

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Anemia Hemolítica e a degradação da Bilirrubina

Melina Azambuja de Castro

Hematologia e Banco de Sangue 2011

Introdução

A anemia hemolítica não é tão comum, pode-se afirmar que entre, 100 mil pessoas, 4 serão afetadas.

Nas anemias hemolíticas ocorre uma destruição dos glóbulos vermelhos e encurtamento da vida média dos mesmos.

Em condições normais, os glóbulos vermelhos produzido na medula óssea tem uma vida média de 120 dias, sendo substituídos por novos na mesma proporção em que os velhos são destruídos.

Esta destruição das hemácias pode ser produzida no interior dos vasos sanguíneos pela qual circulam - hemólise intravascular, ou por outra parte do organismo- hemólise extra vascular.

A hemólise pode ter muitas causas, entre elas alterações genéticas ou adquiridas.

Na história clínica, é importante a sintomatologia de anemia associada a uma icterícia, esta muitas vezes não relatada pelo paciente.

Os sintomas de anemia estão relacionados com a intensidade da mesma, podendo ser leve, pouco sintomática e até grave.

A bilirrubina é o principal produto resultante do metabolismo da fração heme da hemoglobina. Aproximadamente cerca de 70% da bilirrubina existente no organismo provém da destruição dos eritrócitos e hemácias velhas, cerca de 15% de fontes hepáticas, e o restante é proveniente da destruição de hemácias com defeitos.

Objetivos

Objetivo Geral

O objetivo geral da pesquisa é abordar algumas causas da hemólise dos glóbulos vermelhos na anemia hemolítica.

Objetivo Específico

Descrever o produto final desta hemólise, ou seja, o metabolismo da bilirrubina.

Desenvolvimento

Anemias hemolíticas

Anemia é a diminuição da hemoglobina total funcionante na circulação. É comum ser definida como o estado clínico no qual a hemoglobina e os glóbulos vermelhos estão diminuídos.

Nas anemias hemolíticas a sintomatologia e a fisiopatologia são dependentes de hemólise isto é, do aumento da destruição dos glóbulos vermelhos e encurtamento da vida média dos mesmos. Esta diminuição, entretanto, não ocorre somente nos casos clássicos de hemólise, mas também em condições de eritropoiese ineficaz, como nas talassemias e anemias megaloblásticas.

A vida média de um eritrócito é de 110 -120 dias. A sua destruição se faz no sistema retículo-endotelial, principalmente no baço e, porém em menor proporção, na medula óssea.

Quando há hemólise aumentada, diminuem os glóbulos vermelhos na circulação e se inicia um estímulo medular mediado pela eritropoetina, que produz uma hiperplasia da série vermelha, com o objetivo de compensar a diminuição periférica. Como conseqüência, tem-se uma medula muito ativa, que pode aumentar de seis a oito vezes sua atividade normal. Quando há compensação medular, os níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos e hemoglobina permanecem normais.

A doença se expressa no organismo quando a medula óssea não puder, por alguma razão, elaborar uma quantidade suficiente de hemácias que supra o número dos glóbulos eliminados precocemente.

Classificação

Anemias hemolíticas por fatores intrínsecos dos glóbulos vermelhos. Existem diversas circunstâncias que podem provocar menor resistência dos glóbulos vermelhos e a sua origem hereditária, que dificulta o normal metabolismo dos glóbulos vermelhos, tornando-os mais frágeis, tais como o déficit de enzimas piruvato quinase ou da enzima gluco-6-fosfato desidrogenase, embora nessa última o problema apenas se manifeste de determinadas doenças infecciosas ou após a ingestão de determinados medicamentos ou alimentos. Também pode acontecer que a membrana dos glóbulos vermelhos tenha uma forma inadequada favorecendo a sua destruição prematura, como se verifica em determinadas doenças genéticas hereditárias, destacando-se a esferocitose (glóbulos

vermelhos de forma esférica) e a eliptocitose (glóbulos vermelhos em forma oval). Um processo semelhante ocorre em outras doenças genéticas que determina insuficiência na síntese da hemoglobina e provocam uma alteração na forma ou resistência dos glóbulos vermelhos, como na drepanocitose (os glóbulos vermelho em forma de foice) e na talassemia. quando se sofre

Anemias por fatores extrínsecos dos glóbulos vermelhos, mesmo quando possuem uma estrutura normal, podem ser prematuramente ou exageradamente destruídos por diferentes mecanismos. Uma das possibilidades é serem afetados por substâncias tóxicas que os deterioram (Chumbo, Arsênio, Agrotóxicos).

A anemia adquirida é provocada pela incidência de anticorpos, como ocorre na doença auto-imune, por resposta adquirida ao mecanismo de transfusão de sangue, ou em decorrência de um fracionamento automatizado das hemácias.

A anemia auto-imune incide principalmente sobre as mulheres do que entre os homens. Ela é desencadeada pela fabricação orgânica de anticorpos que se voltam contra as hemácias, eliminando-as. Esta se desenvolve velozmente.

Existem dois tipos de anemia auto-imune, as impulsionadas por graus inferiores de calor, conhecidas como anemia hemolítica de anticorpos reativos ao frio e anemia hemolítica de anticorpos reativos ao calor, quando são estimulados por temperaturas superiores. Na anemia hemolítica de anticorpos quente, o próprio sistema imune do paciente produz anticorpos antieritrocitário que reagem com maior eficácia a 37°C. Esses anticorpos são geralmente classe IgG. Os Frios reagem a 4°C são predominantes da classe IgM.

Sintomas

Os sintomas da anemia estão relacionados com a intensidade da mesma, podendo ser leve, pouco sintomática e até grave, com sintomas neurológicos como tonturas e desmaios. A variação da cor da urina para coloração escura devido a oxidação do urobilinogênio é também um relato comum, assim como a cor muito escura da urina (hemoglobinúria) quando há hemólise intravascular, a qual às vezes não é acompanhada de icterícia visível.

No exame físico deve-se observar o grau de palidez da pele e mucosa, e a intensidade da icterícia, quando presente, verificar presença de lesões cutâneas, além do quadro articular, quando febril, adenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia. O baço

aumenta moderadamente na crise. Quando muito aumentado e endurecido, sugere processo crônico, como na talassemia maior, e outra patologia como malária, linfoma. Nos casos de hemólise crônica, encontra alterações no esqueleto, como nas anemias hemolíticas congênitas.

Diagnóstico

Na investigação laboratorial, pode-se evidenciar o estado hemolítico através de exames rotineiros, em alguns casos há necessidade de exames mais especializados, principalmente quando se procura diagnosticar a causa da hemólise.

- Hemograma dará o grau de anemia, a morfologia dos eritrócitos como esferócitos, eliptócitos, estomatócitos, células em alvo, células em foice etc.
- Mielograma (biopsia da medula óssea) com hiperplasia eritrocitária.
- Dosagens bioquímicas de bilirrubinas com elevação da bilirrubina livre.
- Eletroforese de hemoglobina com alterações quantitativas das hemoglobinas A2 e F ou identificação de hemoglobinas variantes.
- Dosagens enzimáticas como da G6PD e Piruvatoquinase.
- Prova ou teste de Coombs quando positivo indica processo imune.
- Fragilidade osmótica.

Metabolismo da Bilirrubina

A formação da bilirrubina depende da biossíntese e degradação dos grupos heme, presentes principalmente nas hemácias. Os glóbulos vermelhos produzidos na medula óssea tem uma vida média de 120 dias, sendo substituídos por novos na mesma proporção em que os velhos são destruídos.

A hemoglobina é metabolizada no baço e no sistema retículo endotelial, sendo degradada em heme e globina, o anel heme é aberto, produzindo ferro livre e biliverdina, que é reduzida a bilirrubina pela enzima biliverdina reductase. Essa bilirrubina recém-formada circula no sangue ligada a albumina sérica (forma não conjugada), que é transportada até o fígado onde penetra no hepatócito por dois mecanismos distintos: difusão passiva e endocitose.

Uma vez dentro do hepatócito, a bilirrubina desliga-se da albumina e forma o complexo protéico com as chamadas proteínas Y e Z, chamadas ligandinas. Então são

transportadas para o retículo endoplasmático liso, onde se torna um substrato da enzima glicoronil transferase, dando origem a um diglicuronídeo conjugado. A bilirrubina, agora já conjugada, é transportada até a membrana celular. Na face oposta aos sinusóides e próximo aos canalículos biliares, ela é excretada diretamente, alcançando o trato intestinal, onde é metabolizada pelas bactérias da flora intestinal, formando o estercobilinogênio. A maior parte deste estercobilinogênio é excretada nas fezes, outra parte é absorvida e eventualmente re-excretada na bile. Uma pequena quantidade é excretada pelos rins, sendo designado urobilinogênio.

Em adultos, são quebrados diariamente cerca de 35g de hemoglobina, resultando na produção de 300mg de bilirrubina.

Bilirrubina não conjugada ou livre

A bilirrubina não conjugada ou indireta liga-se reversivelmente à albumina, forma pela qual é transportada no plasma. É encontrado em fluídos corpóreos de acordo com seu conteúdo de proteínas, o que explica sua maior concentração em exsudatos que em transudatos. Ressalta-se que as sulfonamidas e salicilatos competem com a bilirrubina pela ligação com a albumina. A bilirrubina não conjugada tem afinidade pelo tecido nervoso e, quando em concentrações elevadas no sangue em recém-nascidos impregna os gânglios da base causando kernicterus.

O fígado ocupa papel central no metabolismo da bilirrubina, sendo responsável por sua captação, conjugação e excreção. Em condições normais, a bilirrubina não conjugada é rapidamente captada e metabolizada pelo fígado que a prepara para ser eliminada.

A bilirrubina livre se eleva nas síndromes hemolíticas, na icterícia neonatal, na síndrome de Cligler-Najjar e na doença de Gilbert.

Bilirrubina Conjugada ou direta

A bilirrubina conjugada ou direta é polar e não absorvida pelo intestino delgado. Uma vez no íleo terminal e cólon, a bilirrubina é hidrolisada por enzimas bacterianas (betaglicuronidases) formando-se o urobilinogênio. Este é não polar e somente uma mínima parcela é absorvida no cólon. Em condições normais essa parcela é reexcretada

pelo fígado na bile (90% do total) e pelos rins (10% do total). Em situação de disfunção hepática, a reexcreção biliar de urobilinogênio pode diminuir, aumentando a parcela eliminada na urina. Em condições em que há diminuição da excreção de bilirrubina ao intestino ou diminuição da flora intestinal (uso de antibióticos, por exemplo) pode haver diminuição da produção de urobilinogênio. Ao contrário, em situações de aumento da produção da bilirrubina, pode haver aumento da síntese de urobilinogênio e de seus níveis na urina.

As fezes normais de indivíduo adulto contêm urobilinogênio e seu produto de oxidação correspondente, de cor laranja, a urobilina. A diminuição ou ausência de excreção de bilirrubina na luz intestinal provoca alterações na cor das fezes tornando-as mais claras (hipocolia fecal) ou esbranquiçadas (acolia fecal).

A bilirrubina conjugada, por ser solúvel em água, penetra mais facilmente em fluidos corpóreos e é capaz de provocar graus mais acentuados de icterícia que a bilirrubina não conjugada. A pele pode tornar-se esverdeada, nos casos de hiperbilirrubinemia conjugada, prolongada, possivelmente pelo aumento da biliverdina.

A bilirrubina Direta se eleva nas hepatites agudas e crônicas, nas reações tóxicas e das obstruções do trato biliar.

Bilirrubina Total

Compreende a soma das frações conjugadas e não-conjugada. Atualmente, nos laboratórios clínicos ocorre uma série de ajustes técnicos para que os resultados sejam mais precisos, diminuindo a ação de interferentes.

Conclusão

Ao decorrer do artigo foram descritas as formas de anemias hemolíticas que causam a destruição dos eritrócitos, descrevendo o produto final dessa hemólise.

A anemia hemolítica não é comum. Pode-se afirmar que entre, 100 mil pessoas, 4 serão afetadas.

A formação da bilirrubina depende da biossíntese e degradação dos grupos heme, presentes principalmente nas hemácias.

A bilirrubina, principalmente a indireta e direta, direciona o clínico para o provável diagnóstico, visto que o aumento da primeira ou da segunda, ou de ambas está presente em diversas enfermidades.

Referências Bibliográficas

Anemia hemolítica auto- imune. Disponível em:

http://www.hemorio.rj.br/heme/pdf/protocolos/1_06.pdf Acesso em:05Agos,2011.

Anemia Hemolítica. Disponível em: <<http://www.infoescola.com/dencas/anemia-hemolitica/print/>> Acesso em:03Agos, 2011.

Anemias hemolíticas. Disponível em:

<http://www.proead.unit.br/professor/wanessa/arquivos/texto/anemias%20Hemolitica-%20final.pdf>> Acesso em: 10Agos,2011.

Anemias hemolíticas. Disponível em:

<<http://www.mediapedia.pt/home.php?module=artigoEnc&id=152&action=letra&search=A>> Acesso em:06Agos,2011.

Anemias por alterações na vida média. Disponível

em:<<http://www.fcf.usp.br/ensino/Grduação/Disciplina/Exclusivo/Inserir/Anexos/Linkanexos/anemi%205.pdf>.> Acesso em: 04Agos, 2011.

Bilirrubinas. Disponível em <<http://www.infoescola.com/bioquimica/bilirrubina/print/>> Acesso em: 03 Ago, 2011.

Bilirrubina. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Bilirrubina> Acesso em:03Agos,2011.

CAMPBELL, Mary K. **Bioquímica.** 3ed. Porto Alegre:Artmed,2000.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. **Fundamentos de metodologia científica.** 3 ed.rev.e ampl.São Paulo: Atlas,1992.270p.

NAOUM, Flávio Augusto. **Doenças que alteram os Exames Hematológicos.** São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

VERRASTRO, Terezinha; LORENZI,Terezinha Ferreira; Neto,Silvano Neto. **Hematologia e Hemoterapia – Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia Clínica.** 1 reimpressão da 1 edição. Editora Atheneu, 2002.