



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
INSTITUTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



## **ANEMIAS: CAUSAS E IMPLICAÇÕES DAS ALTERAÇÕES ERITROCÍTICAS**

**GRACIELE TIMM**

**Monografia de conclusão de curso**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**

Campus Universitário s/nº  
Caixa Postal: 354 CEP: 96010-900  
Pelotas – RS – Brasil  
gracietimm@yahoo.com.br

2005

**GRACIELE TIMM**

**ANEMIAS: CAUSAS E IMPLICAÇÕES DAS ALTERAÇÕES ERITROCÍTICAS**

MONOGRAFIA apresentada ao  
Instituto de Biologia da  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PELOTAS, como requisito  
parcial à obtenção do título de  
Bacharel e Licenciado em  
Ciências Biológicas

Orientadora: MsC. Ana Paula da Silva  
Ferreira

Banca Examinadora:  
Prof. Dra. Beatriz Helena Gomes Rocha  
Prof. MsC. Marta de Sousa Voltan  
MsC. Ana Paula da Silva Ferreira

**Pelotas**  
**Estado do Rio Grande do Sul – Brasil**  
**Julho 2005**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Paulo e Helena, minha eterna gratidão. Obrigado a vocês que estiveram presentes em todas as horas, estendendo a mão, torcendo, incentivando e, principalmente, acreditando nos meus objetivos.

Agradeço aos meus irmãos Ana e Waguinho. A minha irmã, que esteve sempre disposta e pronta para me ajudar. Ao meu irmão pois aprendi com ele muitas coisas da vida. É muito bom ter vocês como irmãos.

Meus sinceros agradecimentos à Iani, a quem tenho grande admiração, por todo o incentivo, ajuda e ensinamentos. Agradeço ao Dani por me socorrer em várias horas e também pela paciência em todas as minhas ausências. A vocês dois obrigado pelo incentivo à licenciatura.

A minha grande amiga Gaby, agradeço por ter me mostrado o valor de uma verdadeira amizade. Apenas aqueles que têm amigos verdadeiros entendem o significado deste agradecimento. Obrigado amiga!

Agradeço a minha orientadora e, acima de tudo, amiga Ana Paula, por ter me acolhido numa hora tão difícil e decisiva. A ti, que não mediu esforços para me ajudar, devido ao pouco tempo que restava, o meu muitíssimo obrigado. O tempo foi curto mas as aprendizagens foram muitas, e a oportunidade de conhecer uma pessoa tão especial foi ótima. Valeu!

Aos professores, agradeço pelos ensinamentos e aos colegas pela convivência e porque juntos chegamos até aqui.

*Que a voz Natureza que sente  
Expresse dentro da gente  
A dor de florestas queimadas  
Águas escuras, animais...  
Que a dor de um poeta que exclama  
O mundo que conspira  
E cria a cantiga inspirada na vida  
Que aos poucos se vai*

*Cego no espaço  
Caminha o planeta  
Perdido ao universo  
Da mãe Natureza*

Marquinho Brasil

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2 OBJETIVOS</b>	14
<b>3 SISTEMA HEMATOPOIÉTICO</b>	15
<b>3.1 ÉRITRON</b>	19
3.1.1 VALORES HEMATIMÉTRICOS	21
3.1.2 HEMOGLOBINA	25
3.1.2.1 FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA	25
3.1.2.2 ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA	26
3.1.2.3 METABOLISMO DA HEMOGLOBINA	27
3.1.2.3.1 SÍNTESE DA HEMOGLOBINA	27
3.1.2.3.2 CATABOLISMO DA HEMOGLOBINA	28
<b>4 ERITROPOIETINA</b>	29
<b>5 ANEMIAS</b>	30
<b>5.1 CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS ANEMIAS</b>	30
<b>5.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOPATOGÊNICA DAS ANEMIAS</b>	30
5.2.1 ANEMIAS POR DEFICIÊNCIA DE PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS	32
5.2.1.1 DEFICIÊNCIA DE ELEMENTOS ESSENCIAIS	32
5.2.1.1.1 FERRO – ANEMIA FERROPRIVA	32
12 (CIANOCOBALAMINA)	33
5.2.1.2 DEFICIÊNCIA DE ERITROBLASTOS	34
5.2.1.2.1 APLASIA MEDULAR	34
A) ERITROBLASTOPENIAS PURAS	36
B) HEREDITÁRIAS (CONSTITUCIONAIS)	37

5.2.1.3 ANEMIAS RELACIONADAS ÀS NEOPLASIAS	38
5.2.1.4 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	39
5.2.2 ANEMIAS POR EXCESSO DE DESTRUIÇÃO DE ERITRÓCITOS	39
5.2.2.1 CORPUSCULARES	39
5.2.2.1.1 DEFEITOS DE MEMBRANA	39
A) ENZIMOPATIAS	39
B) HEMOGLOBINOPATIAS	40
B1) ANEMIA FALCIFORME	40
B2) TALASSEMIAS	42
5.2.2.2. EXTRACORPUSCULARES	44
5.2.2.2.1 ANTICORPOS	44
5.2.2.2.2 DROGAS	44
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>46</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	<b>47</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hemopoiese.....	16
Figura 2. Esquema que representa os compartimentos das populações de células hematopoiéticas.....	18
Figura 3. Hematócrito.....	22
Figura 4. Molécula de Hemoglobina.....	27
Figura 5. Célula falciforme.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação morfológica das anemias.....30

Tabela 2. Classificação etiopatogênica das anemias.....31

Tabela 3. Classificação das aplasias medulares.....35

Tabela 4. Aplasias isoladas da linhagem hematopoiética.....36

## RESUMO

As anemias são manifestações hematológicas caracterizadas pela diminuição no número de eritrócitos, na concentração de hemoglobina e hematócrito, e são as patogenias, como carências nutricionais (ferro, cianocobalamina e ácido fólico), deficiência de eritroblastos (aplasias medulares e hereditariedade) e defeitos de membrana (hemoglobinopatia e enzimopatias). Nesta revisão descrevemos os processos anêmicos de maior prevalência na população mundial, os quais são alvos de intensa pesquisa, porém ainda há muito a ser elucidado a respeito dos mecanismos que desencadeiam esses quadros.

## 1 INTRODUÇÃO

O sangue constitui o principal sistema de transporte no organismo, portanto todas as funções que lhe são atribuídas são inteiramente dependentes de sua circulação. Sendo assim, as funções do sangue possuem uma relação estreita com o sistema circulatório, que se encarrega de criar que o sangue circule e seja, assim, distribuído por todo organismo (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Devido a sua característica de transporte, o sangue participa de forma direta ou indireta de todas as funções do organismo: função transporta os gases respiratórios, oxigênio e dióxido de carbono; função nutritiva: o sangue transporta os nutrientes necessários para a vida celular, obtidos no sistema digestório ou nos órgãos de reserva, e os transfere ao líquido intersticial; função excretora: o sangue transporta as substâncias de resíduo metabólico, que devem ser eliminadas do organismo, para os órgãos de excreção; função imunológica: o sangue transporta células especializadas e substâncias químicas denominadas anticorpos, que formam parte do sistema de defesa do organismo contra a invasão de agentes estranhos; função de comunicação hormonal: o sangue transporta hormônios que, a partir de seus locais de produção nas células endócrinas, devem chegar a outras células para influenciar suas ações; função de regulação térmica: o sangue, por sua rápida circulação, distribui o calor e tende a igualar as temperaturas das distintas partes do corpo; além disso, quando necessário, contribui para a perda de calor a partir da tamponante do pH: o sangue possui importantes sistemas de tamponamento do pH que contribuem para manter constante a concentração de íons hidrogênio nos líquidos corporais (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

O sangue é a massa líquida contida num compartimento fechado, o aparelho circulatório, que a mantém em movimento regular e unidirecional, devido essencialmente às contrações rítmicas do coração. O volume total de sangue, a volemia, em um indivíduo normal, representa aproximadamente 8% do peso corporal nos homens: 5,6 litros e nas mulheres: 4,5 litros (CONSTANZO, 2004).

O tecido sanguíneo é constituído por três tipos celulares principais, eritrócitos, leucócitos e plaquetas, suspensas em uma fase líquida denominada plasma, que contém além das células um amplo espectro de proteínas, substâncias orgânicas e inorgânicas, hormônios e outros componentes. Cerca de 95% do plasma é composto de água, o que facilita a circulação dos componentes do sangue.

Todas as classes e subclasses celulares sanguíneas apresentam três traços característicos: 1) a maioria das células dentro de cada classe são células maduras e geralmente muito diferenciadas; 2) a maioria das células maduras possui uma vida média curta, de semanas ou dias; 3) com exceção todas as células sanguíneas maduras são incapazes de realizar atividade proliferativa, ou seja, perderam a capacidade de efetuar mitose (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

A limitada vida média das células sanguíneas maduras e sua incapacidade de realizar mitose tornam necessária a existência de populações celulares cuja função é gerar células maduras de cada tipo de célula sanguínea. Essas populações celulares constituem as chamadas células poiéticas ou geradoras.

As células eritropoiéticas são aquelas com capacidade proliferativa e maturativa para gerar eritrócitos maduros, enquanto que as células granulopoiéticas são aquelas que geram granulócitos. Todo o sistema de populações celulares que geram células sanguíneas recebe o nome de sistema de células hematopoiéticas ou sistema hematopoiético (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Como o sangue é constituído por duas frações, células sangüíneas e plasma, a volemia representa a soma do volume que as células ocupam – volemia globular – e do volume que o plasma ocupa – volemia plasmática. Considerando que a quantidade de eritrócitos circulantes é muito superior à das demais células sangüíneas, o termo volemia globular refere-se a volemia globular vermelha ou massa vermelha circulante (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Quando a volemia é inferior aos valores normais, fala-se de hipovolemia; quando é maior, de hipervolemia. O termo normovolemia sugere um valor normal de volemia. Normovolemia, hipovolemia e hipervolemia podem, por sua vez, ser normocitêmicas, oligocitêmicas ou policitêmicas, de acordo com valor da volemia globular. Por exemplo, durante a gravidez, o volume plasmático pode aumentar até 40%, o que explica a anemia fisiológica característica desse estado. Nos casos de hemorragia, o volume sangüíneo total diminui, porém a quantidade de plasma restabelece-se rapidamente pelo aporte de líquido proveniente dos tecidos. Na maioria das anemias, o volume sangüíneo total está pouco diminuído, já que a queda do volume de eritrócitos é compensada por um maior volume plasmático (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Na prática, o volume de massa vermelha circulante raras vezes é medido de forma direta, mas é estimado a partir da concentração de hemoglobina ou do hematócrito. Felizmente, ambos proporcionam uma boa estimativa desse volume na maioria das anemias e nas policitemias moderadas. Nas policitemias severas, no entanto, seu volume é subestimado (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Policitemia é o termo utilizado para designar o aumento na concentração do eritrócitos, podendo ser relativa, quando é resultado de uma diminuição do volume plasmático sem modificações deste número, ou absoluta, quando representa um real incremento do número total de eritrócitos circulantes (BERNE & LEVY, 2000).

Anemia é o termo comum para indicar redução da taxa de hemoglobina abaixo de um valor entre 13-15 g/dl para indivíduos que estão ao nível do mar e apresentam um volume sanguíneo total normal, a diminuição do número de eritrócitos (oligocitemia) não serve por si só, para embora com freqüência esteja presente em quase toda a anemia (LORENZI, 2003).

As anemias são provocadas por vários fatores e são classificadas segundo dois critérios, morfológico e etiopatológico. Morfologicamente, as anemias são classificadas quanto ao aspecto dos eritrócitos circulantes, porém não indica a causa do processo anêmico, a qual é fornecida pelo critério etiopatológico (LORENZI, 2003).

## 2 OBJETIVOS

- Avaliar a importância dos processos anêmicos em sa
- Identificar os avanços no conhecimento sobre a etiologia dos processos
- Fornecer subsídios para estudos futuros.

### 3 SISTEMA HEMATOPOIÉTICO

As células maduras ou funcionais do sangue, leucócitos, eritrócitos e plaquetas, que desempenham funções vitais, como as de defesa, de imunidade, de transporte de oxigênio, de regulação do pH e de homeostasia, têm vida muito curta – exceto alguns linfócitos – e fundamentalmente perderam sua capacidade de reprodução, de modo que existe um fluxo contínuo dessas células desde o seu lugar de formação, os órgãos hemopoiéticos, até o sangue. Esses tipos de tecidos, cujas células devem ser substituídas continuamente, são chamados de sistema de renovação contínua, assim como a pele, o epitélio intestinal, etc. Para ter uma idéia da renovação de suas células, diariamente, por Kg de peso corporal, os órgãos hemopoiéticos liberam para o sangue  $1,6 \times 10^9$  granulócitos neutrófilos,  $3 \times 10^9$  glóbulos vermelhos,  $2,8 \times 10^9$  plaquetas, etc., para substituir as células que morrem e manter assim um equilíbrio estável do sistema (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004). As células do sangue passam por diversos estágios de diferenciação e maturação, antes de passarem para o sangue.

Segundo JUNQUEIRA e CARNEIRO (1999) as primeiras células sangüíneas do embrião surgem muito precocemente, no mesoderma do saco vitelino. Posteriormente, o fígado e o baço funcionam como órgãos hemocitopoiéticos temporários, porém, no segundo mês de vida intra-uterina a clavícula já começou a se ossificar e inicia a formação da medula óssea hematogena em seu interior. À medida que a ossificação pré-natal do resto do esqueleto avança, a medula óssea se torna cada vez mais importante como órgão

Por técnicas histológicas, ao observar no microscópio esfregaços corados das células da medula óssea, podem ser identificadas as células precursoras, que dão origem às células maduras do sangue. As mais primitivas (blastos) das linhagens eritrocítica, leucocítica e megacariocítica - eritroblasto, o mieloblasto e o megacarioblasto. Ao multiplicar-se, diferenciar-se e

amadurecer, cada uma dá origem a uma família de células perfeitamente caracterizadas e diferenciáveis entre si até chegar a formar, respectivamente, os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas. Porém, essas células precursoras, morfologicamente conhecidas, possuem escassa atividade proliferativa e, à medida que se reproduzem, diferenciam-se e amadurecem. Em determinado momento do processo perdem a propriedade de reproduzir-se e apenas continuam sua maturação final até a produção das células funcionais (leucócitos, eritrócitos e plaquetas), que passam para o sangue. Sendo assim, tratam-se de populações celulares que não se auto-renovam (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

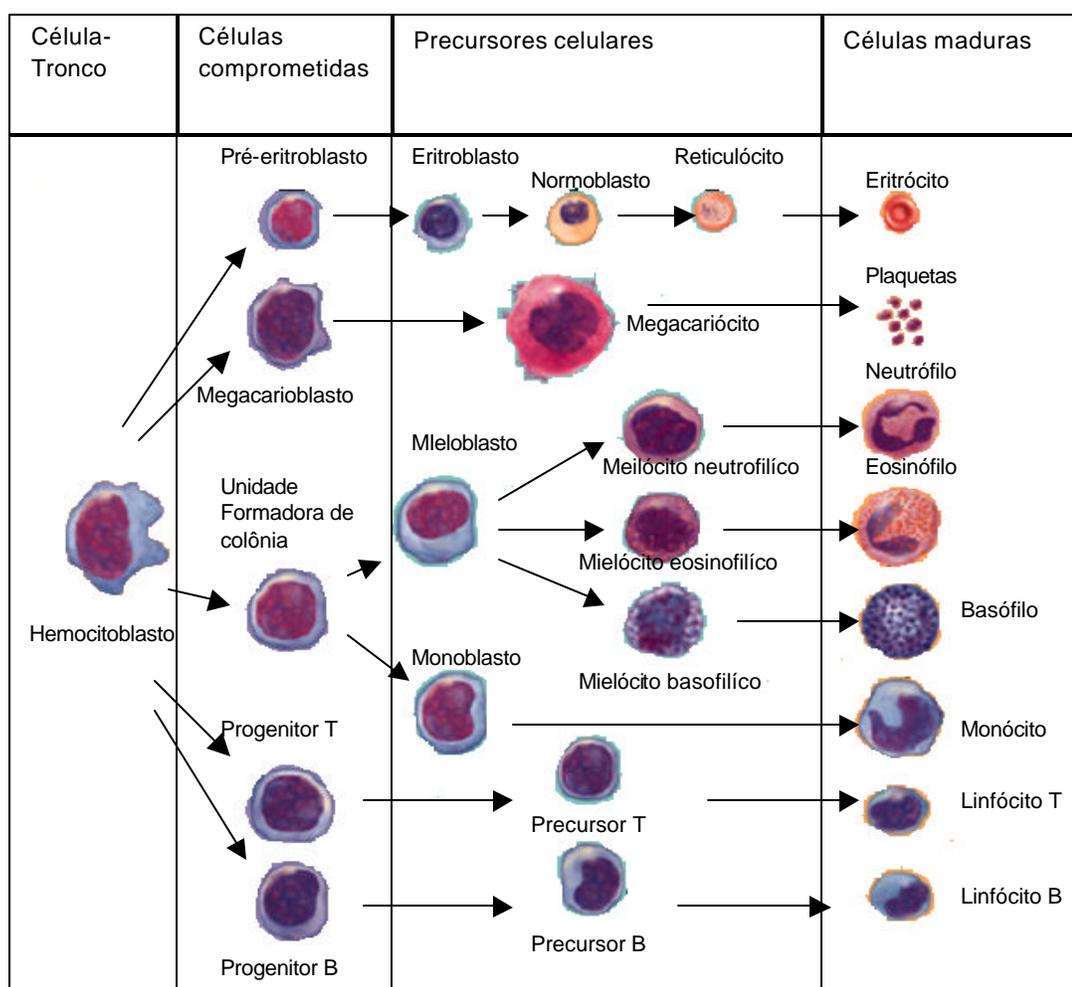


Figura 1. Hemopoiese.

Fonte: Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function Second Edition, Kenneth S. Saladin, 2002.

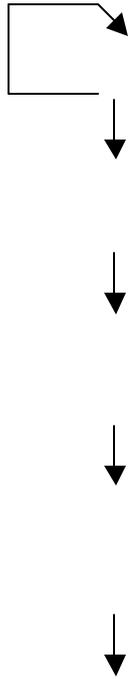
Todos os fatores relatados levaram à necessidade de postular a existência de um ou mais tipos de células muito primitivas, que permitiriam manter a hemopoiese normal durante toda a vida do indivíduo, para dar origem continuamente, às células precursoras mencionadas (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004, JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

Essas células muito primitivas, não-caracterizadas morfológicamente mas sim fisiologicamente, denominam-se células hemopoiéticas tronco pluripotentes: CHTPs (stem cells) (AUERBACH, HUANG & LISHENG, 1996).

A concentração de CHTPs na medula óssea é de 1 a 2 em cada 1000 células nucleadas. Por meio de drogas citotóxicas, estabeleceu-se que só uma pequena parte de sua população encontra-se em ciclo celular (1 a 25%), ou seja, quando é sintetizado ácido desoxirribonucléico (DNA) para poder multiplicar-se, em consonância com as necessidades hemopoiéticas do momento (CINGOLANI & -tronco possuem a habilidade de escolher entre a auto-renovação prolongada ou a diferenciação. Elas foram identificadas em vários tecidos adultos de mamíferos, como epitélio, sangue, e tecido germinativo, onde contribuem para reposição celular normal, que ocorre por senescência ou injúria (ODORICO, KAUFMAN & THOMSON, 2001).

As populações das células hemopoiéticas (Figura 2) possuem cinco compartimentos consecutivos, cada um dos quais se origina no que o precede, exceto o compartimento de CHTPs, cujas células auto mantêm sua população:

1. compartimento de células hemopoiéticas tronco pluripotentes (CHTPs);
2. compartimento de células progenitoras comprometidas;
3. compartimento proliferativo de células precursoras, reconhecíveis morfológicamente;
4. compartimento não-proliferativo de células precursoras, reconhecíveis morfológicamente;
5. compartimento funcional.



células do estroma, como macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, lipídicas e linfócitos, e a matriz extra-

celular, como fibras de colágeno, reticulina e proteínas adesivas (laminina, proteoglicanos, fibronectina, hemonectina), - oferecem às células hemopoiéticas ambiente e mediadores celulares (citocinas) adequados para sua manutenção, reprodução e diferenciação. Esse tecido denomina-se hemopoiético.

### 3.1. ERITRON

Os eritrócitos circulantes possuem três características importantes:

- 1) são células maduras, diferenciadas para o transporte dos gases xigênio e dióxido de carbono;
- 2) apresentam uma vida limitada, variável segundo as espécies (homem: 120 dias; rato: 60 dias);
- 3) perderam a capacidade de efetuar mitose.

As duas últimas características determinam que devam ser formados de rocesso que recebe o nome de eritropoiese) e que exista no organismo um compartimento gerador, constituído pelas denominadas células eritropoiéticas, as quais, mediante processos de proliferação e de maturação, darão origem aos eritrócitos maduros, que cumprirão suas funções de transporte em um compartimento funcional o sangue (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Os eritrócitos maduros circulantes e as células eritropoiéticas formam, em seu conjunto, o erítron, que pode ser considerado como um órgão que possui uma porção fixa (éritron fixo), constituída pelas células eritropoiéticas relativamente fixas nos órgãos eritropoiéticos, e uma porção circulante (éritron circulante), representada pelos reticulócitos e pelos eritrócitos maduros do sangue (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

É conveniente dividir as células do éritron em quatro categorias: 1) células nucleadas ou blastos (proeritroblastos, eritroblastos), 2) reticulócitos medulares, 3) reticulócitos sangüíneos e 4) eritrócitos maduros (JUNQUEIRA & CARNEIRO,1999).

O éritron pode ser definido como uma unidade diferenciada para o transporte de oxigênio e de dióxido de carbono devido ao desenvolvimento de duas importantes proteínas, a hemoglobina e a anidrase carbônica (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

Durante a embriogênese o tecido eritropoiético origina-se no saco vitelino e passa ao fígado e ao baço. A partir do 5° ao 7° mês de vida intra-uterina, desloca-se, para a cavidade medular do esqueleto, onde reside a partir do nascimento. A distribuição da medula vermelha no ser humano adulto, como já citado, está limitada ao esqueleto axial e à porção proximal dos ossos longos. O tecido eritropoiético é gradativamente substituído por gordura, fenômeno que pode ser reversível (AUERBACH, HUANG & LISHENG, 1996).

A estrutura da medula fornece um ambiente especial para a proliferação e a maturação das células eritropoiéticas, em humanos os fatores mitogênicos são necessários para estimular a proliferação das unidades formadoras de colônias, incluindo entre estes o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator de crescimento epidermal (EGF), o fator básico de crescimento dos fibroblastos, o fator  $\beta$  de crescimento e o fator 1 de crescimento tipo insulina (BIANCO et al.,2001).

O eritrócito desenvolve-se a partir de uma célula grande e imatura, o proeritroblasto, que constitui a célula mais imatura do éritron fixo. Essa célula está geneticamente programada para efetuar 3 ou 4 divisões mitóticas e para sintetizar hemoglobina até que cada uma de suas 8 ou 16 células-filhas contenha uma quantidade de moléculas do pigmento calculada em 300 milhões. Esse processo

tem necessidades gerais, comuns a todas as células proliferativas, entre as quais se incluem todas as substâncias necessárias para a construção celular e necessidades especiais, ou seja, substâncias necessárias para a síntese e a proteção da hemoglobina (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

A transformação do proeritroblasto em eritrócito implica uma série de modificações sucessivas, entre as quais merecem ser citadas o tamanho celular, com contração e aumento da densidade do núcleo, a perda dos nucléolos, modificações citoplasmáticas associadas com a síntese de hemoglobina e, finalmente, a perda do núcleo (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

### **3.1.1 VALORES HEMATIMÉTRICOS**

As concentrações de eritrócitos e de hemoglobina e o valor do hematócrito podem ser usados para o cálculo de certos índices que definem o tamanho e o conteúdo de hemoglobina do eritrócito. Os principais índices eritrocíticos são o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM) (CARVALHO, 1999).

O índice hematimétrico representado pelo hematócrito, o qual indica o percentual de eritrócitos circulantes de um indivíduo do sexo, nos homens o hematócrito normal é de 42 a 49% (média 47%) e nas mulheres está entre 38 a 45% (média 42%). A diminuição no hematócrito ou oligocitemia, serve como indicativo dos processos anêmicos porém não sendo conclusivo, devendo sempre estar associado a outras medições (LORENZI, 2003).

O hematócrito é obtido mediante centrifugação, em tubos especiais com anticoagulante. Os eritrócitos, por constituírem o maior número de células sanguíneas, e apresentarem um peso específico superior ao do plasma, depositam-se no fundo do tubo. Sobre ela forma-se uma delgada camada de

leucócitos e sobre esta uma banda clara de plasma (Figura 3). O valor alcançado pela banda vermelha é lido diretamente no tubo graduado e constitui o hematócrito. O valor do hematócrito depende da velocidade da centrifugação, do anticoagulante usado e da forma e do tamanho do tubo em que se realiza a medida. Para a determinação do hematócrito devem ser usadas técnicas padronizadas que permitam uma comparação entre valores obtidos em distintas condições (CARVALHO, 1999).

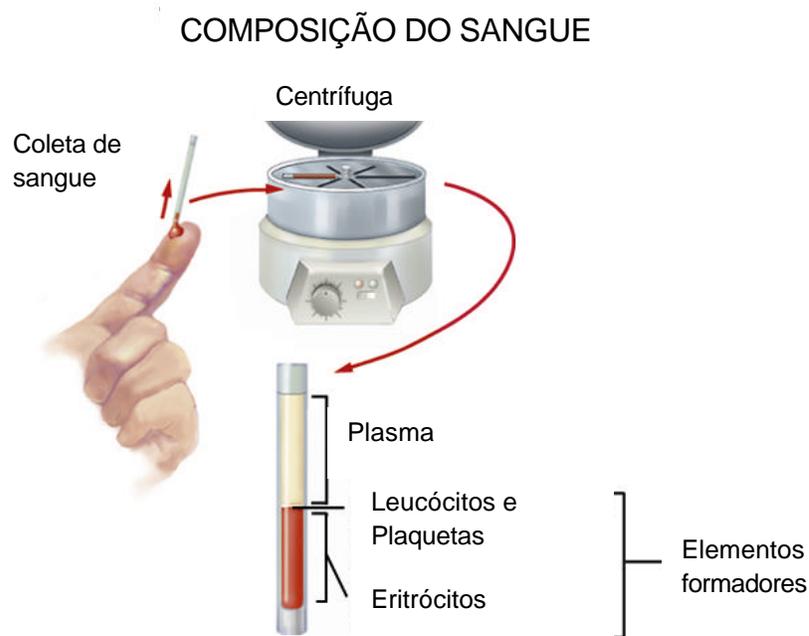


Figura 3. Hematócrito.

Fonte: Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function Second Edition, Kenneth S. Saladin, 2002.

Acompanhando o índice determinado pelo hematócrito utiliza-se o teste de velocidade da eritrossedimentação, que é determinada colocando-se sangue tornado incoagulável em pipetas especiais (pipetas de Westergren de 2,5 mm de diâmetro, graduadas em mm de 0 a 200) e medindo a distância em milímetros que os eritrócitos caem por unidade de tempo, geralmente uma hora. Quando o número de eritrócitos por unidade de volume é maior ou menor do que o normal, modifica-se a verdadeira velocidade de eritrossedimentação, a qual é maior nas anemias e menor nas policitemias. Por essa razão, quando o hematócrito não é

normal, existem tabelas de correção para averiguar a verdadeira velocidade de eritrossedimentação (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

De acordo com CINGOLANI & HOUSSAY (2004), os valores normais da eritrossedimentação são distintos no homem e na mulher, 3,7 mm na primeira hora (entre 0 e 6,5 mm) e 9,6 mm (entre 0 e 15 mm), respectivamente. A diferença é explicada pela distinta concentração de eritrócitos que apresentam. Corrigindo esses valores para um hematócrito de 47%, a eritrossedimentação para a maioria de homens e de mulheres está entre 0 e 6 mm. Em condições normais, a

-se constante.

O VCM expressa o volume médio dos eritrócitos circulantes em micrômetros cúbicos ( $\mu\text{m}^3$ ). Pode ser calculado aplicando-se a seguinte equação:

$$\text{VCM} = \frac{\text{hematócrito} \times 10}{\text{Concentração de eritrócitos}}$$

Os eritrócitos normais apresentam um VCM de  $87 \pm 5 \mu\text{m}^3$ . Chamam-se, portanto, normócitos. São micróцитos aqueles eritrócitos cujo VCM é inferior a  $82 \mu\text{m}^3$ , e macróцитos os que possuem um VCM superior a  $92 \mu\text{m}^3$ . O VCM representa somente a medida do volume médio dos eritrócitos. É imperativo, portanto, interpretar seus valores junto com uma cuidadosa inspeção citológica, já que é possível obter um VCM normal em amostras de sangue com grande quantidade de micróцитos e macróцитos.

A HCM constitui uma expressão, em unidades absolutas, do peso médio da hemoglobina contida em um eritrócito. Pode ser calculada assim:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Concentração de hemoglobina} \times 10}{\text{Concentração de eritrócitos}}$$

Os eritrócitos normais contêm  $29 \pm 2$  picogramas (pg) de hemoglobina. -nascido, porque o VCM é maior, e é menor nas anemias por deficiência de ferro.

Enquanto a HCM representa o peso médio da hemoglobina em cada eritrócito, a CHCM expressa a concentração média de hemoglobina em cada célula. Pode ser calculada aplicando-se a seguinte equação:

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Concentração de hemoglobina}}{\text{Hematócrito}}$$

O resultado expressa-se como percentagem. Os eritrócitos maduros normais contêm  $34 \pm 2\%$  de hemoglobina. O eritrócito normal contém todas as moléculas de hemoglobina que pode, o que torna quase impossível que a CHCM seja superior ao valor normal (hipercromia). Por outro lado, independentemente do seu tamanho, a célula pode possuir baixa concentração de hemoglobina, o que indica que é hipocrômica.

### 3.1.2 HEMOGLOBINA

#### 3.1.2.1 FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina (Hb) constitui o principal componente do eritrócito, e à qual este deve a sua capacidade de transportar oxigênio e dióxido de carbono. Cem mililitros de plasma que não contenham Hb, equilibrados com uma mistura gasosa  $P_{O_2} = 100$  mm Hg, transportam 0,3 mL de oxigênio dissolvido; por outro lado, 100 mL de sangue, com concentração normal de Hb, equilibrados com uma atmosfera similar, transportam 20,3 mL de oxigênio. Portanto, a Hb é responsável pelo transporte de 99,2% do oxigênio presente no sangue (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

A quantidade de pigmento presente em 1 dL de sangue recebe o nome de concentração de hemoglobina. Seu valor médio mostra diferença sexual, já que é de 15,4 g/dL (14,5 a 16,7 g/dL) no homem adulto e de 13,8 g/dL (12,2 a 15 g/dL) na mulher adulta. Em crianças a concentração varia de 11 g/dL com um ano de vida a 13 g/dL aos 10 anos e não se observa diferença sexual. Os valores do adulto são alcançados ao redor dos 20 anos de vida pós-natal (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004). De acordo com CARVALHO (1999), o déficit funcional mais importante causado pela baixa concentração de hemoglobina é o fornecimento insuficiente de oxigênio necessário ao funcionamento dos órgãos.

Durante seu desenvolvimento nos órgãos eritropoiéticos e no sangue, cada eritrócito sintetiza aproximadamente 30 pg (27 a 32 pg) de hemoglobina, valor conhecido com o nome de hemoglobina corpuscular média (HCM). A quantidade total de hemoglobina circulante, em um indivíduo adulto normal de 70 kg de peso corporal, chega a 750 g; a produção e a destruição diárias oscilam em torno de 0,5 g (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

### 3.1.2.2 ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA

Nos seres humanos, como em todos os mamíferos, a hemoglobina é uma proteína conjugada, com um peso molecular próximo a 68 kDa. Sua molécula é formada por dois componentes quimicamente distintos: uma metaloporfirina denominada heme (grupo prostético) e uma proteína denominada globina. Existem quatro grupos heme em cada molécula de hemoglobina, cada um dos quais contém um átomo de ferro, ligado por uniões covalentes aos átomos de nitrogênio de uma estrutura heterocíclica denominada protoporfirina IX. O núcleo heme responsável pela cor vermelha característica da hemoglobina (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

A globina constitui 96% da molécula de hemoglobina e, em todos os mamíferos, é composta por quatro cadeias polipeptídicas que aparecem como -idênticos  $\alpha$  e  $\beta$  (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004). De acordo com BORGES-OSÓRIO & ROBINSON (2001), na hemoglobina que predomina nos eritrócitos do ser humano adulto (HbA), duas cadeias polipeptídicas (um par idêntico) contêm 141 aminoácidos e são denominadas cadeias alfa ( $\alpha$ ). O par restante de cadeias idênticas contém 146 aminoácidos, e são denominados cadeias beta ( $\beta$ ).

No curso da vida fetal, a principal proteína respiratória dos eritrócitos é representada pela HbF (fetal), formada por duas cadeias alfa e duas gama ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), ácidos). Durante a vida embrionária aparece outra espécie, a HbE (embrionária), na qual as cadeias alfa se combinam com cadeias épsilon ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ). Um terceiro tipo da heterogeneidade da hemoglobina nos seres humanos resulta de mutações de genes que controlam a seqüência de aminoácidos nas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , o que dá origem a hemoglobinas anormais (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

A forma na qual as cadeias polipeptídicas da hemoglobina dobram-se especificamente umas sobre as outras e se combinam com os quatro grupos heme dá origem a uma molécula globular e funcional (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004), como demonstrado na Figura 4.

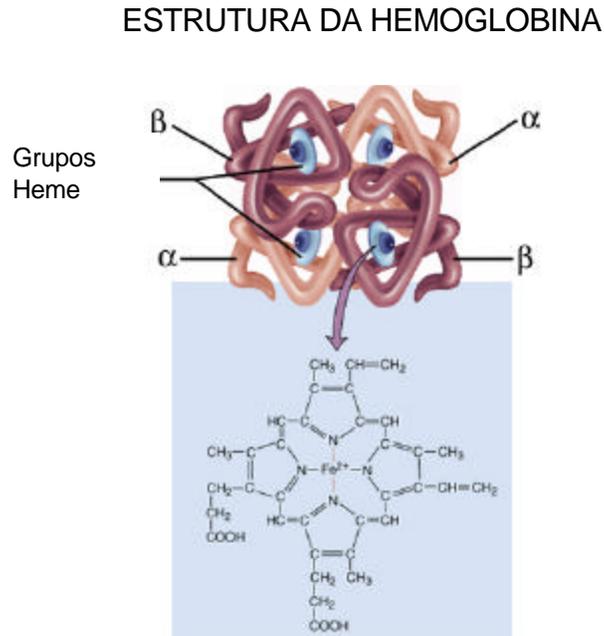


Figura 4. Molécula de hemoglobina.

Fonte: Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function Second Edition, Kenneth S. Saladin, 2002.

### 3.1.2.3 METABOLISMO DA HEMOGLOBINA

O metabolismo da hemoglobina envolve dois processos opostos, o de sua síntese e de seu catabolismo, que serão analisados separadamente.

#### 3.1.2.3.1 SÍNTESE DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina é sintetizada nos órgãos eritropoiéticos pelas células da progênie eritrocítica e acumulada continuamente, durante o período de 5 a 6 dias que dura à maturação eritrocítica humana. Os eritrócitos maduros não sintetizam Hb durante o restante de sua vida na circulação (CINGOLANI & HOUSSAY, 2004).

O grupo heme é formado a partir da incorporação de um átomo de ferro pela protoporfirina III, originada pela condensação do porfobilinógeno que é o ácido tricarboxílico, onde o acetato é transformado em succinil CoA e juntamente com a glicina dá início ao processo de formação da Hb enquanto a síntese da globina ocorre nos ribossomos dos eritroblastos, segundo -determinado (CARVALHO, 1999).

### **3.1.2.3.2 CATABOLISMO DA HEMOGLOBINA**

Segundo CINGOLANI & HOUSSAY (2004), os eritrócitos senescentes são seqüestrados e metabolizados primariamente pelas células reticuloendoteliais que revestem os sinusóides do baço, embora o fígado e a medula processo, que recebe o nome de hemólise extravascular. Quando o seqüestro extravascular de eritrócitos aumenta, como em certas anemias hemolíticas, os locais secundários de remoção eritrocítica podem adquirir grande importância no catabolismo da hemoglobina. Dos três componentes da hemoglobina (globina, ferro e protoporfirina), a globina é degradada, e os aminoácidos liberados retornam ao pool orgânico, o ferro liberado é reutilizado quase completamente, formando novos compostos que contém ferro; a molécula de protoporfirina, pelo contrário, não se conserva e é degradada enzimaticamente à bilirrubina e a monóxido de carbono, que são eliminados do corpo.

## **4 ERITROPOIETINA**

O nível da atividade eritropoética na medula óssea depende do número de precursores eritróides envolvidos na diferenciação e proliferação celular, os estágios finais da eritropoiese são dependentes principalmente da ação do hormônio glicoproteico Eritropoietina (Epo), o qual induz a proliferação e a diferenciação final das células progenitoras comprometidas da linhagem eritrocítica (CORAZZA, 1998).

Em humanos adultos, a Epo é produzida pelos rins, e a sua liberação é controlada pelo mecanismo clássico de feedback negativo, a partir da resposta da a (CAZZOLA et al, 1990).

## 5 ANEMIAS

### 5.1 CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS ANEMIAS

O critério morfológico das anemias é de natureza qualitativa, demonstrando as alterações que ocorrem na forma dos eritrócitos, porém, não indica a etiologia da patologia. Esta classificação é realizada por métodos de coloração, Leishman ou Giemsa, onde são observados a forma, o tamanho e as características tintoriais destas células correspondentes à concentração de hemoglobina, descritos na Tabela 1 (LORENZI, 2003).

Tabela 1. Classificação morfológica das anemias

QUANTO A FORMA DO ERITRÓCITO	CARACTERÍSTICAS	
	Tamanho	Tintorial
Macrofítica	Grande volume	Geralmente hiperocrômica
Microfítica	Pequeno volume	Geralmente hipocrômica
Normofítica	Volume normal	Geralmente normocrômica

Fonte: Manual de Hematologia: proepedêutica e clínica, Terezinha F. Lorenzi, 3ª edição, Editora Medsi, 2003, Rio de Janeiro.

### 5.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOPATOGÊNICA DAS ANEMIAS

Segundo CARVALHO (1999), as anemias são sempre secundárias, sempre existe uma doença básica que as produz e não se justifica tratar a anemia mas sim a sua causa. A produção deficiente, a destruição excessiva e a perda sanguínea, são os três mecanismos básicos responsáveis pelo aparecimento das anemias, exemplificados na Tabela 2, de acordo com LORENZI (2003).



## **5.2.1 ANEMIAS POR DEFICIÊNCIA DE PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS**

### **5.2.1.1 DEFICIÊNCIA DE ELEMENTOS ESSENCIAIS**

Dentre os vários elementos essenciais, o ferro, os folatos e a vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina) são os mais significativos para a manutenção da eritropoiese normal, a carência destes desencadeiam os quadros anêmicos, associados a múltiplos fatores, de maior incidência na população.

#### **5.2.1.1.1 FERRO**

##### **ANEMIA FERROPRIVA**

A anemia ferropriva ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para manter a eritropoiese e, conseqüentemente, a concentração normal de hemoglobina no sangue (MIRANDA *et al.*, 2003).

Segundo LORENZI (2003), a anemia ferropriva incide preferentemente nas mulheres em idade fértil e em crianças, sendo mais rara nos homens. O ferro é armazenado na forma de ferritina e hemossiderina. Nos homens, existem 600-1200 mg de ferro estocado, enquanto nas mulheres esta reserva é inferior, de 100-400 mg. Daí a maior incidência de anemia ferropriva no sexo feminino.

A deficiência de ferro se instala por mecanismos diversos: aumento da necessidade, excesso de perda (hemorragias), má-absorção do ferro da alimentação e dieta deficiente de ferro (LORENZI, 2003).

A maior necessidade de ferro ocorre durante os períodos de crescimento acelerado. Conseqüentemente, as crianças menores de 2 anos e os adolescentes, particularmente o sexo feminino, são os mais vulneráveis à sua ocorrência (DeMAYER *et al.*, 1989).

A deficiência de ferro está presente em todas as classes sócio-econômicas, embora seja mais freqüente entre as crianças de família com baixo poder aquisitivo. Nas cidades brasileiras estima-se que a média da freqüência de deficiência de ferro nas crianças até 3 anos de idade seja de 62% (MONTEIRO, SZARFARC & MONDINI, 2000).

A mulher pode apresentar anemia decorrente da perda sangüínea excessiva durante a menstruação (menorragia ou hipermenorréia); quanto maior a quantidade de sangue, maior a perda de glóbulos vermelhos e, ferro neles contido (COOK, FLOWERS & SKIKNE, 2003).

A anemia ferropênica pode ainda estar associada às perdas sangüíneas, em ambos os sexos, relacionadas ao trato digestivo, por gastrite, úlceras, parasitas, hemorróidas etc. O sangue perdido sai através da massa fecal, o que torna as fezes escuras; no entanto, as pessoas, em geral, não possuem o hábito de observar as próprias fezes, por isso a perda de sangue quase nunca é notada (CARVALHO, 1999).

LORENZI (2003) enfatiza perdas cutâneas associadas a d descamativas de evolução crônica que levam à perda de ferro pela pele.

#### **5.2.1.1.2 ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B<sub>12</sub> (CIANOCOBALAMINA)**

O ácido fólico e a vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina) são elementos essenciais para hemopoiese, à carência nutricional ou a má absorção destes produz uma anemia geralmente macrocítica associado a um quadro de disfunção neurológica e cognitiva (KUZMINSKI *et al.*, 1998). Freqüentemente considera-se que a hemopoiese megaloblástica encontrada nas deficiências por cobalamina e ácido fólico, estão relacionadas a metilação do desoxiuridina monofosfato (dUMP) em timidina monofosfato (dTMP) o que leva a uma redução no suprimento de timidina trifosfato (dTTP), alterando assim o pareamento das bases do DNA, além desse

fator estuda-se ainda a incorporação errônea do uracil ao DNA em indivíduos que apresentam o quadro de deficiência de ácido fólico e cianocobalamina, provocando assim o quadro anêmico por deficiência destes elementos (WICKRAMASINGHE & FIDA, 1994).

## **5.2.1.2 DEFICIÊNCIA DE ERITROBLASTOS**

### **5.2.1.2.1 APLASIA MEDULAR**

Na aplasia medular a atividade hemopoiética está reduzida, ocorre uma formação deficiente dos precursores eritroblásticos medulares a partir da célula-tronco pluripotente (stem cell), apesar da formação normal do estroma (JUNEJA, LEE & GARDNER, 1989; BACIGALUPO *et al.* 1992).

De acordo com PASQUINI (2000) as aplasias medulares englobam um grupo heterogêneo de doenças, que se caracterizam por pancitopenia associada a medula óssea com grau variado de hipoceluridade, sem ev neoplásica e de síndrome mieloproliferativa, podendo ser parciais ou seletivas e globais, as quais envolvem as três linhagens hematopoiéticas, originando-se de uma alteração adquirida ou constitucional, como demonstrado nas tabelas 3 e 4.

-231. Ribeirão Preto.

ar-se, cursando com anemia e oligocitemia, porém o número de plaquetas e leucócitos permanece normal. Esse tipo de anemia pode ser constitucional (hereditária) ou adquirida (LORENZI,2003).

A Anemia de Diamond-Blackfan é uma doença congênita caracterizada pela maturação defeituosa do progenitor eritróide, sendo geralmente diagnosticada durante o primeiro ano de vida. O principal sinal clínico é uma anemia macrocítica ou normocrômica profundamente isolada. Mais de um terço dos pacientes apresentam mal-formações congênitas, freqüentemente

envolvendo a elevação dos membros e da cabeça e nos sistemas urogenital e cardiovascular (DIANZONI, GARELLI & RAMENGUI, 2000).

A eritroblastopenia pura adquirida é secundária a uma série de causas de drogas, presença de viroses e lupus eritematoso sistêmico, leucemia linfática crônica e linfoma não-Hodgkin. Em crianças esta doença costuma ser auto-limitada, podendo ser chamada de eritroblastopenia transitória da infância (LORENZI, 2003).

## **B) HEREDITÁRIAS (CONSTITUCIONAIS)**

### **ANEMIA DE FANCONI**

Anemia de Fanconi é uma rara doença autossômica recessiva caracterizada por múltiplas anormalidades congênitas, falhas na medula óssea, suscetibilidade ao câncer (D'ANDREA & GROMPE, 1997), particularmente leucemia mieloide aguda (FAIVRE *et al*, 2000), e atrofia de glândulas endócrinas (CARVALHO, 1999). Um grande número de pacientes pode apresentar malformações congênitas mas não ser diagnosticado como Fanconi até começar apresentar falhas na medula óssea (LIU *et al*, 1994).

A replicação do DNA é surpreendentemente precisa, considerando que bilhões de pares de bases devem se replicar a cada multiplicação celular e que há grande número de mutágenos ao qual estão expostas. Um motivo primordial para é o processo de reparo do DNA, que ocorre em todas as células normais de animais superiores. Avalia-se que este mecanismo de reparo corrija 99,9% dos erros iniciais. Os defeitos nos sistemas de reparo podem levar a muitos tipos de doenças, entre as quais está Anemia de Fanconi. Acredita-se que até oito genes podem estar envolvidos, mas sua função exata no reparo do DNA ainda *et al*, 2000).

Os pacientes apresentam atraso no crescimento e anormalidades na pele (hiperpigmentação generalizada e/ou pontos acastanhados), rins, sistema gastrointestinal e malformações dos membros (frequentemente com defeitos no polegar ou antebraço). Pacientes homens possuem gônadas subdesenvolvidas e espermatogênese defeituosa (D'ANDREA & GROMPE, 1997).

### **5.2.1.3 ANEMIAS RELACIONADAS ÀS NEOPLASIAS**

De acordo com SABA (1998), a anemia é uma complicação comum das neoplasias e devido à complexidade das causas e dos mecanismos envolvidos no quadro anêmico, o termo multifatorial é freqüentemente utilizado. A anemia relacionada ao câncer pode ocorrer como um efeito direto da neoplasia, ou das substâncias produzidas pelas células tumorais, ou ainda como resultado do

Nas doenças neoplásicas há uma grande freqüência de anormalidades nas s hematopoéticas periféricas, as citopenias ou reduções no número de eritrócitos, neutrófilos e plaquetas, também são observados, como resultado de uma eritropoiese deficiente ou aumento na destruição das células hematopoiéticas (ZUCKERMAN, 1998).

A incidência de anemia em pacientes oncológicos depende do tipo de tumor (portadores de neoplasias cerebrais, raramente desenvolvem anemia, ao contrário daqueles com diagnóstico de leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, câncer de próstata e pulmão avançados), do estágio e duração da doença, assim como do esquema terapêutico de sua intensidade (NOGUEIRA-COSTA, DUARTE & SOUSA, 1999).

#### **5.2.1.4 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

A insuficiência renal crônica produz um quadro anêmico multifatorial, que envolve a depleção de ferro que ocorre durante a hemodiálise e testes sanguíneos, e a diminuição da absorção gastrointestinal deste elemento. A baixa concentração de ferro interfere na formação do pigmento hemoglobina, este quadro anêmico secundário, interfere na atuação do heme, responsável pela indução da produção de eritrócitos na medula óssea (GOODNOUGH, SKIKNE & BRUGNARA, 2000).

#### **5.2.2 ANEMIAS POR EXCESSO DE DESTRUÇÃO DE ERITRÓCITOS**

##### **5.2.2.1 CORPUSCULARES**

###### **5.2.2.1.1 DEFEITOS DE MEMBRANA**

Alterações da membrana eritrocitária, da composição enzimática e da estrutura hemoglobínica dos eritrócitos são causas de excesso de hemólise que se traduzem nos vários tipos de anemia hemolítica (LORENZI, 2003).

##### **A) ENZIMOPATIA**

A enzima glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) cataliza o primeiro passo na via da hexose monofosfato (HMP), que oxida a glicose6-fosfato em 6-fosfogluconolactona, reduzindo o NADH em NADPH. Esta via é a única fonte de NADPH nos eritrócitos e também serve para produzir as riboses necessárias para a síntese de nucleotídeos nas vias de resgate. A principal função desta via é proteger os eritrócitos do estresse oxidativo, a glutathione peroxidase (GSHPx) remove o peróxido dos eritrócitos, a glutathione reduzida (GSH) serve como substrato para esta enzima (GAETANI *et al.*, 1989), e como o NADPH é requerido para que ocorra a redução da glutathione oxidase e dos grupos sulfídricos

A hemoglobina S foi a primeira variante detectada eletroforeticamente por PAULING (1949), citado por BORGES-OSÓRIO & ROBINSON (2001). A única diferença estrutural entre HbS e HbA ocorre na posição 6 da cadeia  $\alpha$  da globina, onde o ácido glutâmico é substituído por valina:

DNA da cadeia  $\alpha$  da HbA:

GTG-CAC-CTG-ACT-CCT-**GAG**-GAG-AAG

Cadeia  $\alpha$ :

val-his-leu-tre-pro-**glu**-glu-lis-...

GTG-CAC-CTG-ACT-CCT-**GTG**-GAG-AAG

Cadeia  $\alpha$ :

val-his-leu-tre-pro-**val**-glu-lis-...

A modificação que dá origem a HbS faz com que, a baixas tensões de O<sub>2</sub>, presentes nos pequenos vasos capilares, essa hemoglobina se polimerize, formando estruturas filamentosas, os polímeros de desoxi-hemoglobina. As baixas temperaturas e a queda do pH aumentam a formação da desoxi-hemoglobina. A microscopia eletrônica pode mostrar o enrolamento desses filamentos que vão modificar a morfologia dos eritrócitos. Formam-se hemácias em foice ou falciformes (Figura 5). Isso ocorre porque a HbS libera o O<sub>2</sub> mais rapidamente do que a HbA, que também existe nas células. As hemácias em foice são mais rígidas e tendem a ficar estagnadas em órgãos em que a circulação é lenta. Com isso há anóxia relativa, que, por sua vez, facilita a falcização de novas hemácias.

-se verdadeiros trombos, que levam a enfarte do tecido adjacente. Este enfarte é seguido de fibrose e até de calcificação (LORENZI, 2003).

Algumas células permanecem irreversivelmente falciformes, após episódios repetidos de hipoxia e reoxigenação, sendo destruídas prematuramente, em crises

Podem ocorrer crises aplásticas, por exaustão da medula óssea, durante as quais há um agravamento da anemia, diminuindo a quantidade de eritroblastos e reticulócitos no sangue periférico. As células falciformes aumentam a viscosidade do sangue e impedem a circulação normal nos pequenos vasos sangüíneos. A viscosidade aumentada pela elevada concentração de hemoglobina

e a rigidez da membrana possivelmente diminuem a capacidade das células falciformes irreversíveis para atravessarem os capilares. Em longo prazo, a obstrução recorrente da circulação (crises vaso-oclusivas) acarreta dano significativo aos órgãos internos, especialmente coração, pulmões e rins (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001). O baço torna-se aumentado (esplenomegalia), mas os infartos eventualmente destroem este órgão, produzindo alguma perda de função imune. Isso contribui para as recorrentes infecções bacterianas (especialmente pneumonia) que são comumente vistas em indivíduos com anemia falciforme, e que freqüentemente causam a morte (JORDE *et al*, 2000).

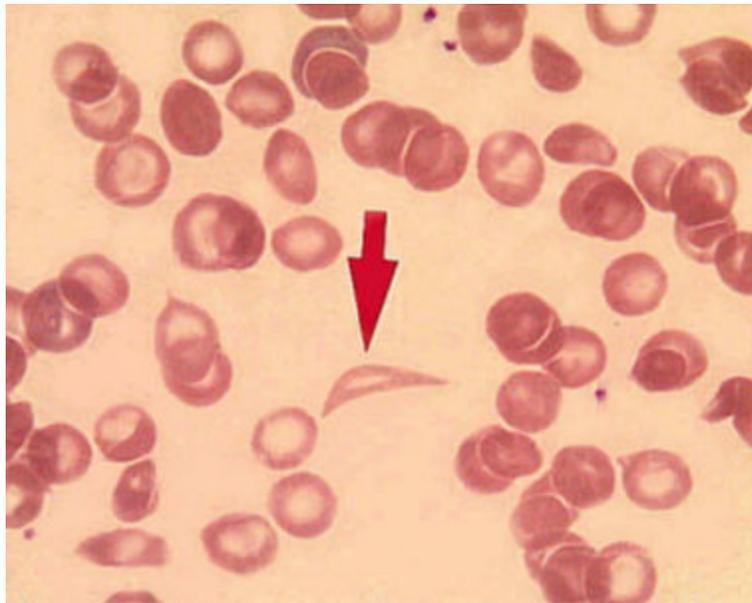


Figura 5. Célula falciforme.

Fonte: [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1223.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1223.htm)

## B2) TALASSEMIAS

As talassemias resultam de mutações que causam um defeito na síntese de uma ou mais cadeias de globina, levando a um desequilíbrio entre a produção de cadeias  $\alpha$  e a de cadeias não- $\alpha$ . Sua denominação origina-se do grego *thalassa* (=mar) e *hemos* (=sangue), visto que essas doenças são mais freqüentes nas pessoas oriundas da região do Mediterrâneo, Índia e Oriente Médio (BORGES-

OSÓRIO & ROBINSON, 2001) bem como em partes da África e sudeste da Ásia (JORDE *et al*, 2000).

Os eritrócitos em forma de alvo caracterizam as talassemias, também conhecidas como anemia de Cooley, anemia mediterrânea ou síndromes -OSÓRIO & ROBINSON, 2001).

A talassemia pode ser dividida em dois grandes grupos,  $\alpha$ -talassemia e  $\beta$ -talassemia, dependendo da cadeia de globina que está reduzida em quantidade. Quando um tipo de cadeia está em número diminuído, o outro tipo de cadeia, incapaz de participar da formação normal de um tetrâmero, tende a formar moléculas que consistem em quatro cadeias apenas do tipo em excesso (denominadas homotetrâmeros, em oposição aos heterotetrâmeros normalmente formados pelas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ ). Na  $\alpha$ -talassemia, as cadeias de  $\alpha$ -globina são deficientes, de modo que as cadeias  $\beta$  são encontradas em excesso, estas formam homotetrâmeros com capacidade muito baixa de ligação de oxigênio, produzindo hipoxemia. Na  $\beta$ -talassemia, o excesso de cadeias  $\alpha$  forma tetrâmeros que se precipitam e danificam as membranas celulares das células precursoras de eritrócitos, o que leva a uma destruição prematura destes eritrócitos e anemia (JORDE *et al*, 2000).

As membranas em ambos tipos de talassemias, apresentam rigidez, porém a instabilidade destas é um pouco diferente, na talassemia tipo  $\alpha$ , a membrana é hiperestável, enquanto na talassemia tipo  $\beta$  ela apresenta-se instável, particularmente em pacientes esplenectomizados (SCHRIER, RACHMILEWITZ, MOHANDAS, 1989; SCHRIER, 1994).

caracterizado pela ligação dos anticorpos aos eritrócitos normais, somente quando

a droga sensibilizante está presente no plasma (PACKMAN & LEDDY, 1995, PETZ & MUELLER-ECKHARDT, 1992).

## 6 CONCLUSÃO

As anemias representam um quadro clínico importante pois estão associadas a inúmeras etiologias como demonstram os estudos sobre o tema.

Entre as etiologias primárias encontram-se as carências nutricionais, que afetam grande parte da população, em particular as crianças, que necessitam de um aporte de elementos essenciais como o ferro, a cianocobalamina e o ácido fólico, para o desenvolvimento orgânico. Em indivíduos adultos a necessidade destes elementos permanece, por serem fundamentais para a produção celular. A carência de ferro, que resulta em anemia ferropriva, apresenta uma alta prevalência entre as mulheres, em função do ciclo menstrual, onde ocorre uma perda mensal de ferro, e da gestação, que aumenta a necessidade deste elemento, este quadro anêmico também é secundário em processos hemorrágicos crônicos e agudos.

Os processos anêmicos relacionados à hereditariedade vêm sendo esclarecidos por inúmeros estudos, que incluem a base genética destas enfermidades, estes processos em geral, apresentam uma grande dificuldade quanto ao tratamento. Hoje a terapia com células-tronco oferece uma perspectiva para melhoria da qualidade de vida dos portadores de alguns destes distúrbios.

Os estudos relacionados às anemias têm uma importância relevante para ampliar os conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento, elucidando os sinais químicos, a base genética e molecular deste quadro, proporcionando tratamentos mais adequados para cada tipo de anemia.

## 7 REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUERBACH, R.; HUANG, H.; LISHENG, L. Hematopoietic stem cells in the mouse embryonic yolk sac. *Stem Cells*, 1996; 14:269-280.

BACIGALUPO, A; FIGARI,O.; TONG, J.; PIAGGIO, G.; MICELI,S.; FRASSONI, F.; CACIAGLI,P.; BADOLATI,G.; MARMONT,AM. Long-term marrow culture in patients with aplastic anemia compared with marrow transplant recipients and normal controls. *Exp. Hematol*, 1992, 20:425.

BERNE, RM.; LEVY, MN. *Fisiologia*, 4º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2000. 1034p.

BEUTLER, E. G6PD deficiency. *Blood*, 1994. 84:3613-3636.

BIANCO, P.; RIMINUCCI, M.; GRONTHOS, S.; ROBEY, PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology and potential applications. *Stem cells*, 2000, 19:180-192.

BORGES-OSÓRIO, MR; ROBINSON, WM. *Genética humana* 2 º ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 459p.

CARVALHO,Wf. *Técnicas médicas de hematologia e imunohematologia*. 7º ed. , Belo Horizonte: COOPMED, 1999.

CAZZOLA, M.; GUARNONE, R.; CERANI, P.; CENTENARA, E.; ROVATI, A.; BEGUIN, Y. Red blood cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoietin level. *Blood*, 1990, 91:2139-2145.

CINGOLANI, HE.; HOUSSAY, AB.; Fisiologia Humana, 7<sup>o</sup> ed. Porto Alegre: ARTMED, 2004. 1124p.

COOK, JD.; FLOWERS, CH.; SKIKNE, BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood*, 2003. 101: (9)3359-3364.

CORAZZA, F.; BEGUIN, Y.; BERGMANN, P.; ANDRÉ, M.; FERSTER, A.; DEVALCK, C.; FONDU, P.; BUYSE, M.; SARIBAN, E. Anemia in children with câncer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood*, 1998. 92:1793-1798.

COSTANZO, LS. Fisiologia. 2<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004. 466p.

D'ANDREA, AD.; GROMPE, M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. *Blood*, 1997, 90(5): 1725-1736.

DeMAYER, E.; DALLMAN, P.; GURNEY, JM; HALLBERG, L.; SOOD, SK. & SRIKANTIA, SG. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers. Geneva, 1989. World Health Organization.

DIANZONI, I.; GARELLI, E.; RAMENGGI, U. Diamond-blackfan anaemia: an overview. *Pediatric Drugs* 2000, 2: 345-355.

EHMANN, WC. Cephalosporin-induced hemolysis: a case report and review of the literature. *Am. J Hematology*, 1992. 40:121.

ENCICLOPÉDIA MEDLINE PLUS. Disponível em:

[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1223.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1223.htm).

Acesso em: 27 de junho de 2005, 22:47:24.

FAIVRE, L.; GUARDIOLA,P.; LEWIS,C.; DOKAL, I.; EBELL,W.; ZATTERALE,A.; ALTAY,C.; POOLE,J.; STONES,D.; KWEE, ML.; WEEL-SIPMAN, M.; HAVENGA, C.; MORGAN,N.; WINTER, J.; DIGWEED,M.; SAVOLA,A.; PRONK, J.; RAVEL, T.; JANSEN,S.; JOENJE, H.; GLUCKMAN,E.; MATHEWS,CG. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood*, 2000. 96(13) 4064-4070.

GAETANI, GF; GALIANO, S; CANEPA, L; FERRARIS, AM; KIRKMAN, HN. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood*, 1989. 73:334.

GOODNOUGH, LT; SKIKNE, B; BRUGNARA, C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*, 2000. 96:823-833.

JORDE, LB.; CAREY, JC.; BAMSHAD, MJ.; WHITE, RL. *Genética humana*, 2<sup>o</sup> edição, Guanabara Koogan, 2000, 297p.

JUNEJA, HS.; LEE, S.; GARDNER, FH. Human long-term bone marrow cultures in aplastic anemia. *Int. J. Cell Cloning*, 1989, 7: 129.

JUNQUEIRA, LC.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 9<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 540p.

KUZMINSKI, AM; DEL GIACCO, EJ; ALLEN, RH; STABLER, SP; LINDENBAUM, J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*, 1998. 92: 1191-1198.

LIU, JM.; BUCHWALD, M.; WALSCH, CE.; YOUNG, NS. Fanconi anemia and novel strategies for therapy. *Blood*, 1994. 84(12): 3995-4007.

6: 36.

ODORICO, JS; KAUFMAN, DS; THOMSON, JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem cells* 2001;19:193-204.

PACKMAN, CH; LEDDY, JP. Drugs-induced immune hemolytic anemia, in Beutler F., Lichtman, M., Collar, BS., Kipps, tj. (eds). *Hematology* (ed.5). New York, NY, McGraw-Hill, 1995, p 691.

PASQUINI, R.; Transplante de medula óssea em anemias aplásticas. *Simpósio transplante de medula óssea*. 2000, 33:219-231. Ribeirão Preto.

PETZ, LD; GARRATTY, G. *Acquired immune hemolytic anemias*. New York, NY, Churchill Livingstone, 1980. p 267.

PETZ, LD.; MUELLER-ECKHARDT, C. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion*, 1992. 32:202.

PETZ, LD. Drug-induced autoimmune hemolytic anemia. *Transfus. Med. Rev.* 1995. 7:242.

SABA, HI. Anemia in cancer patients. Introduction and overviews. *Cancer Control*, 1998, 5(2):3:5.

SCHRIER, SL.; RACHMILEWITZ, E.; MOHANDAS, N. Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. *Blood*, 1989, 74:2194.

SCHRIER, SL. Thalassemia: pathophysiology of red cell changes. *Annu Rev Med*, 1994, 45:211.

SCHWARTZ, RS; BERKMAN, EM; SILBERSTEIN, LF. The autoimmune hemolytic anemias, in Hoffman, R; Benz, FJ; Shattil, SJ; Furie, B; Cohen, HJ; (eds) *Hematology, basics principles and practice*. New York, NY, Churchill Livingstone, 1991, p 422.

SILVA, MLP. Transfusão em anemia hemolítica auto-imune. *Prática Hospitalar*, 2003, 5:29.

SRIVASTAVA, SK; BEUTLER, E. Glutathione metabolism of the erythrocyte. The enzymic cleavage of glutathione-haemoglobin preparations by glutathione reductase. *Biochem Journal*, 1970. 119:353.

WICKRAMASINGHE, SN; FIDA, S. Bone marrow cells from vitamin B<sub>12</sub> and folate-deficient patients misincorporate uracil into DNA. *Blood*, 1994. 83:1656-1661.

YOSHIDA, A. Hemolytic anemia and G6PD deficiency. *Science*, 1973. 179:532.

ZUCKERMAN, KS. Hematopoietic abnormalities in patients with cancer. *Cancer Control*, 1998, 5(2): 6:11.