For this system to function fully, the action of factors that induce the proliferation, differentiation and growth of still immature cells is required. Therefore, it is undoubted that without this process it would be impossible to maintain the body's balance, especially in situations such as infections, bleeding, hypoxia and anemia, which require an adaptation of hematopoiesis. However, the development of therapies that have the capacity to revolutionize treatments is also being guided, such as the use of HSCs in sickle cell anemia. Therefore, despite the evident importance of hematopoiesis, up-to-date and in-depth studies on the subject are still scarce, demanding greater attention from the scientific community.

Keywords: hematopoiesis, hematopoiesis and homeostasis, hematopoietic cells, bone marrow.

1 INTRODUÇÃO

A hematopoese conceitua-se como o processo de regulação e produção contínua de células do sangue. A divisão dessa atividade ocorre em duas fases, embrionária (com hematopoese no saco vitelino, fígado, baço e medula óssea) e fase adulta (apenas na medula). Com auxílio de certos indutores da proliferação celular, esse ciclo garante que o número de células especializadas seja repostado, além de auxiliar na homeostase em meio a situações que exijam do organismo uma produção acentuada, como processos infecciosos, inflamatórios, anemias e sangramentos. Ademais, muitas pesquisas tem focado no potencial de renovação dessas células como um caminho para o desenvolvimento de novos tratamentos.

2 HEMATOPOESE

O processo de regular a produção contínua de células do sangue é chamado de hemocitopoese/ hematopoiese. Estão envolvidos os processos de renovação, proliferação, diferenciação e maturação celular. Portanto, por meio desse processo origina-se a parte celular do sangue, que é um tecido constituída por três séries diferentes, a série vermelha, representada pelos eritrócitos (que ocupam cerca de 45% do volume sanguíneo), a série branca, composta pelos leucócitos (que são células como os linfócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos, entre outras) e a série plaquetária.¹

Em indivíduos normais, o sangue possui uma média de volume de 5 litros, sendo cerca de 2,1 desses litros ocupadas pela porção celular, e o restante pelo plasma (porção de água e proteínas que dão o aspecto fluido e viscoso a esse tecido). Vale salientar que a maior parte da porção celular do sangue é composta por eritrócitos.¹

Deve-se compreender que o processo de hematopoese tem como célula base as Células Tronco Hematopoéticas (CTH's). Essas células não se tornam extintas após sua diferenciação, elas, por si só, são capazes de se replicar de forma a manter sua população em níveis regulares ao longo da vida. As CTH's podem ser subdivididas em LT-HSC (Long term Hematopoetic Stem Cell) e ST-HSC (Short term Hematopoetic Stem Cell), a primeira sendo células mais imaturas e de maior duração devido às suas poucas divisões mitóticas, e a segunda sendo uma célula-filha da LT-HSC que tem maior atividade mitótica, já comprometida a certa linhagem sanguínea, tendo menor tempo de vida.^{2, 3, 4}

Dessa forma, pode-se nomear de hematopoese um processo de três etapas, a primeira sendo a auto-manutenção do *pool* indiferenciado de CTH's, a segunda correspondendo à manutenção do *pool* de células precursoras e, por fim a terceira representando a proliferação, diferenciação e migração de células diferenciadas para a corrente sanguínea.^{2, 3}

Além disso, é fundamental compreender que esse processo de hematopoese ocorre principalmente (na vida extra-embriônica) nas medulas ósseas vermelhas de ossos longos (concentradas em suas diáfises) e nos ossos chatos (a exemplo dos ossos do quadril e esterno). Nesses locais há um microambiente propício para a proliferação dessas células, que é formado por fibroblastos, osteoblastos, células endoteliais dos sinusoides medulares, macrófagos, entre outros, concomitantemente com a presença de fatores de crescimento que regulam as atividades celulares desse ambiente. Dessa forma, são criados nichos dessas células tronco, onde haverá regiões específicas para o desenvolvimento de cada tipo de célula precursora de cada linhagem, que são as chamadas células formadoras de colônia.²

3 HEMATOPOESE NO EMBRIÃO E NO ADULTO

A produção dos elementos celulares e figurados do tecido sanguíneo é denominada hematopoese ou hemocitopoese. Os tipos celulares provenientes do mecanismo de hematopoese a partir de uma entidade celular denominada célula-tronco hematopoiética ou CTH's são divididos nas seguintes linhagens: eritro-mielóide, linfóide e células dendríticas.^{4,5}

A hemocitopoese é dividida em fases, sendo a primeira a mesoblástica, onde as primeiras células sanguíneas surgem no mesoderma do saco vitelino. O saco vitelínico é um anexo extra-embriônico que acompanha a parede do exoceloma e o mesoderma extra-embriônico, estando delimitado por uma camada unicelular endodérmica.⁸

Durante o período embrionário, por volta da sétima semana, surgem as primeiras células sanguíneas. Inicialmente, essas células são formadas em agrupamentos no saco vitelínico, o que ocorre até o quarto mês. Existem duas hipóteses principais para a formação das CTH's, a de endotélio-hemogenia e a de origem proveniente de hemagioblastos. A primeira argumenta que células endoteliais passam a expressar marcadores hematopoéticos após perderem suas características fenotípicas. Já a segunda defende a existência de um precursor que origina a partir dos hemangioblastos.^{1,2,6}

As necessidades para o desenvolvimento do embrião (crescimento e maturação) exigem um aumento da troca de nutrientes e oxigênio com a mãe. Por isso, durante a gestação os hemangioblastos se encarregam da diferenciação hematopoética e vascular o que permite a gênese dos primeiros vasos. Apesar disso, é apenas no segundo mês de desenvolvimento do embrião que se pode identificar o sangue propriamente dito.⁷

Segundo Moore, células mesenquimais (angioblastos) formam ilhotas sanguíneas e os espaços dentro destas ilhotas originam um endotélio primitivo, com células que vão se diferenciar em células sanguíneas; estes fenômenos começam no fígado, depois no baço, medula óssea e linfonodos.

Após a fecundação e formação do saco vitelino é originada uma camada primordial, o mesoderma extra-embriônico, a partir das células do endoderma. Posteriormente, esse mesoderma será elaborado por células da linha primitiva. Ao longo do quarto ao sexto mês de gestação há a migração de CTH's do saco vitelino para o fígado, que passa ser o local de produção de células do sangue, função compartilhada pelo baço. Este é o período conhecido como hepatoesplênico, onde além da eritropoiese se originam outras linhagens, como os megacariócitos.^{4,9}

A posteriori, o embrião inicia a fase medular, que se trata da produção de células hematopoéticas na porção esponjosa da medula óssea. Esse é o sítio hematopóético de maior

relevância a partir do sexto mês de gestação, até o restante da vida extrauterina. As células produzidas nesse local passarão por um processo de diferenciação e maturação antes de serem liberadas no sangue, que são processos denominados eritropoese, granulocitopoese, linfocitopoese, monocitopoese e megacariocitopoese.^{1, 2, 6}

Na vida extrauterina, os elementos da linhagem eritroide, assim como plaquetas e granulócitos são formados na medula óssea. O tecido linfoide, em condições normais, se encarrega de originar os linfócitos. Contudo, em situações de enfermidade, outros órgãos podem ser os precursores dessas células.^{10, 11, 12, 13}

Ao longo da vida há uma substituição de tecido hematopoética por tecido adiposo na medula óssea. Até dois anos de idade, toda a medula óssea é hematopoética, e com o passar dos anos esse tecido se restringe ao esqueleto central e as epífises do fêmur e do úmero, onde metade do tecido será gorduroso.^{1, 2, 6}

4 CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PLURIPOTENTES, INDUTORES DO CRESCIMENTO E INDUTORES DA DIFERENCIAÇÃO:

As hemácias iniciam suas vidas, por meio de tipo único de célula referido como célula-tronco hematopoética pluripotente, da qual derivam todas as células do sangue circulante.^{3, 4}

Divisões sucessivas das células pluripotentes ocorrem para formar as diferentes células sanguíneas. À medida que essas células se reproduzem, pequena parcela permanece exatamente como as originais, retidas na medula óssea como reserva.^{3, 4}

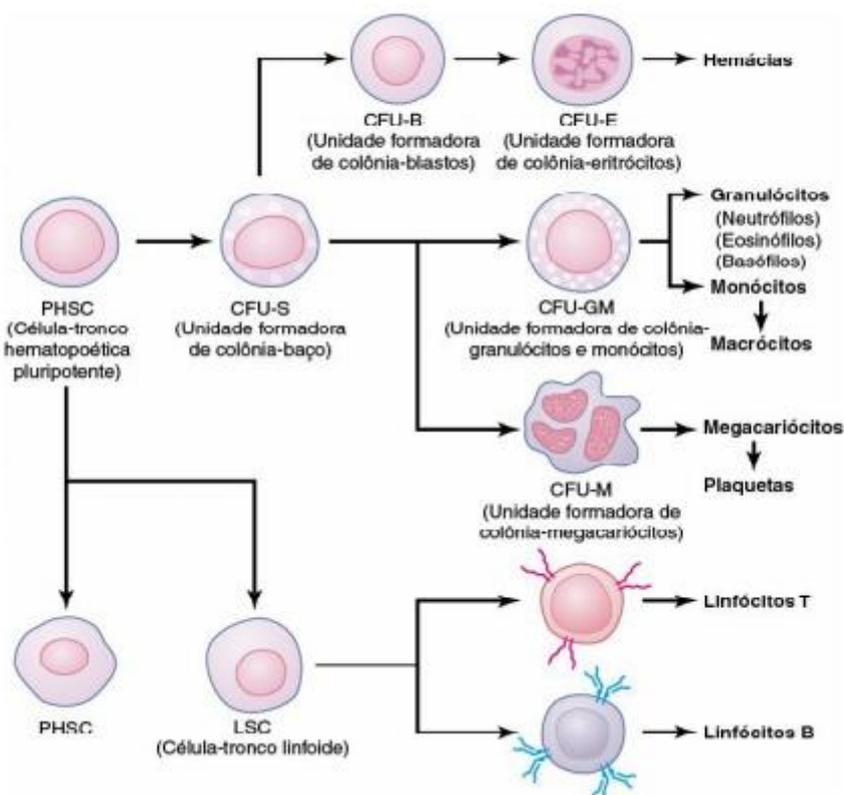
Todavia, a maioria das células-tronco reproduzidas diferenciam-se formando outras células. As células em estágio intermediário são bastante parecidas com as células-tronco pluripotentes, apesar de já estarem comprometidas com uma linhagem particular de células, referida como células-tronco comprometidas. As diferentes células-tronco comprometidas, quando crescem em cultura, produzem colônias de tipos específicos de células sanguíneas (Figura 1).^{4, 14}

A célula-tronco que originará as hemácias é referida como unidade formadora de colônia de eritrócitos (CFU-E). De forma análoga, as unidades formadoras de colônia produtoras de granulócitos e de monócitos têm a designação CFU-GM e assim por diante.^{3, 4}

O crescimento e a reprodução das diferentes células-tronco são controlados por múltiplas proteínas, denominadas indutores de crescimento. Foram descritos pelo menos quatro indutores de crescimento principais. Um desses indutores, a interleucina-3 (IL-3), promove o crescimento e a reprodução de praticamente todos os diferentes tipos de células-tronco comprometidas, ao passo que os outros induzem o crescimento de apenas tipos específicos de

células. Os indutores de crescimento promovem o crescimento das células, mas não sua diferenciação, que é a função de outro grupo de proteínas, denominado indutores de diferenciação. A formação dos indutores de crescimento e de diferenciação é, por sua vez, controlada por fatores externos à medula óssea. Por exemplo, no caso de hemácias (células da linhagem vermelha), a exposição do sangue a baixas concentrações de oxigênio, por longo período, resulta na indução do crescimento, da diferenciação e da produção de número muito aumentado de hemácias. No caso de alguns leucócitos, as doenças infecciosas causam crescimento, diferenciação e formação final de tipos específicos de leucócitos necessários ao combate de cada infecção.^{4, 14}

Figura 1- Formação das diferentes células sanguíneas a partir de célula tronco hematopoética pluripotente na medula óssea.



FONTE: Tratado de Hematologia. 1a ed.

5 A IMPORTÂNCIA NO PROCESSO DE REGULAÇÃO DO ORGANISMO

A hematologia lida com as funções normais e os distúrbios dos elementos formados presentes no sangue (ou seja, eritrócitos, leucócitos e plaquetas), bem como os fatores que governam a hemostasia. O sangue sustenta as funções vitais ao transportar oxigênio e nutrientes

essenciais, remover resíduos e distribuir fatores humorais e celulares necessários às defesas do hospedeiro. Plaquetas e fatores de coagulação, aliados às células endoteliais vasculares, mantêm a integridade desse sistema, assim como os fatores indutores da proliferação dessas células (Eritopoetina, Trombopoetina, Interleucinas 3 e 11, entre outros).

Alguns distúrbios hematológicos comuns, como anemia, leucocitose e sangramento, ocorrem secundariamente à infecções e doenças inflamatórias, nutricionais e também outras perturbações, como malignidades hematológicas. Portanto, tem-se que um dos processos mais importantes para a regulação de todo esse sistema é a hematopoese, o ciclo que garante a reposição desses elementos celulares e auxilia na retomada do estado de equilíbrio.

Quando o processo primordial é afetado toda a cadeia envolvendo as células sanguíneas também são desestabilizadas. Essas patologias constituem os distúrbios hematológicos e são reverberações diretas da perturbação da hemostase. Entre os distúrbios que envolvem a hemostase, podemos citar: hipóxia, inflamação, sangramentos, infecções e alergias. Por isso, demonstra-se que o mecanismo de hematopoese é indispensável para regulação das funções do organismo.

Em resposta à hipóxia, há um aumento da transcrição do gene da EPO (Eritropoetina), com consequente aumento da secreção dessa proteína, através das células peritubulares intersticiais localizadas nos rins. A proteína, então, é transportada pelo sangue até a medula, onde estimula a eritropoese, contribuindo para a minimização da hipóxia. Na insuficiência renal, a produção de EPO é severamente comprometida, assim como nas infecções e em diversas condições inflamatórias.¹⁶

Em casos de sangramentos a TPO (Trombopoetina), uma citocina hematopoética, produzida principalmente nas células hepáticas, tem sua expressão aumentada. Essa proteína, tem como função auxiliar na produção de células hematológicas como o megacariócito e tem sido descrita como uma citocina pan-hematopoética, uma vez que auxilia também na proliferação, diferenciação e liberação na corrente sanguínea de outras células de ordem hematológica. Entretanto, a TPO tem uma maior participação na proliferação e crescimento das UFC-MK (unidades formadoras de colônia megacariocítica), contribuindo para a presença de um maior número de plaquetas no sangue. A quantidade de TPO no sangue é regulada primariamente pelo número de plaquetas circulantes, tendo em vista que a quantidade sérica é menor em quadros de trombocitose e elevada em casos de trombocitopenia. Logo, investigou-se que esses fragmentos de célula tem a capacidade de absorver e clivar a TPO, alterando a quantidade circulante dessa citocina.¹⁷

Perante infecções e processos inflamatórios o organismo necessita de reforço nas células da imunidade. Quando o sistema se depara com uma dessas situações monócitos, macrófagos, fibroblastos, células estromais e células endoteliais em todo o corpo produzem uma proteína chamada Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). O G-CSF estimula o crescimento de precursores de neutrófilos e regula crucialmente a sobrevivência de neutrófilos maduros, pós-mitóticos, através da inibição da apoptose. Esse processo, juntamente com a hematopoese de tais células, garante que a infecção seja combatida com maior eficácia.¹⁸

Em quadros de sepse, um dos fatores mais importantes é a IL-11 (interleucina 11), que estimula o desenvolvimento de megacariócitos e formação de plaquetas (trombopoese), para minimizar esse estado. Além disso, através desse mecanismo também são inibidos os fatores pró-inflamatórios, demonstrando a eficácia da regulação da hemostase no combate à infecções e inflamações graves.¹⁹

Existem ainda diversos fatores de crescimento hematopoiéticos que apresentam importância nos contextos clínicos. A IL-3, por exemplo, é atuante na fase inicial da hematopoiese, onde estimula a proliferação celular no geral. O fator da célula-tronco (SCF) e o ligante de tirosina quinase FMSsímile 3 (FLT-3) são exemplos de outros fatores de atuação precoce. O M-CSF (Fator estimulador de colônia de macrófagos) é um fator seletivo para formação de monócitos e macrófagos, indispensáveis em processos de contágio por patógenos. A IL-5 (Interleucina 5) é um fator seletivo parecido com o M-CSF, porém atua na geração de eosinófilos, células comuns na alergia.¹⁶

É notório, que a formação de células hematopoiéticas seja dirigida por combinações de fatores, liberados em cascata, que coordenam de perto o desenvolvimento dessas células. Os detalhes sobre o modo como se dá esse processo, no entanto, ainda são pouco compreendidos e por isso necessitam de estudos mais aprofundados.¹⁶

6 PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

Os elementos do sangue são a base para o funcionamento e regulação da homeostase do corpo humano, sem os quais ficariam desprovidos não somente do aporte de oxigênio, fornecido pelos eritrócitos, como também da defesa fornecida pelas células da série branca. Com isso em mente, torna-se possível visualizar o quão amplas se tornam as possibilidades de intervenção e tratamentos que podem ser desenvolvidos focando esse tecido.

Uma das patologias de grave consequência que se desenvolve devido a problemas de ordem sanguínea é a Anemia Aplásica. Essa é uma condição autoimune que se caracteriza por uma falha na medula óssea, que resulta em uma pancitopenia, o que significa a baixa produção

de células de todas as séries sanguíneas, proporcionando hemorragias, infecções e anemia. Um dos tratamentos amplamente utilizados desde de 1970 para esse quadro é a imunossupressão, que, apesar de eficaz em 60% dos casos, não está livre de complicações e chances de falhas terapêuticas. Entretanto, com o avançar das pesquisas, revelou-se que o transplante de CTH's poderia ser uma opção viável para o tratamento da anemia aplásica, aumentando a chance de sucesso terapêutico em até 75%, além de aumentar a probabilidade de uma recuperação da estabilidade hemodinâmica na evolução a longo prazo desses pacientes.²²

Vale ressaltar que a importância da hematopoese e das CTH's na medicina regenerativa teve grande avanço em 1988, quando é performado o primeiro transplante de células tronco do cordão umbilical para um paciente portador de anemia Falciforme. Desde então, já se tomava conhecimento da existência de células pluripotentes presentes no sangue do cordão umbilical, que poderiam ser a chave para o tratamento de muitas moléstias, como imunossupressões, neoplasias, mas principalmente, patologias de ordem hematológica.²⁰

Apesar de essa ser uma área ainda muito cercada de questões morais e éticas, pesquisas aprofundadas revelam a presença de células tronco hematopoiéticas, endoteliais, mesenquimais entre outras, que possuem enorme potencial de diferenciação, que se corretamente coletadas e colonizadas podem dar origem a tecidos diferenciados, para as mais diversas aplicações. Isso aponta a capacidade de solução para o transplante de, por exemplo, sangue para pessoas portadoras de leucemias, requerendo menor especificidade de compatibilidade do doador (como os fatores *Human Leukocyte Antigen*), pela imaturidade da célula.²⁰

Para que uma transfusão de células seja bem sucedida é indispensável que a coleta e proliferação dessas células ocorra da forma mais otimizada possível. Todavia, este ainda é um processo em desenvolvimento, que apresenta dificuldade em coletar as CTH's em sua totalidade e sua devida ativação para diferenciação em *ex vivo*.²¹

Outro exemplo deu-se com a evolução da pandemia, em 2020, do vírus Sars-Cov-2 passou-se a investigar inúmeras possibilidades de tratamento para atenuar as consequências dessa infecção viral. Foram, então, desenvolvidos testes utilizando a Timulina, produzida no Timo, como um fator de diferenciação que age diretamente nas CTH's, modulando a resposta imunológica do paciente com COVID-19. Esse polipeptídeo isolado mostrou-se capaz de induzir a produção principalmente de Linfócitos T CD28+, além da redução na produção de citocinas pró inflamatórias como a IL-6 (Interleucina 6), levando a melhores desfechos na fase aguda da doença. Os resultados apontaram para uma redução significativa de eventos tromboembólicos, além da redução dos valores de PCR e D-dímero, sem maiores

consequências adversas para os pacientes testados, podendo significar uma opção viável para o tratamento da doença.²³

Outra patologia de graves consequências que se desenvolve devido a problemas de ordem sanguínea é a Anemia Aplásica. Essa é uma condição autoimune que se caracteriza por uma falha na medula óssea, que resulta em uma pancitopenia, o que significa a baixa produção de células de todas as séries sanguíneas, proporcionando hemorragias, infecções e anemia. Um dos tratamentos amplamente utilizados desde de 1970 para esse quadro é a imunossupressão, que, apesar de eficaz em 60% dos casos, não está livre de complicações e chances de falhas terapêuticas. Entretanto, com o avançar das pesquisas, revelou-se que o transplante de CTH's poderia ser uma opção viável para o tratamento da anemia aplásica, aumentando a chance de sucesso terapêutico em até 75%, além de aumentar a probabilidade de uma recuperação da estabilidade hemodinâmica na evolução a longo prazo desses pacientes.²²

Por fim, adicionalmente a todas as descobertas e avanços já citados, recentes estudos apontam para a participação irrevogável das mitocôndrias no processo de passagem da quiescência para a duplicação das CTH's. Apontou-se que, apesar de serem organelas abundantes nesse tipo de célula, são muitas vezes inativas, o que pode explicar sua longa duração na medula óssea. Seu papel está na produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO's) que leva ao início da ação de toda a maquinaria celular que requer uma atividade metabólica mais elevada, necessitando da fosforilação oxidativa como fonte energética mais viável. Essas descobertas mostraram a necessidade de investigações mais aprofundadas a respeito da participação dessa organela e como estimulá-la corretamente, a fim de tornar as culturas de CTH's mais efetivas e os transplantes mais acessíveis.²¹

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, tem-se que a hematopoese, mecanismo pelo qual se origina a porção celular do tecido sanguíneo, é vital desde a vida intrauterina, ocorrendo em diferentes sítios conforme as fases do desenvolvimento. Para que esse sistema tenha funcionamento pleno necessita-se da ação de fatores que induzam a proliferação, diferenciação e crescimento das células ainda imaturas. Portanto, é indubitável que sem esse processo seria inviável manter o equilíbrio do organismo, principalmente em quadros como infecções, sangramentos, hipóxia e anemias, que exigem uma adaptação da hematopoese. Não obstante, também está sendo pautado o desenvolvimento de terapias hematopoéticas que tem a capacidade de revolucionar tratamentos, a exemplo da utilização de CTH's na anemia falciforme. Por conseguinte, apesar

da evidente importância da hematopoese, ainda são escassos os estudos atualizados e aprofundados a respeito do tema, demandando uma maior atenção da comunidade científica.

REFERÊNCIAS

- LORENZI, Therezinha F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, MEDSI, 2006. 710 p.
- 1- ZAGO, MA, FALCÃO, RP, PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013. 1064 p.
 - 2- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1312 p.
 - 3- JUNQUEIRA. L.C; CARNEIRO. J. **Histologia básica**. Ed. Guanabara Koogan 11º edição. Rio de Janeiro. 2007 *PÁGINA*
 - 4- WEISSMAN, I. L.; ANDERSON, D. J.; GAGE, F. Stem and Progenitor Cells: Origins, Phenotypes, Lineage Commitments, and Transdifferentiations. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 17, n. 1, p. 387–403, nov. 2001.
 - 5- HOFFBRAND, A. Victor. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
 - 6- BARBIERI, R. L. et al. Stem cells hematopoietic niches and inflammatory response to different synthetic prosthesis implanted in rat with incisional hernias. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 30, n. 2, p. 108–113, jun. 2017.
 - 7- PALIS, J. Yolk-sac hematopoiesis The first blood cells of mouse and man. **Experimental Hematology**, v. 29, n. 8, p. 927–936, ago. 2001.
 - 8- MOORE, K.L. & PERSAUD, T.V.N. **Embriologia Clínica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 45 p.
 - 9- GARRETT, R. W.; EMERSON, S. G. Bone and Blood Vessels: The Hard and the Soft of Hematopoietic Stem Cell Niches. **Cell Stem Cell**, v. 4, n. 6, p. 503–506, jun. 2009.
 - 10- JOHNS, J. L.; CHRISTOPHER, M. M. Extramedullary Hematopoiesis: A New Look at the Underlying Stem Cell Niche, Theories of Development, and Occurrence in Animals. **Veterinary Pathology**, v. 49, n. 3, p. 508–523, 18 jan. 2012.
 - 11- KIM, C. Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. **Journal of Blood Medicine**, p. 13, mar. 2010.
 - 12- O'MALLEY, D. P. et al. Morphologic and immunohistochemical evaluation of splenic hematopoietic proliferations in neoplastic and benign disorders. **Modern Pathology**, v. 18, n. 12, p. 1550–1561, 19 ago. 2005.
 - 13- METCALF, D. **Hematopoietic cytokines**. *Blood*, v. 111, n. 2, p. 485–491, 15 jan. 2008.
 - 14- FRANKE, K.; GASSMANN, M.; WIELOCKX, B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood*, v. 122, n. 7, p. 1122–1128, 15 ago. 2013.
 - 15- DALE, D. C. **Acp Medicine: A Publication Of The American College Of Physicians** . 2. ed. Pennsylvania: Webmd Scientific American Medicine, 2004. p. 1-10.

- 16- HITCHCOCK, I. S.; KAUSHANSKY, K. Thrombopoietin from beginning to end. **British Journal of Haematology**, Hoboken, Nova Jersey, v. 165, n. 2, p. 259–268, 6 fev. 2014.
- 17- TABAK, D. G. **Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF):** efeitos em doadores normais. *Rev. bras. hematol. hemoter*, p. 326–328, 2021.
- 18- MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. *Imunobiologia de Janeway*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed,. 2010. 885 p.
- 19- CABELEIRA, A. et al. **Artigo de Revisão/Review Article of some recent scientific developments.** Disponível em: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/2010-2_artigo_de_revisao_1.pdf> Acesso em: 31/03/2021
- 20- FILIPPI, M. et al. Mitochondria in the maintenance of hematopoietic stem cells: new perspectives and opportunities. **Ash Publications**, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-808873>>. Acesso em: 31/03/2021.
- 21- DREXLER, B. *et al.* Very long-term follow-up of aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy or allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Springer Link**, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04271-4>>. Acesso em: 05/04/2021.
- 22- KHAVINSON, V.K. et al. Results and Prospects of Using Activator of Hematopoietic Stem Cell Differentiation in Complex Therapy for Patients with COVID-19. **Springer Link**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10087-6>>. Acesso em: 31/03/2021.