

**Smart Book Ilustrado de Hematologia**

**Segunda edição revisada de 2021\***

Edição da Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T) de São José do Rio Preto, SP

# **DOENÇAS DOS ERITRÓCITOS**

## **Capítulo 1**

### **Estrutura e funções dos eritrócitos**

***Prof.Dr. Paulo Cesar Naoum***

**2021**

***\* A primeira edição foi publicada em 2001 em CR-Rom pela AC&T***

## O autor

Paulo Cesar Naoum é biomédico, professor de hematologia laboratorial, doutor em ciência, livre-docente e professor titular pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Pós-doutorado em bioquímica clínica pela Universidade de Cambridge, Inglaterra, e em talassemias pelo Centro de Microcitemia de Roma, Itália. Foi diretor do Centro de Referência de Hemoglobinas da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, professor e diretor da Unesp e da Academia de Ciência e Tecnologia, ambas em São José do Rio Preto, SP. Atuou como pesquisador pela Organização Mundial da Saúde no controle das hemoglobinopatias na América Latina.

É autor de artigos científicos publicados no Brasil, USA, Espanha, Suécia, Suíça, Rússia, Costa Rica e Bolívia. Publicou, também, doze livros científicos em hematologia, bioquímica clínica, eletroforeses, câncer, e DNA.

Suas áreas de pesquisas são hemoglobinopatias (mapeou as hemoglobinopatias no Brasil), efeitos da poluição ambiental no sangue humano (descobriu a causa da anencefalia em RN de Cubatão), e novas técnicas para a difusão científica.

## Resumo deste capítulo

Destacam-se neste capítulo os conhecimentos sobre as composições químicas e funcionais dos eritrócitos:

**Membrana celular** - que justifica a capacidade destas células em mudar-se constantemente de forma;

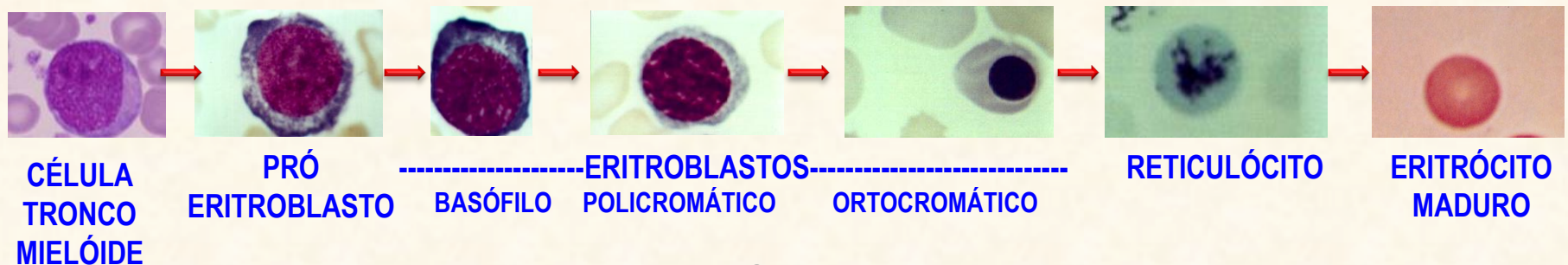
**Enzimas eritrocitárias** – que geram energia celular, mantêm a oxigenação da hemoglobina, e protegem os eritrócitos contra oxidações tóxicas ;

**Hemoglobinas** - que fazem o transporte de gases através da circulação sanguínea.

# O ERITRÓCITO NORMAL

O eritrócito é uma célula desprovida de organelas e núcleo. Seu citoplasma, por sua vez, é composto por 90% de moléculas de hemoglobinas, 5% de glicose e 5% de enzimas, aproximadamente. Esses três componentes são vitais para a vida e funções dessa célula.

Antes de chegar à fase madura o eritrócito passa por múltiplas transformações na medula óssea (figura abaixo). Este assunto será abordado no capítulo 2 deste Smart Book Ilustrado.



# CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ERITRÓCITO

O eritrócito é uma célula anuclear, especializada na função de transportar moléculas de oxigênio dos pulmões aos tecidos e dióxido de carbono no sentido inverso.

Esta função é facilitada pela forma discóide e bicôncava do eritrócito, e por sua ampla superfície que facilita a troca desses gases (figura 1.1).

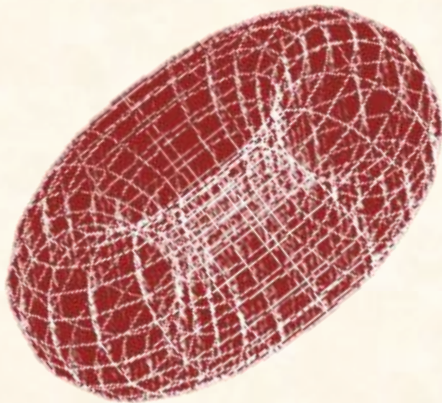


**Figura 1.1**

A ampla superfície da célula eritrocitária facilita a troca de gases. Microscopia eletrônica de varredura (MEV).

# CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ERITRÓCITO

O eritrócito tem um diâmetro médio de 8  $\mu$ m e a forma estrutural do citoesqueleto de sua membrana (figura 1.2) permite marcantes deformações durante seu trajeto no fluxo sanguíneo.



## Figura 1.2

Disposição gráfica e geométrica das proteínas de membrana (citoesqueleto) do eritrócito.

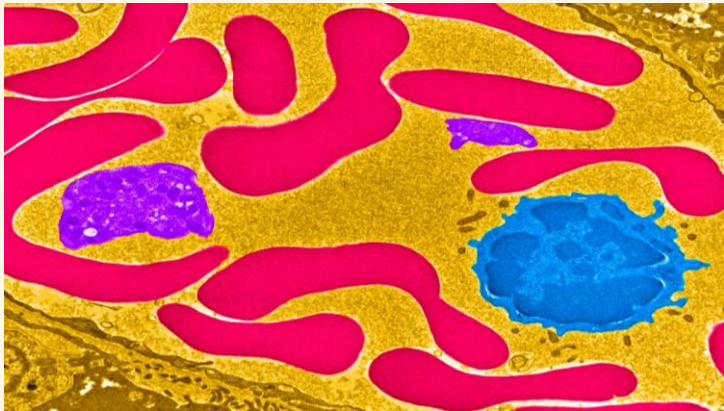
A distribuição das proteínas de membrana em forma de rede maleável facilita as intensas modificações de sua forma em vasos sanguíneos com diferentes calibres.

Suas deformações naturais permitem atravessar capilares com diâmetros duas a três vezes menor que seu tamanho (figura 1.3a), ou se moldar em fluxo circulatório de grande velocidade (figura 1.3b).



**Figura 1.3a**

Deformação de um eritrócito visto através de MEV após o rompimento da parede de um microvaso sanguíneo.

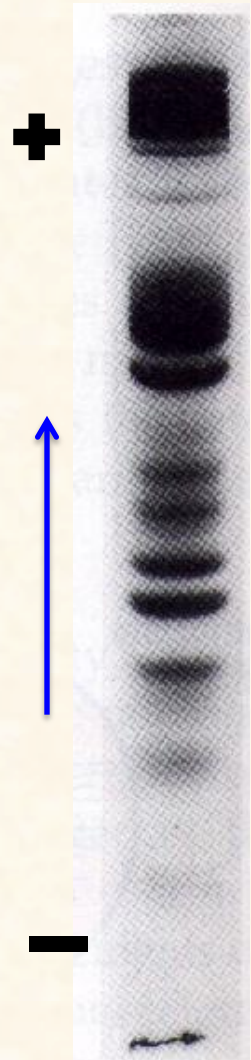


**Figura 1.3b**

Microscopia eletrônica plana com eritrócitos moldados naturalmente pelo fluxo de grande velocidade em umvasos coronarianos. O leucócito (azul) e a plaqueta (roxo) conservam suas formas.



As proteínas de membrana eritrocitária são analisadas por eletroforeses **(figura 1.5)**, cromatografias, ou biologia molecular.



Alfa Espectrina  
Anquirina

Banda 3, Glicoforina A, Banda 4.1  
Beta Espectrina

Tropomiosina

Actina  
G3PD

Banda 4.2

### Figura 1.5

Separação de diversas proteínas de membrana do eritrócito humano por eletroforese em agarose alcalina.

Deficiência de uma ou mais dessas proteínas pode causar anemias hemolíticas conhecidas por “doenças de membrana”, conforme mostra a **tabela 1.1**.

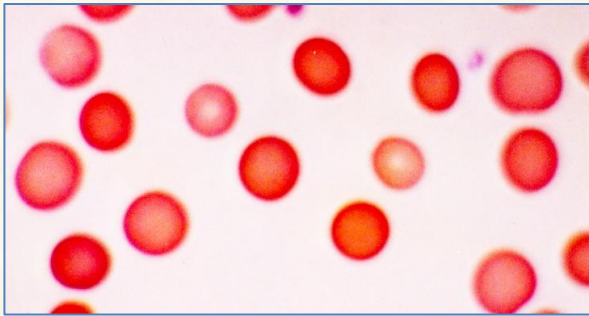
**Tabela 1.1** – Anormalidades de proteínas que causam as anemias por “doenças de membrana” (figura 1.6).

<b>PROTEINAS ANORMAIS</b>	<b>FORMA DE HERANÇA</b>	<b>ALTERAÇÃO MORFOLÓGICA</b>
Espectrina Anquirina	Autossômica dominante	Esferocitose*
Banda-3 Proteína 4.1	Recessiva	Esferocitose
Espectrina	Autos. Dominante	Eliptocitose*
Proteína 4.1	Recessiva	Eliptocitose
Espectrina	Recessiva	Piropoiquilocitose*
Defeito na permeabilidade	Autoss. Dominante	Estomatocitose*

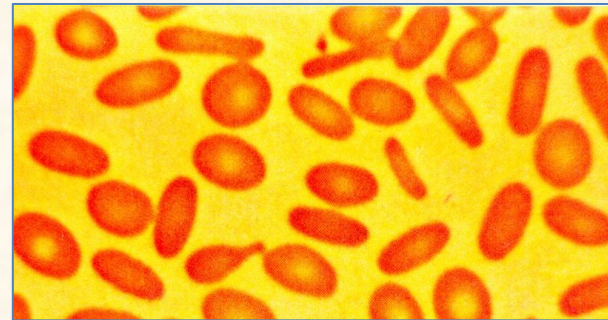
\* FACILMENTE IDENTIFICÁVEIS NO HEMOGRAMA, EM CITOLOGIA HEMATOLÓGICA E TÉCNICAS ESPECÍFICAS, POR EX. TESTE DA CURVA DE FRAGILIDADE OSMÓTICA PARA ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA.

## Figura 1.6

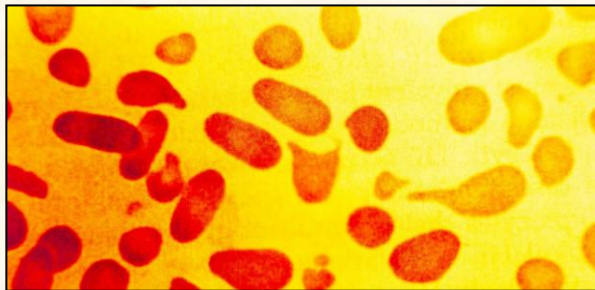
Os quatro principais tipos de morfologias alteradas de eritrócitos das doenças hereditárias de membrana são: esferocitose, eliptocitose, piropoiquilocitose e estomatose. Suas presenças acima de 25% do conteúdo eritrocitário é indicativo de anemias por doenças de membrana.



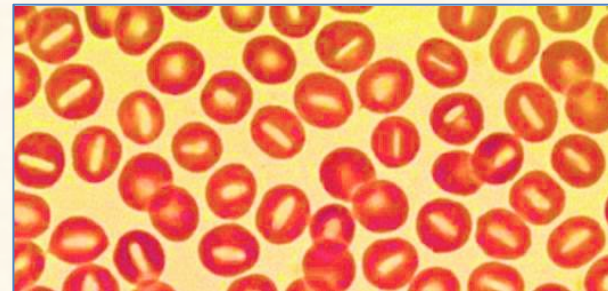
**ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA**



**ELIPTOCITOSE HEREDITÁRIA**



**PIROPOIQUILOCITOSE HEREDITÁRIA**



**ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA**

# AS ENZIMAS ERITROCITÁRIAS

Nos eritrócitos há três grupos de enzimas:

**Enzimas glicolíticas** – que geram energia sob forma de ATP para a célula viver e se recompor de lesões naturais e adquiridas durante seu período de vida;

**Enzimas redutases** – que equilibram as concentrações de oxihemoglobina e metahemoglobina no sangue;

**Enzimas antioxidantes** – que protegem os eritrócitos contra agressões tóxicas de produtos oxidantes, por exemplo: produtos sulfonados, gases de nitrogênio e enxôfre, anilina, nitrosaminas, etc.

A **figura 1.7** resume a importância dessas enzimas.

# Os três grupos de enzimas

## **GLICOLÍTICAS**

DEGRADAM A GLICOSE EM LACTATO E GERAM ENERGIA (ATP) DURANTE AS REAÇÕES DE DEGRADAÇÃO

EX.: G6PD

PIRUVATO KINASE



**Figura 1.7**

## **REDUTASES**

EQUILIBRAM AS FUNÇÕES DA OXIGENAÇÃO DA HEMOGLOBINA E EVITA A ELEVAÇÃO DE METAHEMOGLOBINA

EX.: METAHb

REDUTASE

## **ANTIOXIDANTES**

PROTEGEM OS ERITRÓCITOS CONTRA RADICAIS LIVRES E PRODUTOS OXIDANTES.

EX.: SUPERÓXIDO DISMUTASE, CATALASE E GLUTATIÃO PEROXIDASE

As enzimas glicolíticas (G6PD e PK) produzem energia (*ATP*) para o eritrócito viver 120 dias. Se este eritrócito for normal, sua morfologia pouco se alterará (células a, b e c) durante seu período de vida (figura 1.8).

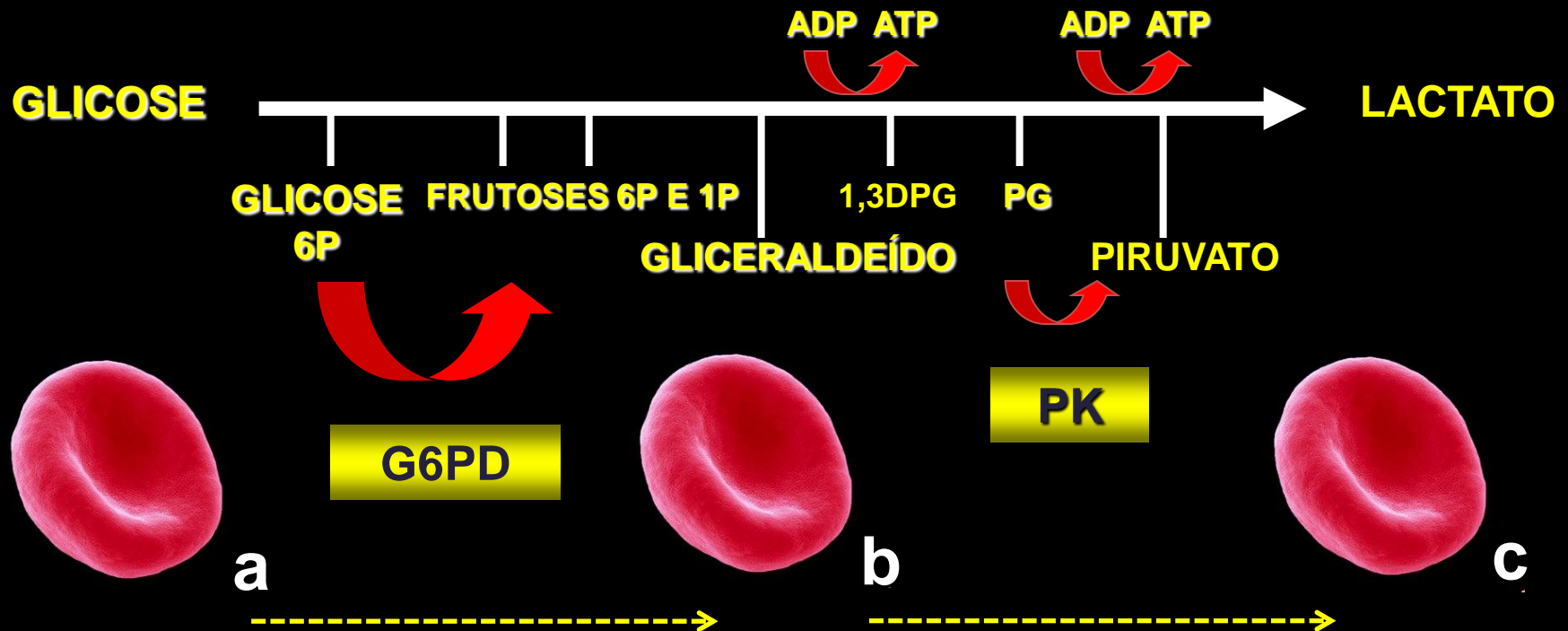
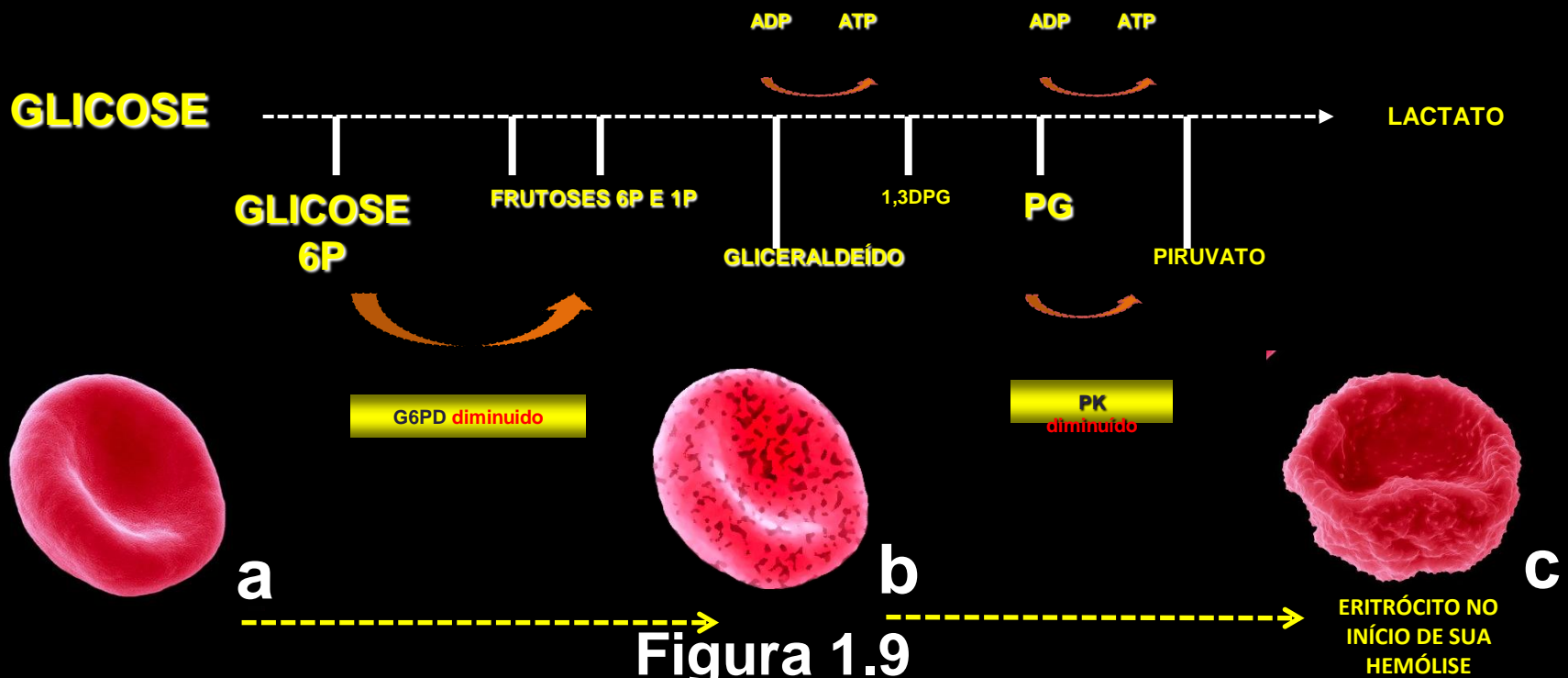


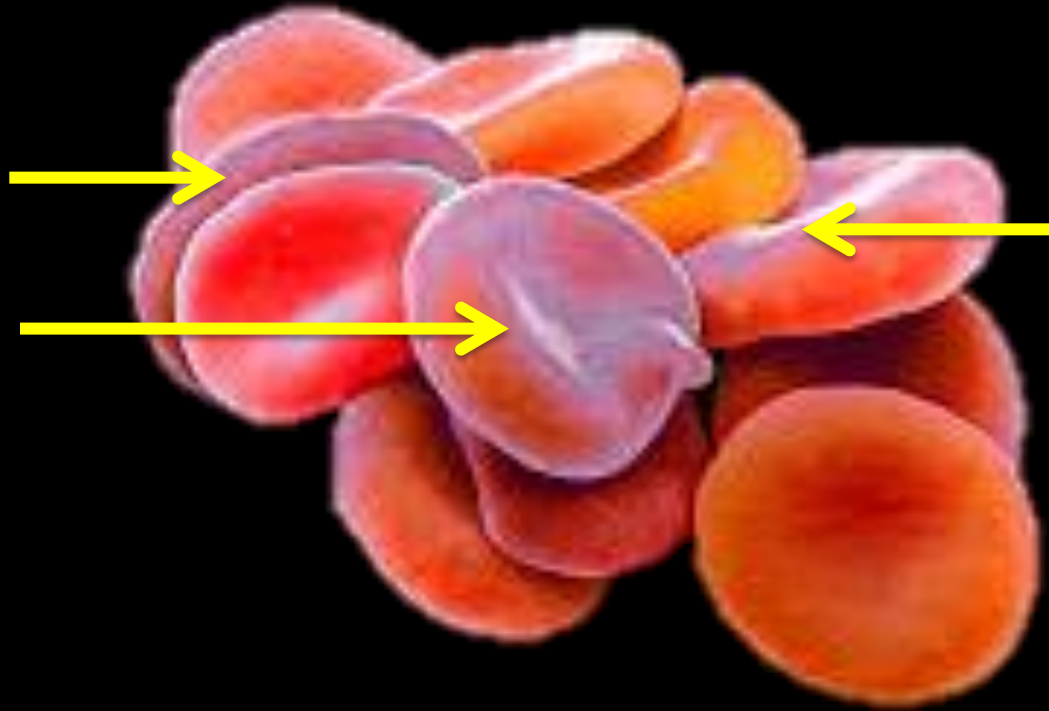
Figura 1.8

No entanto, se houver diminuição do conteúdo das enzimas G6PD ou de PK, ou se uma ou outra dessas enzimas for mutante, a produção de energia será menor e o eritrócito poderá ter alterações morfológicas (figura 1.9 – células b e c), causando hemólise precoce e anemia hemolítica.



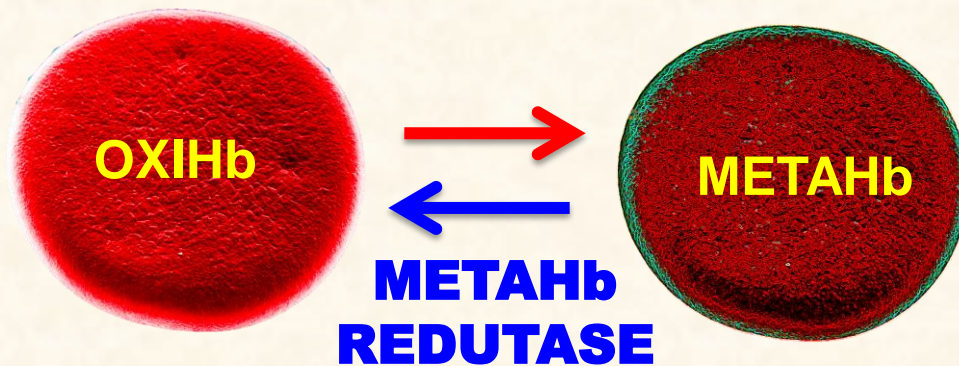
A principal **enzima redutase** (**metahemoglobina redutase**) atua no sentido de evitar que o eritrócito tenha mais de 5% do seu conteúdo de hemoglobina na forma de metahemoglobina (metaHb). Esta molécula tem o átomo de ferro com três cargas positivas (**Fe+++**), enquanto que na hemoglobina oxigenada (oxiHb) o ferro têm duas cargas positivas (**Fe++**), facilitando sua ligação com o  $O_2$  (**Fe++O<sub>2</sub><sup>-</sup>**).

A metaHb não transporta oxigênio e quando acima de 70% pode causar a morte. Contaminantes alimentares, ambientais ou medicamentosos transformam a oxiHb em metaHb, por exemplo: anilina, gases de nitrogênio e enxôfre, produtos sulfonados, etc. A **figura 1.10** mostra alguns eritrócitos com metahemoglobina elevada.



**Figura 1.10** – Nesta foto de microscopia eletrônica de varredura (MEV) é possível ver o impacto da metaHb nos eritrócitos. As setas mostram três eritrócitos de um total de onze células, contaminados com metahemoglobina. As células contaminadas mudam sua cor vermelha para a cor castanha azulada.

A reação normal que ocorre no interior do eritrócito para evitar que ocorra elevação de metaHb se deve à ação protetiva da enzima **metaHb redutase**, conforme mostra a **figura 1.11**.



**Figura 1.11** – Normalmente nos contaminamos com produtos oxidantes que podem transformar a **oxiHb** em **metaHb**. Se tivermos concentrações normais da enzima metahemoglobina redutase, esta reconverte a **metaHb** em **oxiHb**, mantendo os níveis de **metaHb** abaixo de 5%.

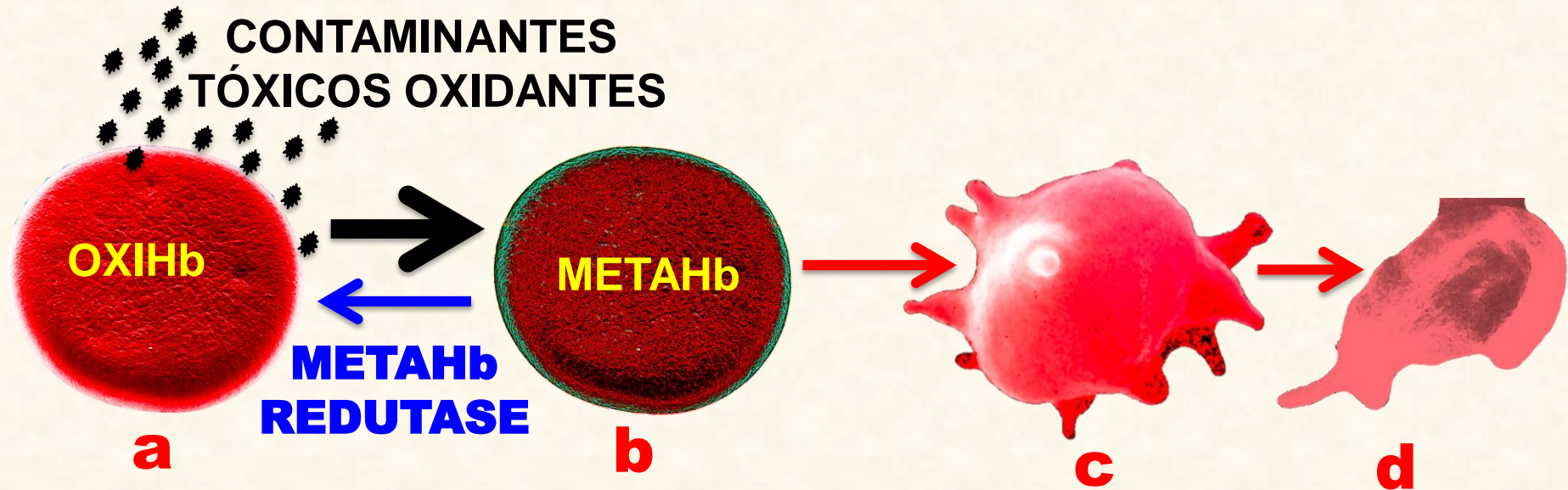
## Desequilíbrios que elevam a metahemoglobina

Há duas causas: as **adquiridas** (mais frequente) e a **hereditária** (muito rara) que elevam os níveis de metaHb acima de 5%..

**Causas adquiridas:** contaminantes tóxicos oxidantes que transformam a **oxiHb** em **metaHb**, por exemplo, poluição ambiental com gases de óxidos de nitrogênio e de enxôfre; medicamentos com excesso de sulfas; excesso de nitratos e nitritos em águas contaminadas, etc. (**figura 1.12**).

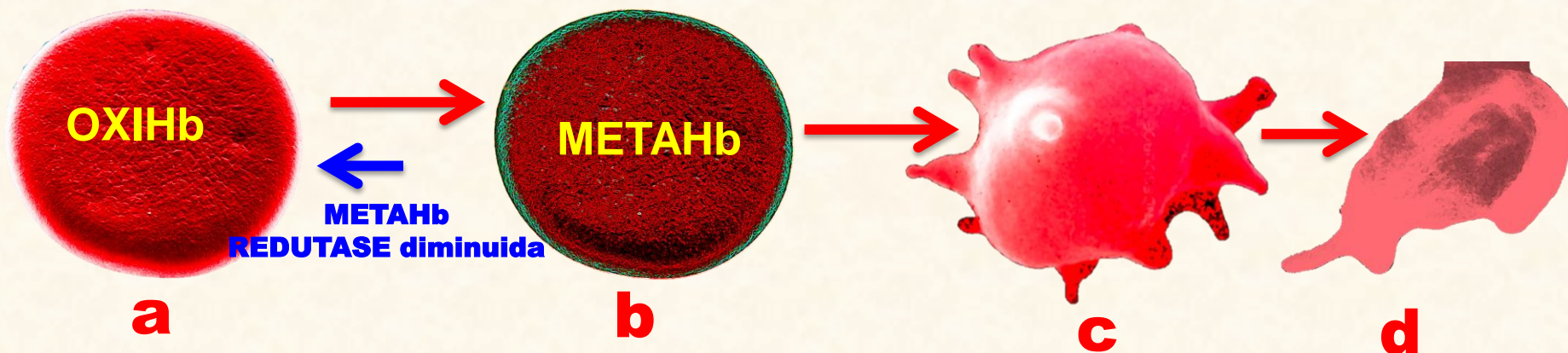
**Causa hereditária:** diminuição da síntese da enzima metaHb redutase, com prejuízo à proteção dos eritrócitos contra os efeitos tóxicos oxidantes que transformam a **oxiHb** em **metaHb** (**figura 1.13**).

# Metahemoglobinemias de causas adquiridas (tóxica)



**Figura 1.12** – Fases da degradação do eritrócito causada por aumento de metaHb tóxica: **(a)** o excesso de contaminantes tóxicos supera a capacidade da metaHb redutase transformar metaHb em oxiHb; **(b)** o acúmulo de metaHb produz globinas precipitadas instáveis conhecidas por corpos de Heinz - observe as precipitações de cor preta no eritrócito da figura **c**; **(d)** o eritrócito deformado é atacado por macrófagos que retiram partes da célula, dando início à hemólise.

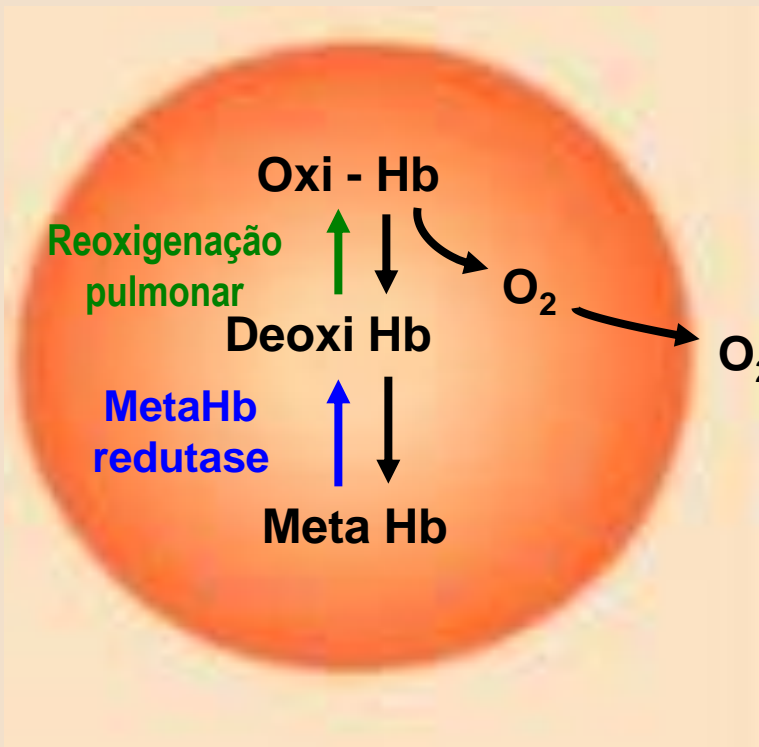
# Metahemoglobinemia de causa hereditária



**Figura 1.12** – Fases da degradação do eritrócito causada por deficiência da enzima metaHb redutase: **(a)** a diminuição de metaHb redutase faz com que qualquer contaminação tóxica, por menor que seja, desequilibra este controle e aumenta os níveis de metaHb nos eritrócitos; **(b)** o acúmulo de metaHb produz globinas precipitadas instáveis conhecidas por corpos de Heinz - observe as precipitações de cor preta no eritrócito da figura **c**; O eritrócito deformado é atacado por macrófagos que retiram partes da célula, dando início à hemólise **(d)**.

# ENZIMAS ANTIOXIDANTES

Os eritrócitos durante seus 110 a 120 dias de vida executam sua principal função que é o transporte de oxigênio. Observe pela **figura 1.13** que o eritrócito deve ter perfeitas condições de equilíbrios reacionais (reoxigenação pulmonar e metaHb redutase) para para liberar o oxigênio.

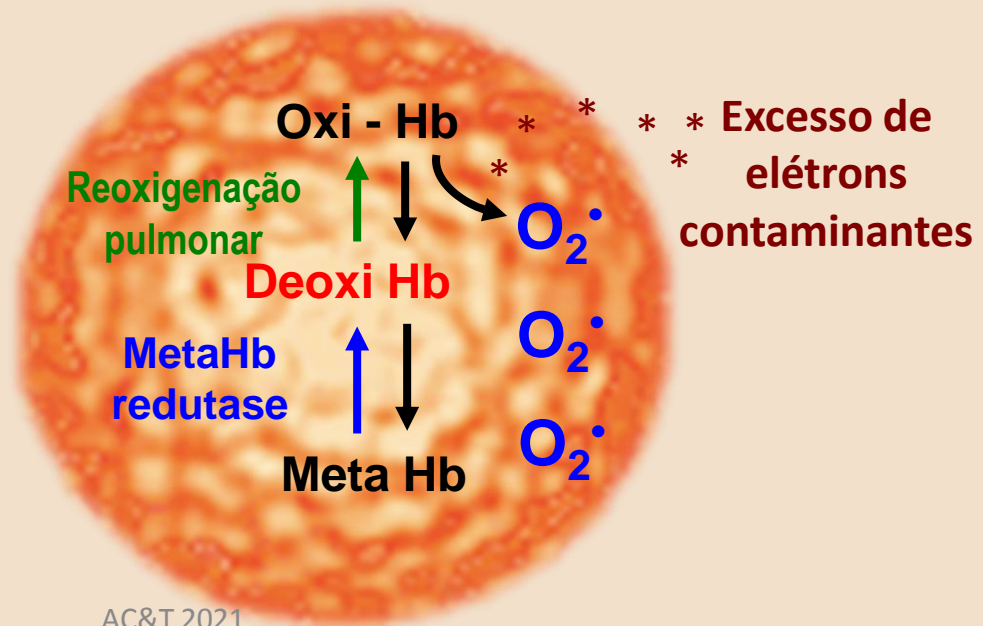


**Figura 1.13** – A liberação de oxigênio é contínua e não pode ocorrer acúmulo de oxigênio livre dentro do eritrócito, pois a molécula de O<sub>2</sub> é muito receptiva a eletrons livres que sobram de reações químicas ou provenientes de alguns tipos de medicamentos (ver figura 1.14)

# As funções das enzimas antioxidantes

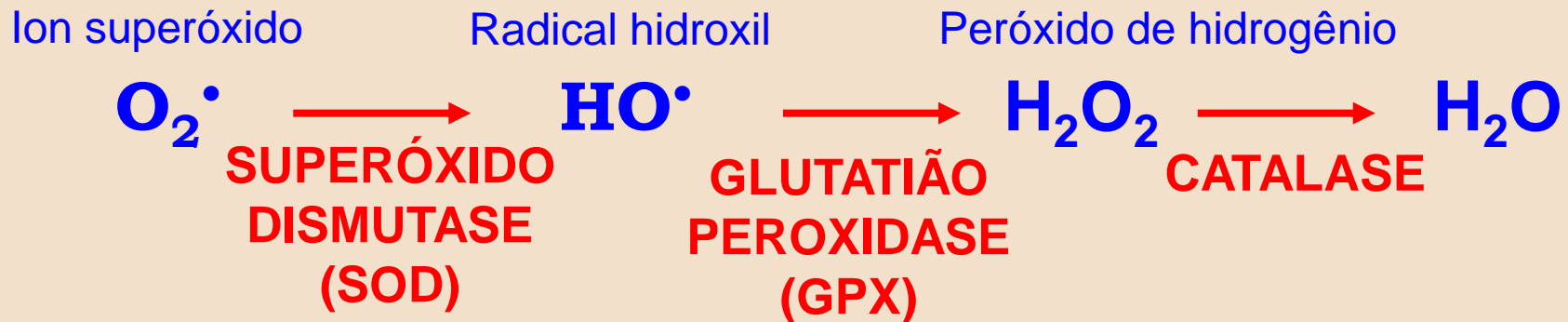
Contaminações tóxicas, por exemplo, gases tóxicos, subprodutos de quimio e radioterapias, etc., ao se decomporem dentro da célula liberam elétrons (\*) que se ligam ao oxigênio e transforma sua estrutura molecular:  $O^{2-}$  ou  $(O_2)$  para  $*O^{2-}$  ou  $(O_2\cdot)$ , conhecido por **ion superóxido**, e causa a degradação da hemoglobina, com hemólise do eritrócito (figura 1.14).

**Figura 1.14** Excesso de elétrons (\*) altera a conformação molecular do oxigênio e o transforma em oxigênio tóxico - o **ion superóxido**, hemolisando o eritrócito.



## As funções das enzimas antioxidantes (CONTINUAÇÃO)

Após a formação do ion superóido ( $O_2^\bullet$ ) ocorre o desencadeamento de uma reação tóxica formada por radical hidroxil ( $HO^\bullet$ ) e próxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ )  
A **figura 1.15a** mostra a cadeia de reação intraeritrocitária e a ação das enzimas antioxidantes contra os radicais livres no sentido de transformar esses produtos em água.



**Figura 1.15a** – Ação das enzimas antioxidantes eritrocitárias

# Deficiência de enzimas antioxidantes e seus efeitos

Se houver deficiência genética na produção de uma dessas enzimas, por exemplo, a superóxido dismutase (SOD), a reação de descontaminação fica prejudicada e ocorre o aumento de ions superóxidos dentro do eritrócito, causando sua hemólise precoce (**figura 1.15b**).



**Figura 1.15b** – A ação deficiente de uma das enzimas antioxidantes eritrocitárias, por exemplo, a SOD, desequilibra a reação e eleva o nível de  $O_2^{\bullet}$  dentro dos eritrócitos, causando hemólises.

## Como os eritrócitos (e outras células do nosso organismo) reagem às oxidações tóxicas

Várias situações patológicas desencadeiam oxidações tóxicas nas células do corpo. Por serem os eritrócitos as células mais numerosas de nosso corpo, as dosagens das enzimas antioxidantes é um excelente marcador biológico para avaliar essas contaminações. Principais situações desencadeantes:

Quimioterapias e radioterapias cumulativas  
Anemia falciforme (por contínuas oxidações da Hb S)  
Hemoglobinas instáveis (por oxidação da Hb Instável)  
Oxidações ambientais, alimentares e medicamentosas

# Como os eritrócitos (e outras células do nosso organismo) reagem às oxidações tóxicas (continuação)

Os produtos oxidantes provenientes das causas descritas no slide anterior causam o aumento na concentração das enzimas antioxidantes – notadamente da SOD, mas também pode ocorrer elevações da GPX e catalase (**figura 1.15c**)

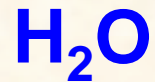
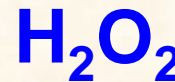
Ion superóxido  
aumentado



Radical hidroxil



Peróxido de hidrogênio



**SOD**  
ELEVADA

**GPX**  
ELEVADO

**CATALASE**  
ELEVADA

**Figura 1.15c** – Ação das enzimas antioxidantes eritrocitárias

# Avaliação laboratorial das enzimas antioxidantes

## (CONCLUSÃO)

Solicitações de dosagens de enzimas antioxidantes são muito específicas clinicamente. Geralmente ocorre diante de hemólises inexplicáveis, com icterícia e outros sinais e sintomas. O resumo abaixo auxilia a interpretação dos resultados dos exames:

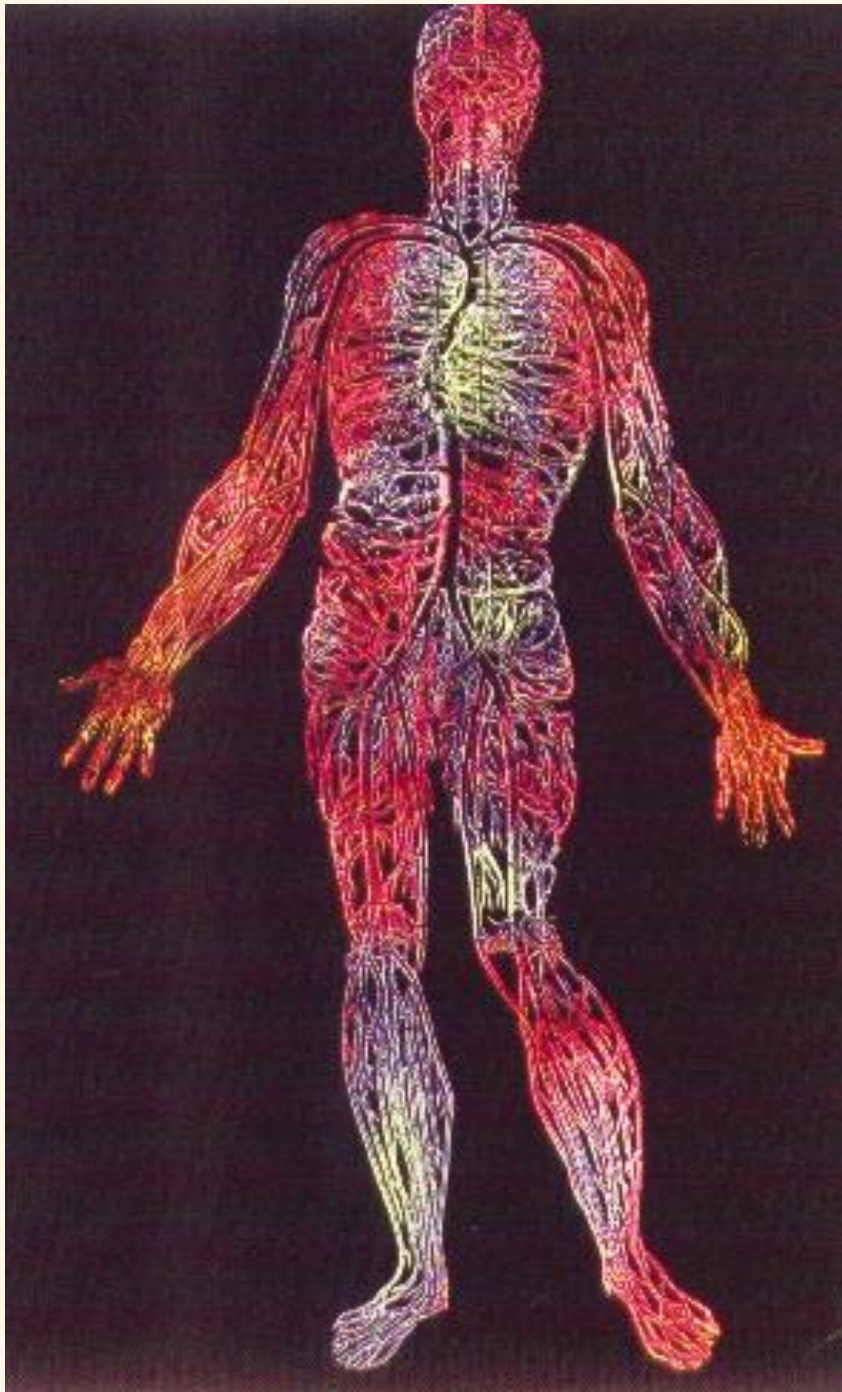
Se uma das enzimas estiver com concentração elevada supõe-se que a hemólise seja decorrente de toxicidade oxidante dos eritrócitos (ver situações desencadeantes já apresentadas no slide 47).

Se uma ou mais enzimas estiver com concentração diminuída (situação rara) é provável que o paciente tenha deficiência de enzima(s) antioxidante.

# AS HEMOGLOBINAS

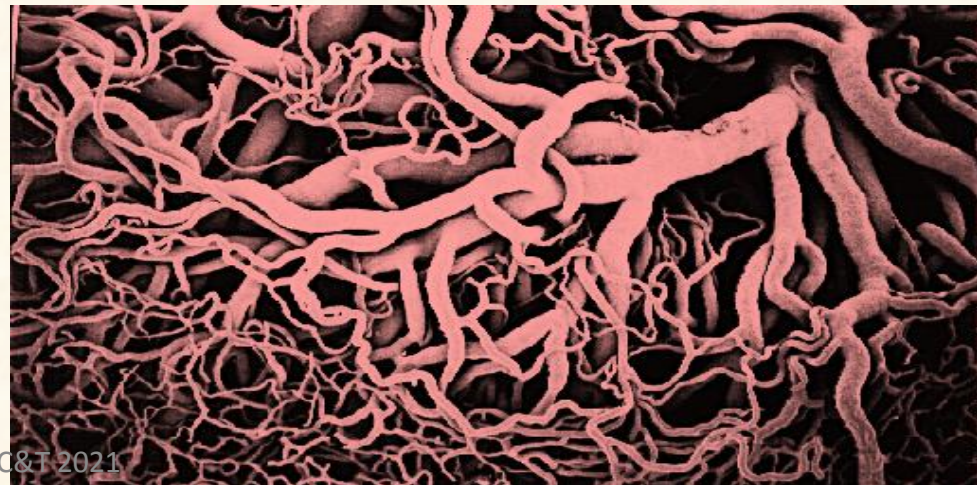
O processo mais significativo da evolução do ser humano e de outros animais vertebrados foi a elaboração de um tipo celular (o eritrócito) que fosse capaz de transportar com eficiência o oxigênio através do sangue para fornecer energia a todas as células do organismo

No ser humano, por exemplo, os eritrócitos têm 90% de seu conteúdo celular composto por milhões de moléculas de hemoglobinas, que realizam as trocas de gases de oxigênio e dióxido de carbono entre o sangue e as células teciduais e orgânicas (**figura 1.**) Nós temos, em média, entre 115 a 160 gramas de hemoglobina por litro de sangue, ou 11,5 a 16,0 g/dL, conforme o sexo e a faixa etária.



**Figura 1.16** – A rede vascular (veias, artérias, arteríolas e capilares) numa pessoa adulta (foto ao lado) tem cêrca de 97 mil quilometros.

Os eritrócitos percorrem várias vezes, num mesmo dia, essa imensa extensão, para que a hemoglobina libere oxigênio para as células de tecidos e órgãos (foto abaixo).



## A importância clínica das hemoglobinas

A avaliação laboratorial da hemoglobina total (Hb total) no sangue é o parâmetro para determinar se uma pessoa está com **anemia** ou com **policitemia**.

**Anemia** é uma situação patológica adquirida, hereditária ou congênita, que o médico deduz quando a quantidade de Hb total está abaixo de 11 g/dL em crianças e idosos, 11,5 g/dL em mulheres e adolescentes, e 12,5 g/dL no homem.

**Policitemia** é uma patologia adquirida ou neoplásica determinada clínica e laboratorialmente quando a Hb total está acima de 15,5 d/dL em mulheres e 16,5 g/dL em homens.

**A SEGUIR APRESENTAMOS OS VALORES PADRÕES DE ERITROGRAMAS PARA  
SEXOS E FAIXAS ETÁRIAS.**

# Valores padrões de eritrócitos e seus índices

O principal exame laboratorial para avaliar as doenças que afetam os eritrócitos é o **eritrograma**, que faz parte do hemograma. O eritrograma é composto por contagem de glóbulos vermelhos (GV), dosagem da hemoglobina total, hematócrito (Ht), e os índices: VCM, HCM, CHCM e RDW.

<b>ERITROGRAMA</b>	<b>Recém Nascido</b>	<b>1 a 11 meses</b>	<b>1 a 2 anos</b>	<b>3 a 10 anos</b>
<b>GV: x 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup></b>	<b>5,2 a 6,8</b>	<b>4,0 a 5,0</b>	<b>4,0 a 5,0</b>	<b>4,0 a 5,2</b>
<b>Ht: %</b>	<b>45 a 65</b>	<b>33 a 41</b>	<b>33 a 44</b>	<b>34 a 48</b>
<b>Hb: g/dl</b>	<b>15 a 20</b>	<b>10,5 a 12,5</b>	<b>10,5 a 13,0</b>	<b>11,5 a 14,5</b>
<b>VCM: fL</b>	<b>80 a 100</b>	<b>75 a 94</b>	<b>75 a 94</b>	<b>77 a 94</b>
<b>HCM: pg</b>	<b>27 a 32</b>	<b>25 a 30</b>	<b>25 a 30</b>	<b>27 a 32</b>
<b>CHCM: g/dL</b>	<b>30 a 35</b>	<b>29 a 34</b>	<b>29 a 34</b>	<b>29 a 35</b>
<b>RDW: %</b>	<b>10 a 15</b>	<b>10 a 15</b>	<b>10 a 15</b>	<b>10 a 15</b>

## Valores padrões de eritrócitos e seus índices (continuação)

Os índices hematimétricos VCM, HCM, CHCM e RDW auxiliam o analista laboratorial a confrontar seus resultados com as diversas morfologias dos eritrócitos.

<b>ERITROGRAMA</b>	<b>10 a 16 anos</b>	<b>Adulto mascul.</b>	<b>Adulto feminino</b>	<b>&gt; 60 anos</b>
<b>GV: x 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup></b>	<b>4,2 a 5,5</b>	<b>4,5 a 6,5</b>	<b>4,2 a 5,8</b>	<b>4,0 a 5,8</b>
<b>Ht: %</b>	<b>35 a 48</b>	<b>42 a 58</b>	<b>40 a 52</b>	<b>35 a 48</b>
<b>Hb: g/dl</b>	<b>11,5 a 14,5</b>	<b>12,5 a 16,5</b>	<b>11,5 a 15,5</b>	<b>11,5 a 15,5</b>
<b>VCM: fL</b>	<b>77 a 94</b>	<b>77 a 94</b>	<b>77 a 94</b>	<b>75 a 96</b>
<b>HCM: pg</b>	<b>27 a 32</b>	<b>27 a 32</b>	<b>27 a 32</b>	<b>25 a 32</b>
<b>CHCM: g/dL</b>	<b>29 a 34</b>	<b>29 a 34</b>	<b>29 a 34</b>	<b>29 a 35</b>
<b>RDW: %</b>	<b>10 a 15</b>	<b>10 a 15</b>	<b>10-15</b>	<b>10-15</b>

## As hemoglobinas dentro dos eritrócitos

Nós podemos saber a quantidade de moléculas de hemoglobinas dentro de cada eritrócito de uma pessoa através do índice hematimétrico conhecido por **Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)**.

A **tabela 1.2** apresenta os principais índices hematimétricos (HCM, VCM, CHCM e RDW).

O **HCM** têm valores padrões de 27 a 32 picogramas (pg), e isto significa que há entre 270 a 320 milhões de moléculas de hemoglobinas em cada eritrócito. Corantes da rotina hematológica também revelam a hemoglobina através da **normocromia** (**figura 1.17a**), **hipocromia** (**figura 1.17b**) e **hipercromia** (**figura 1.17c**).

## Tabela 1.2 – Os índices hematimétricos e suas indicações morfológicas de eritrócitos

Valores	HCM <sup>1</sup>	VCM <sup>2</sup>	CHCM <sup>3</sup>
<b>Normais</b>	<i>Normocromia</i>	<i>Normocitose</i>	<i>Normocromia</i> <sup>4</sup>
<b>Diminuídos</b>	<i>Hipocromia</i>	<i>Microcitose</i>	<i>Hipocromia</i>
<b>Aumentados</b>	<i>Erro técnico</i>	<i>Macrocitose</i>	<i>Esferocitose</i> <sup>5</sup>

1- HCM: HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA – VALORES PADRÕES: 27 a 32 pg (PICOGRAMAS).

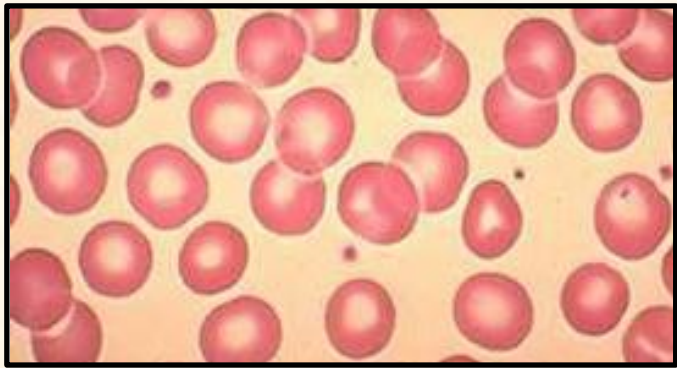
2- VCM: VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO – VALORES PADRÕES: 77 A 94 fL (FENTOLITROS).

3- CHCM: CONCENTRAÇÃO DA HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA: 29 A 34 g/dL (GRAMAS/DECILITROS).

4- MUITAS VEZES O CHCM SE MOSTRA NORMAL EM ANEMIAS, MESMO COM HCM DIMINUÍDO E COM ERITRÓCITOS HIPOCRÔMICOS. SUA DIMINUIÇÃO OCORRE EM ANEMIAS COM Hb TOTAL ABAIXO DE 9 g/dL.

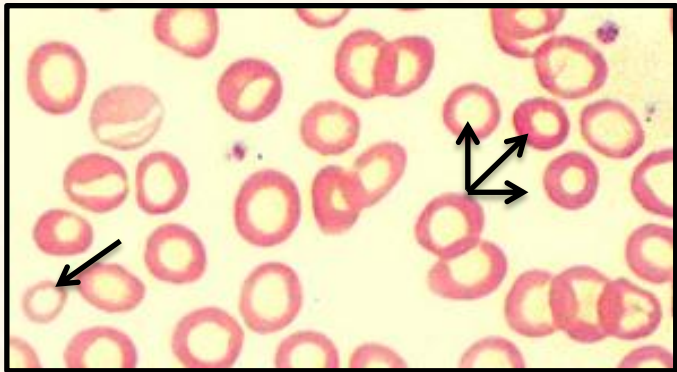
5- EM 70% DOS CASOS DE ESFEROCITOSSES HEREDITÁRIAS O CHCM TÊM VALORES MAIORES QUE 34 fL.

O **RDW** (Avaliação do tamanho da superfície do eritrócito).  
Quando aumentado indica tamanhos alterados (anisocitose).  
Quando normal ou diminuído indica que todos os eritrócitos tem o mesmo tamanho.



### **Figura 1.17a**

Eritrócitos normais em tamanho (normocitose) e em conteúdo de hemoglobina normal (normocromia).



### **Figura 1.17b**

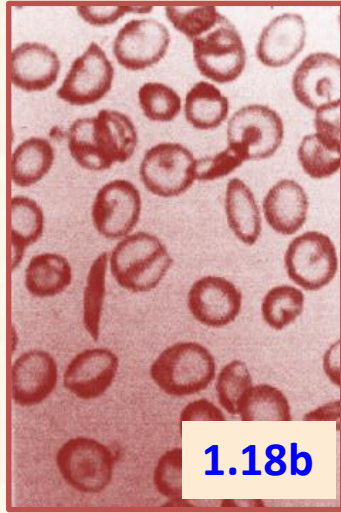
Eritrócitos alterados em tamanho (micrócitos – setas pretas) e conteúdo de hemoglobina diminuído (hipocromia).



### **Figura 1.17c**

Eritrócitos hiperocrômicos conhecidos por esferócitos e nestes casos o HCM é normal.  
O CHCM estará elevado somente na esferocitose hereditária.

As **figuras 1.18a e 1.18b** mostram dois casos de doença falciforme clinicamente diferentes entre si.



### **Figuras 1.18a e 1.18b**

As duas figuras têm eritrócitos alterados em tamanho, forma (com destaque às células falciformes) e conteúdo de hemoglobina.

Na fig. **1.18a** o HCM resultou normal e normocromia.

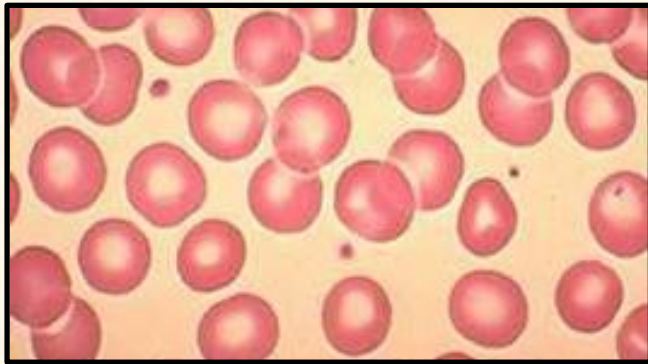
Na **1.18b** o HCM resultou diminuído e hipocromia.

Conclusão desta análise:

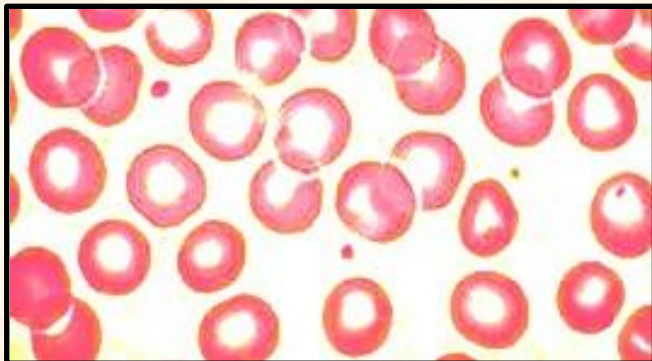
*A figura 1.18a é típica de anemia falciforme (HCM normal e células sem hipocromia). A figura 1.18b é típica de associação entre Hb S e Talassemia beta (HCM diminuído e hipocromia).*

**Todos esses assuntos serão vistos nos próximos capítulos.**

É preciso cuidado e experiência antes de emitir um laudo que indica a presença de eritrócitos com hipocromia. As **figuras 1.19a** e **1.19b** mostram campos microscópios de um mesmo esfregaço de sangue, o primeiro com luz adequada e o segundo com luz intensa: os resultados são conflitantes.



**Figura 1.19a** - Eritrócitos normais em tamanho e forma (normocitose) e em conteúdo de hemoglobina (normocromia). Foi analisado com luminosidade microscópica adequada.



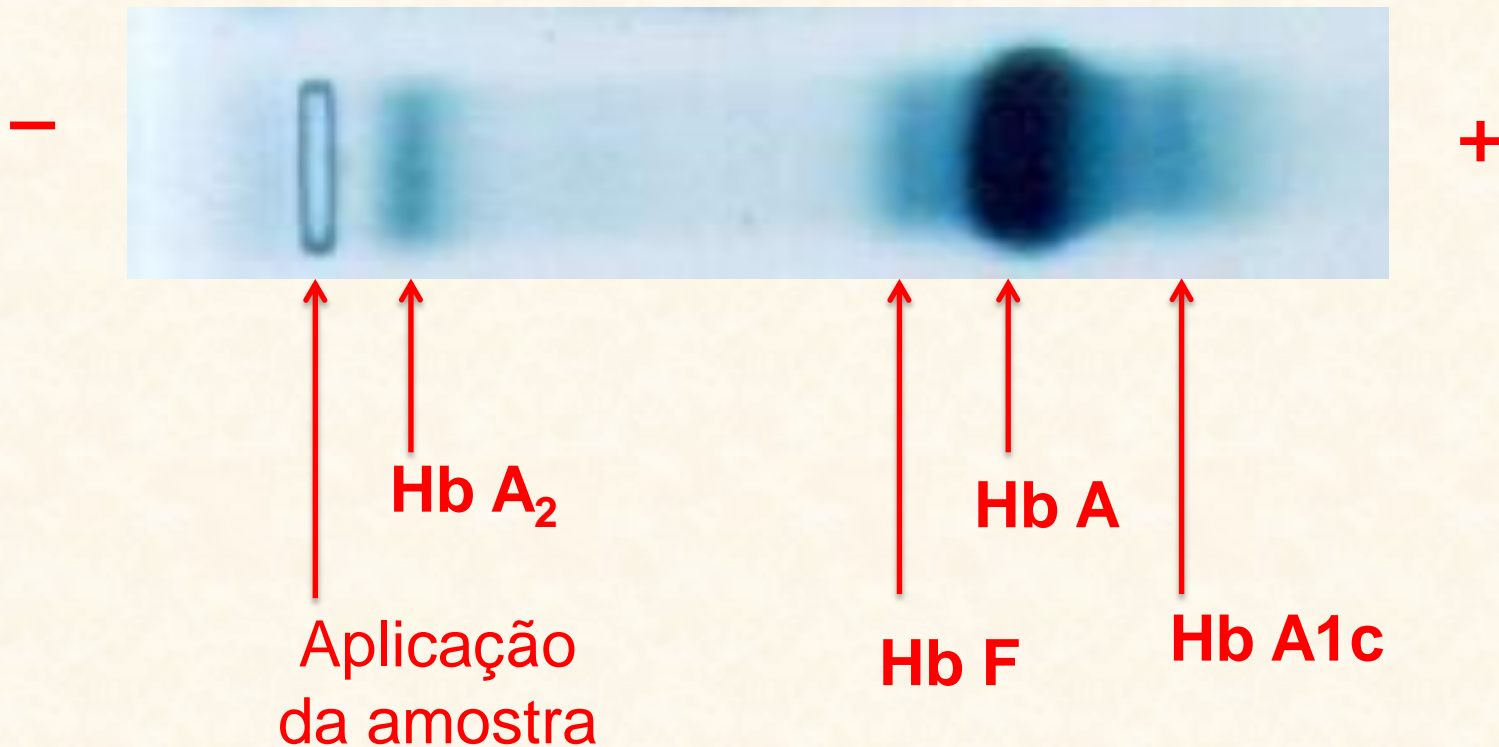
**Figura 1.19b** - O mesmo esfregaço sob luz intensa mostra eritrócitos falsamente hipocrômicos. Esta é uma situação artefactual.

## As quatro principais hemoglobinas humanas

Ao nascermos a hemoglobina predominante dentro dos eritrócitos é a Fetal (Hb F), que compõe entre 80 a 90% do total das hemoglobinas. O restante das hemoglobinas nesta fase são: Hb A (10 a 15%), Hb A<sub>2</sub> (0,5 a 2%) e Hb A1c (1 a 5%).

Após o sexto mês de vida há a estabilização na síntese destas hemoglobinas, de tal forma que a Hb A passa a ter 96 a 98% de concentração, a Hb A<sub>2</sub> entre 2,0 e 4,0%, a Hb F pode estar ausente e ter um máximo de 1,0%. A Hb A1c geralmente é quantificada de forma separada e seus valores normais situam-se entre 4,5 e 5,5%. A **figura 1.20** mostra a separação destas hemoglobinas por eletroforese.

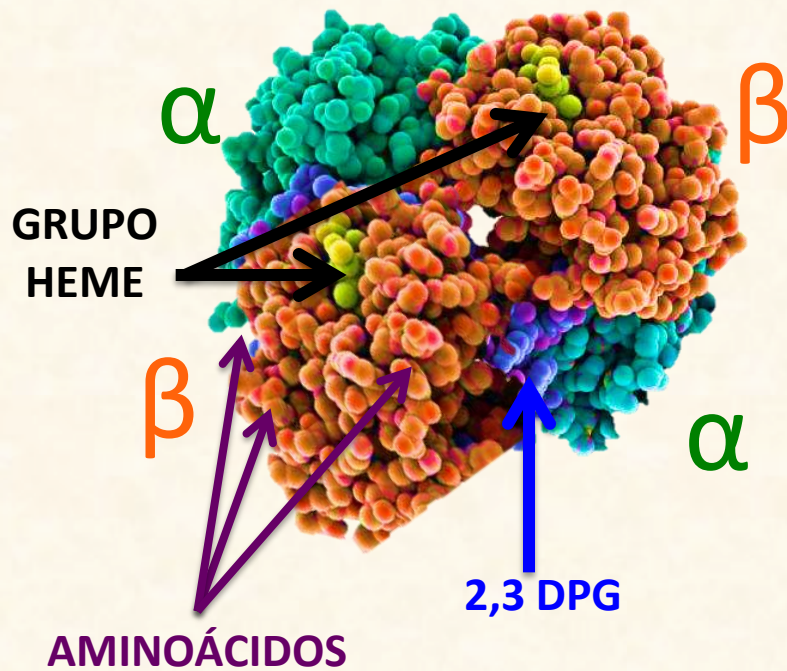
## Figura 1.20 – Eletroforese de hemoglobinas em gel de agarose alcalina.



Para efeito de análises clínicas e hematológicas, as hemoglobinas A, A<sub>2</sub> e Fetal, além das variantes (por ex.: Hb S) tem importância para as hemoglobinopatias e talassemias, enquanto que a Hb A1c está relacionada com controle do diabetes.

# As estruturas moleculares das hemoglobinas

Todas as moléculas de hemoglobinas são compostas por quatro globinas: duas alfa ( $\alpha_2$ ) para todos os tipos e mais duas não-alfa: beta ( $\beta_2$ ) na Hb A, delta ( $\delta_2$ ) na Hb A<sub>2</sub>, e gama ( $\gamma_2$ ) na Hb F (**figura 1.21**).



**MOLÉCULA DA Hb A**

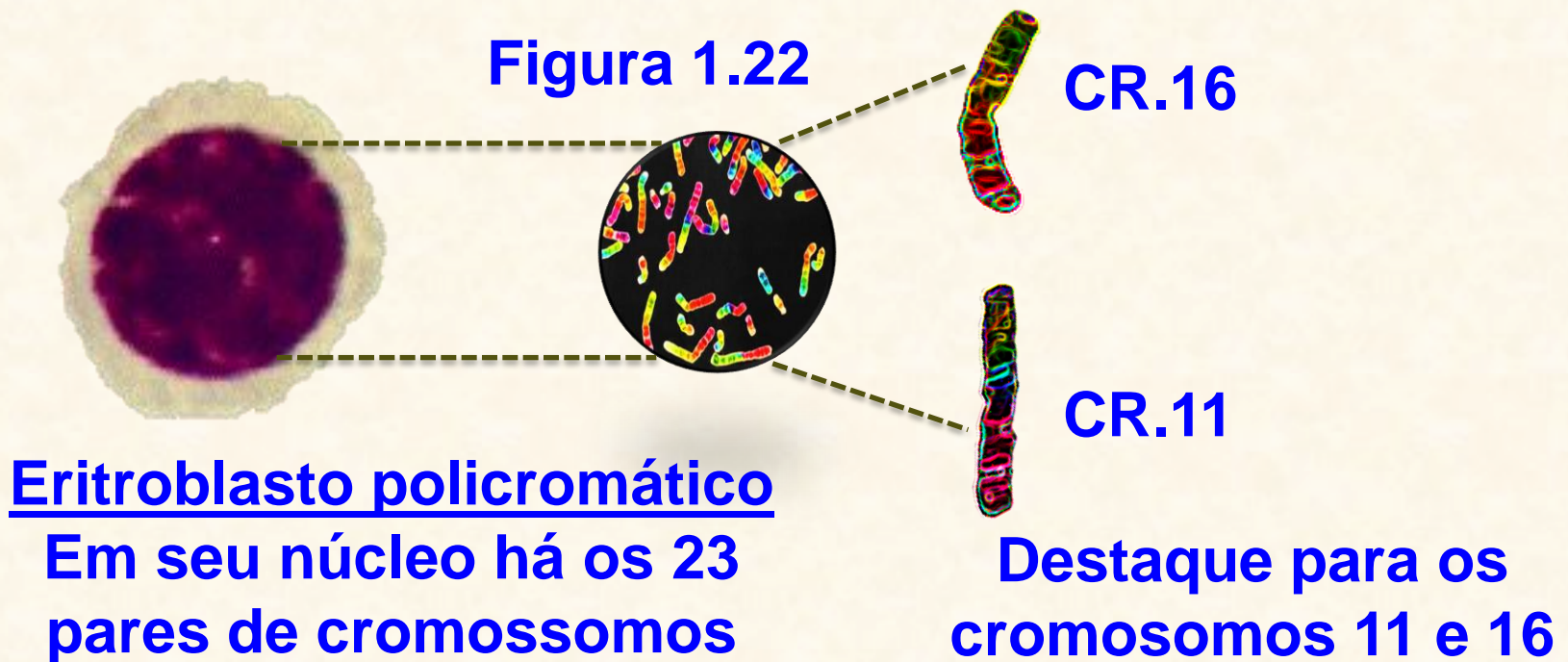
**Figura 1.21 – Hb A ( $\alpha_2 \beta_2$ ).**

Além das globinas alfa e beta com seus 540 aminoácidos, há quatro grupos heme com o ferro (local em que ocorre a fixação do oxigênio) na região superior de cada uma das globinas, e a molécula de 2,3DPG (entre as duas globinas beta) que regula a oxigenação da hemoglobina.

## A produção celular de globinas

As globinas são sintetizadas nos eritroblastos com a participação de genes alfa localizados no cromossomo 16, e genes beta, delta e gama no cromossomo 11.

A **figura 1.22** mostra a célula e cromossomos participantes da síntese genética das globinas.



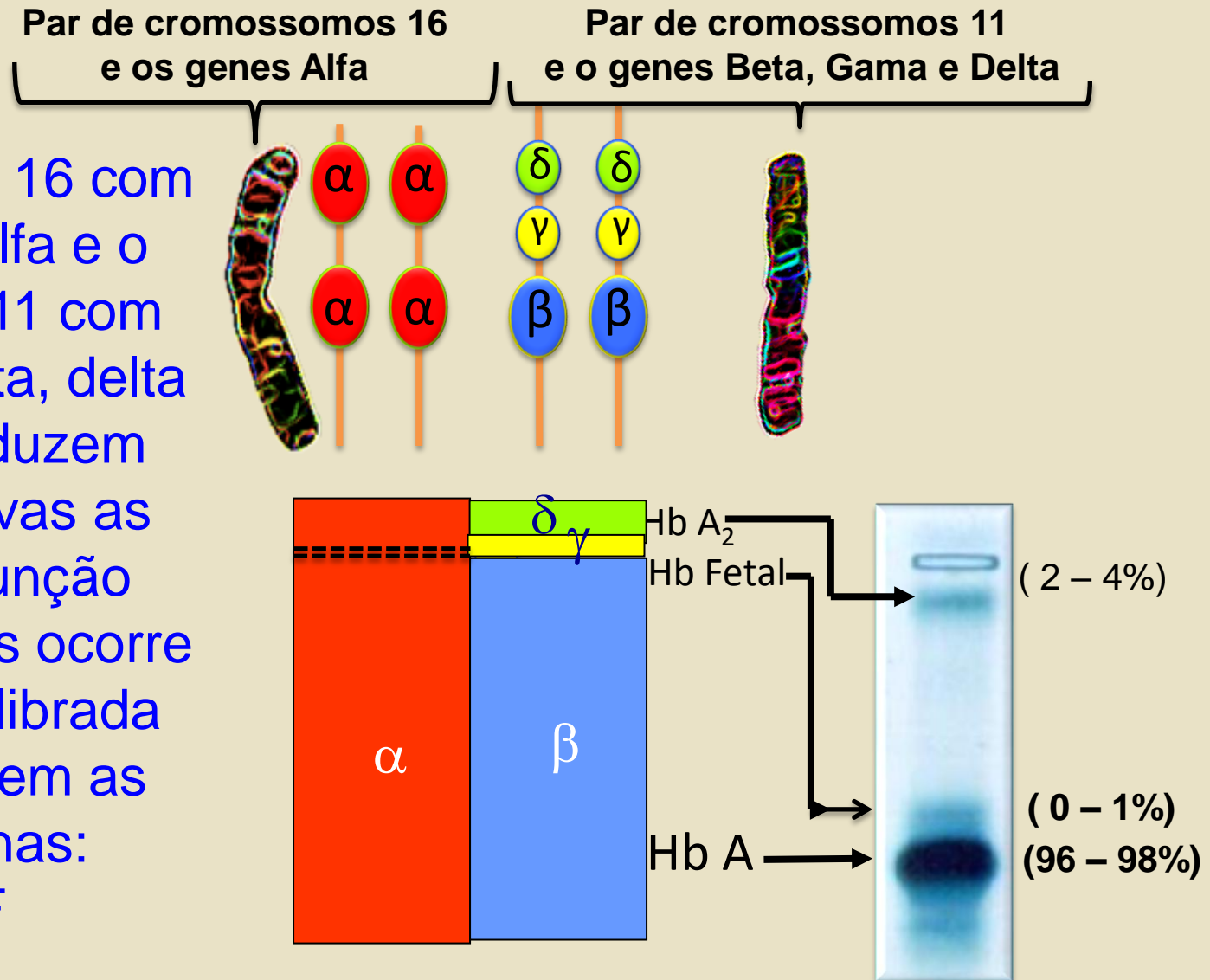
# A síntese genética das hemoglobinas

A **figura 1.23** resume a síntese genética das hemoglobinas.

## Figura 1.23

O cromossomo 16 com seus genes alfa e o cromossomo 11 com seus genes beta, delta e gama, produzem suas respectivas as globinas. A junção dessas globinas ocorre de forma equilibrada para produzirem as hemoglobinas:

A, A<sub>2</sub> e F



## A síntese das globinas

A síntese das hemoglobinas ocorre em todos os eritroblastos e envolve, simultaneamente, as produções de globinas e dos grupos heme. A **figura 1.24** mostra como as globinas são produzidas: DNAs dos genes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  enviam suas respectivas cópias de RNAm para o citoplasma, onde ao passarem pelos ribossomos formam os aminoácidos que vão compor cada uma das globinas da molécula de Hb.

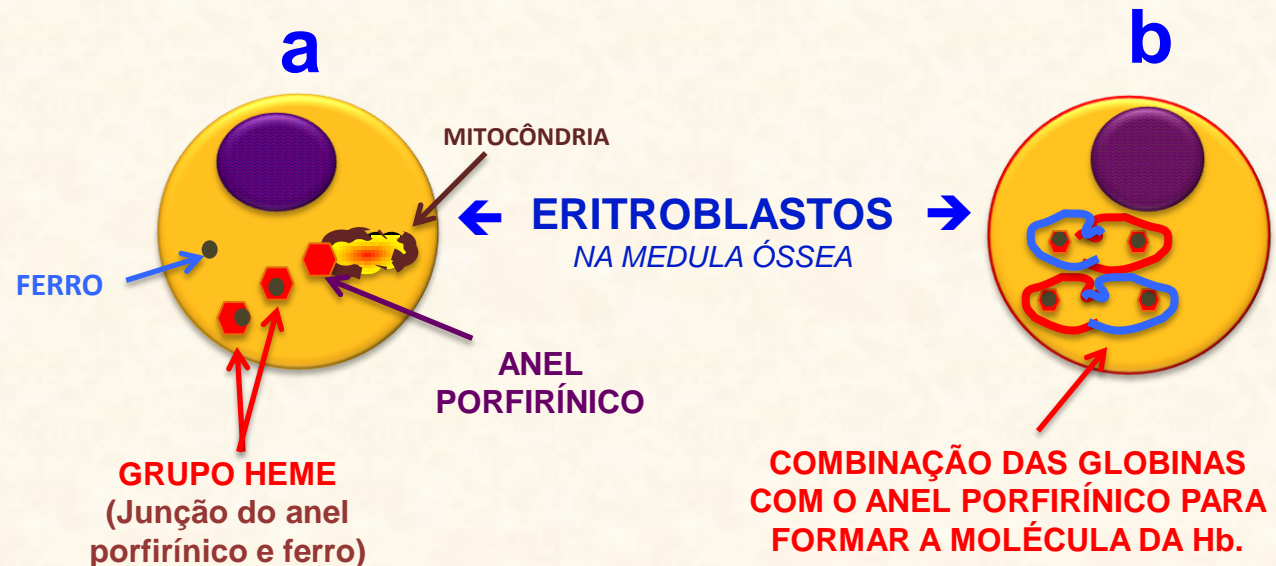
**Figura 1.24 – Fases da produção das globinas**



# A síntese dos grupos heme e a combinação com globinas para formar a hemoglobina

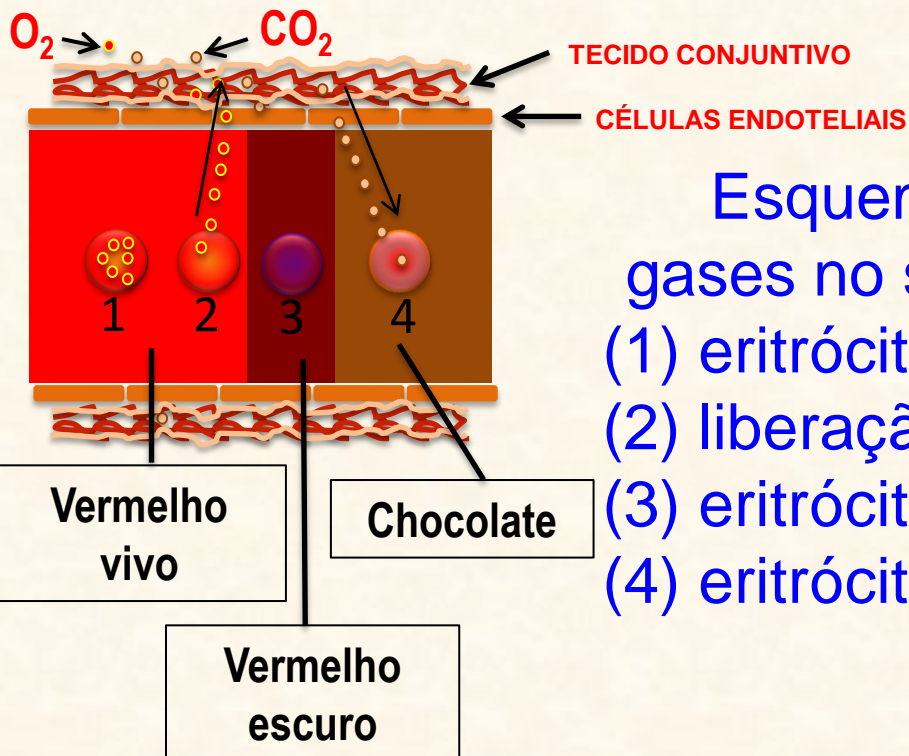
Enquanto as globinas são finalizadas nos ribossomos, os anéis porfirínicos são produzidos nas mitocôndrias e a junção desses anéis com o ferro no citoplasma forma o grupo heme (**figura 1.25a**). Ainda no citoplasma, globinas e grupos heme se combinam para formarem a hemoglobina (**figura 1.25b**).

**Figura 1.25**



# A importância fisiológica das hemoglobinas

As moléculas de hemoglobinas transportam oxigênio (oxihemoglobina) e dióxido de carbono (deoxihemoglobina) e há momentos em que ela se torna oxidada (metahemoglobina), com mudanças na cor do sangue (**figura 1.26**).

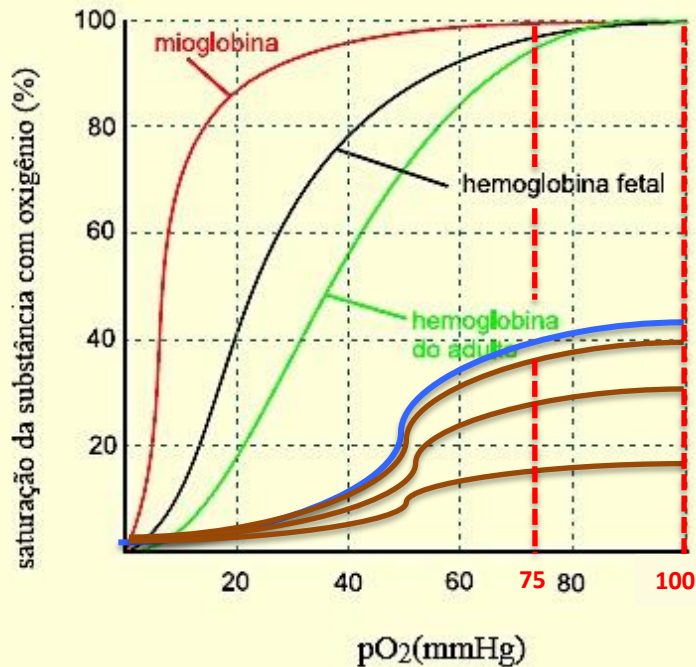


**Figura 1.26**

Esquema representativo da troca de gases no sangue e suas diferentes cores:  
(1) eritrócito com oxihemoglobina;  
(2) liberação do oxigênio;  
(3) eritrócito desoxigenado;  
(4) eritrócito com metahemoglobina >5%.

## Saturação das diferentes formas de hemoglobinas com o oxigênio e outros gases

A capacidade de transporte de oxigênio depende do estado físico em que a hemoglobina se encontra, por exemplo: hemoglobina em estado ferroso ( $\text{Fe}^{++}$ ) ou ***oxihemoglobina***, em estado férrico ( $\text{Fe}^{+++}$ ) ou ***metahemoglobina***, intoxicada com o monóxido de carbono (***carboxihemoglobina***), ou nas formas de Hb Fetal – que tem alta afinidade ao oxigênio - e em hemoglobinas anormais com afinidade diminuída para se ligarem ao oxigênio (Hb Hiroshima, por exemplo). *Em anemias com hemoglobina total abaixo de 6 g/dL há, também, alteração na saturação com o oxigênio*(***figura 1.27***).



FORNE: JOSÉ MARIANO AMABIS E GILBERTO RODRIGUES MARTHO, 2009. ADAPTADO POR PAULO CESAR NAOUM

## Figura 1.27

Gráfico da saturação de O<sub>2</sub> em pO<sub>2</sub> de 75 mmHg para diversas situações :

mioglobina .....	100%
Hb Fetal:.....	98%
Hb A (sem anemia):.....	95%
Hb A (anemia Hb: < 6 g/dL):...	42%
Intoxicação grave por monóxido de carbono (CO) - início:.....	40%
colapso:.....	<40%

## COMENTÁRIOS

A mioglobina apresenta maior afeição por oxigênio, seguida da hemoglobina do feto (Hb Fetal), quando comparamos com a hemoglobina normal (Hb A ou hemoglobina do adulto) em pessoa sem anemia.

Em pessoas com anemia acentuada (traçado de cor azul) e hemoglobina abaixo de 6g/dL, por exemplo, a saturação de oxigênio é tão baixa quanto na intoxicação grave com monóxido de carbono em seu início.

## Alterações que afetam diretamente a hemoglobina

**Quatro alterações podem alterar a produção de hemoglobina, diminuindo a sua concentração no sangue:**

1: Deficiência de ferro por carência alimentar, dificuldade de absorção ou perda crônica por sangramento.

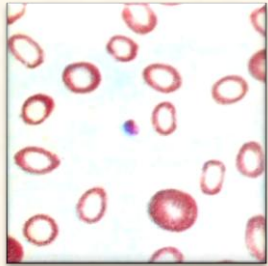
2: Defeito genético e hereditário que diminui a síntese da globina alfa (talassemia alfa) ou da globina beta (talassemia beta).

3: Hemoglobina S (doença falciforme) e Hb Instáveis.

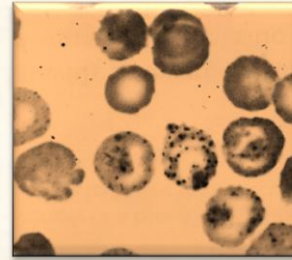
4: Defeito genético que dificulta a incorporação de ferro ao grupo heme (anemia sideroblástica).

**Todas essas alterações afetam também a morfologia dos eritrócitos ([figura 1.28](#)).**

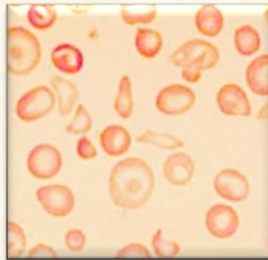
# Figura 1.28 – Alterações das hemoglobinas e seus efeitos



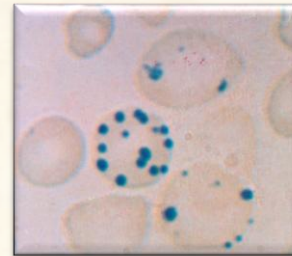
**Microcitose e hipocromia na anemia ferropriva**



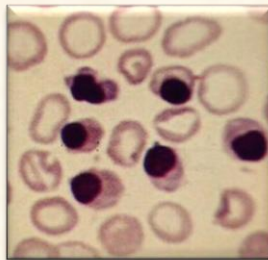
**Hipocromia e pontilhados basófilos no chumbismo**



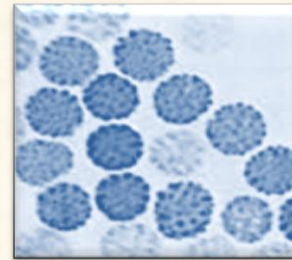
**Anisocitose, poiquilocitose e hipocromia e na talassemia beta menor**



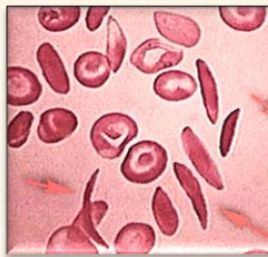
**Precipitados de globinas livres (corpos de Heinz) na Hb Instável**



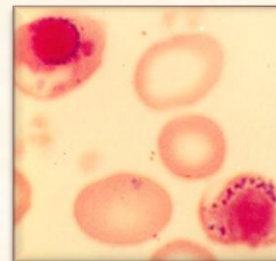
**Hipocromia e eritroblastose na talassemia beta maior**



**Precipitados de hemoglobinas (Hb H) na talassemia alfa**



**Células falciformes e em alvo na doença falciforme por Hb SC**



**Precipitados de ferro em eritroblastos na anemia sideroblástica**

PRÓXIMO CAPÍTULO

**CAPÍTULO 2**  
**ERITROGÊNESE**  
**E OS FATORES QUE ATUAM NOS**  
**DESENVOLVIMENTOS DOS ERITRÓCITOS**