

DEFORMABILIDADE E SENESCÊNCIA DO GLÓBULO VERMELHO

J. MARTINS E SILVA

Grupo Português de Trabalho sobre Filtração Eritrocitária. Cadeira de Bioquímica. Faculdade de Medicina de Lisboa.

O ciclo de vida dos eritrócitos humanos abrange três fases distintas: intramedular, extramedular activa e senescência (Fig. 1).

O primeiro período, de 5 a 7 dias, inclui as diversas etapas de proliferação e diferenciação eritroide que, iniciando-se no hemocitoblasto, dão origem ao reticulócito. Neste intervalo assiste-se à hemoglobinizacão e exclusão do núcleo, após o que o reticulócito entra em circulação, dando início ao período mais longo do ciclo eritrocitário, que decorre em cerca de 110 a 120 dias no meio sanguíneo. Por fim, tem lugar a remoção dos eritrócitos em circulação, fagocitados e degradados pelas células de sistema retículo-endotelial do baço, fígado e medula ósea, o que demora apenas minutos ou algumas horas. Em condições normais, o baço assume-se como o principal ponto de sequestração e catabolismo eritrocitário o que, em grande parte, parece ser facilitado pelas particularidades da rede microvascular esplénica, caracterizada por fendas e capilares substancialmente mais estreitos que o diâmetro médio globular (7 a 8 μ).

Embora seja ainda pouco clara a forma como os eritrócitos envelhecidos ou defeituosos são tão prontamente reconhecidos e eliminados da circulação pelo baço, admite-se que este processo seja, em parte, dependente da deformabilidade globular. Em observações anteriores sobre o número de recirculações possíveis para cada glóbulo vermelho de diferentes espécies animais, foram verificados valores muito próximos dos calculados para o homem. Tendo em conta as diferenças de débito cardíaco, vida-média eritrocitária e volémia existentes entre aquelas espécies, foi sugerido que a sobrevivência eritrocitária dependeria em parte, do desgaste físico globular, comparável ao de qualquer outro material. Esta hipótese estaria de acordo com a impossibilidade do eritrócito adulto renovar a generalidade dos seus componentes estruturais, a par da progressiva diminuição de actividade de bastantes das suas enzimas e alterações na estrutura e propriedades da membrana e hemoglobina, à medida que o glóbulo vermelho envelhece. Por estas observações e tendo em conta os estudos de vida-média eritrocitária em diversos estados patológicos, sangue de reserva e eritrócitos alterados *in vitro*, poderá admitir-se que a deformabilidade eritrocitária seja o factor isolado que mais influência exerce na duração da vida-média globular. De facto, a passagem dos eritrócitos através da microcirculação, particularmente a esplénica, torna-se viável enquanto a superfície globular for excedentária em relação ao volume, possibilitando a adaptação da forma eritrocitária às limitações dinâmicas do trajec-to microvascular (Fig. 2).

A deformabilidade eritrocitária, que consiste na capacidade do glóbulo vermelho variar de forma, depende não só de causas exógenas como também de causas endógenas.

As causas exógenas podem ser factores geométricos (p. ex. a morfologia vascular), propriedades inerentes à constituição do sangue com reflexo na viscosidade sanguínea ou substâncias estranhas em circulação com acção globular. As causas endógenas referem-se a qualidades intrínsecas ao eritrócito, determinadas pelas propriedades viscoelásticas da membrana, viscosidade do conteúdo e geometria globulares. Por sua vez, as propriedades mecânicas dos componentes lipídicos da membrana e, em especial, as do citoesqueleto de espectrina-actina, são sensíveis ao efeito do ATP e Ca^{2+} intraglobulares (Fig. 3).

Resumindo, a flexibilidade eritrocitária é determinada por qualidades intrínsecas do glóbulo e por factores ou forças exteriores que se exercem à sua superfície. Em consequência, não é de estranhar que a deformabilidade eritrocitária esteja alterada em numerosas situações patológicas, distribuídas por dois grupos, um de doenças hematológicas e outro de estados não-hematológicos (agudos ou crónicos).

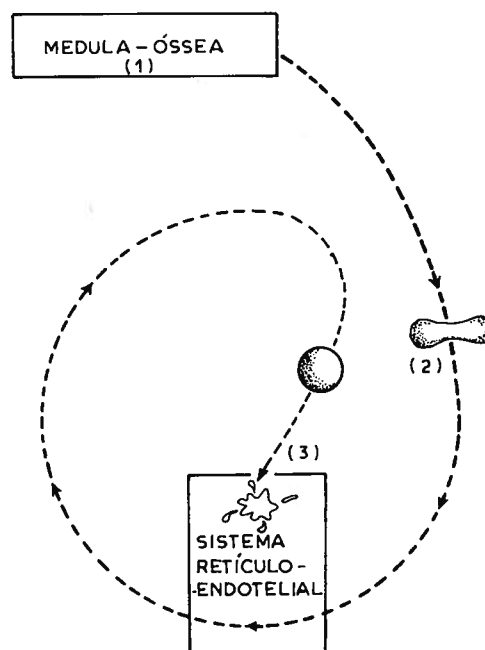


Figura 1: Representação das 3 etapas do ciclo eritrocitário: (1) Diferenciação, proliferação e maturação intra-medular dos precursores eritrocitários; (2) fase dos eritrócitos maduros, com a forma de disco biconcavo; (3) senescência, em que os eritrócitos sem flexibilidade adequada à passagem dos microvasos são removidos da circulação e destruídos pelas células do sistema retículo-endotelial.

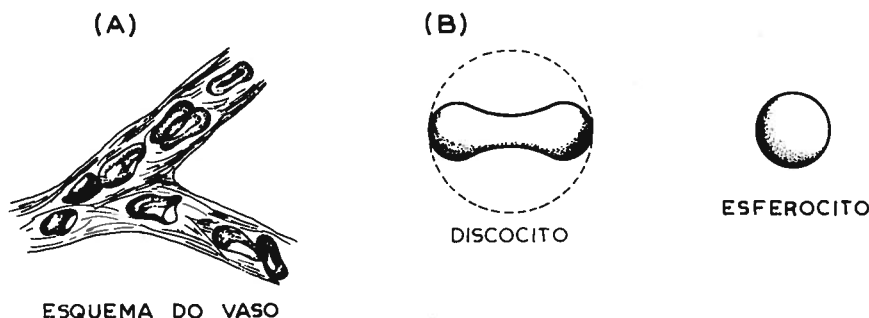


Figura 2: Os eritrócitos, ao atravessarem microvasos com diâmetro inferior aos globulares, adaptam a sua conformação discoide à geometria daquelas passagens (A). Embora essas formas possam ser diversas (p. ex. em gota, ângulo, etc.) o eritrócito conserva o aspecto em disco bicôncavo (a tracejado indica-se o aspecto de topo de cada glóbulo) que reflecte esse excesso de superfície relativamente ao seu volume ($140 \mu^2/90 \mu^3$). Uma esfera com idêntico volume não teria mais que $97 \mu^2$ de superfície; em consequência, a deformação desse esferócito apenas seria possível de dois modos: ou por aumento simultâneo da superfície ou por desenvolvimento de forte tensão superficial. Ambas as hipóteses são improváveis no caso do eritrócito, que pode adquirir uma multiplicidade de formas sem que a tensão da membrana aumente ou seja alterada a relação superfície/volume. Assim, o glóbulo vermelho, quando adquire uma conformação esferóide, perde a flexibilidade que lhe possibilitaria a passagem através dos espaços vasculares mais estreitos, acabando por ser removido da circulação.

O mecanismo que conduz ao aumento da rigidez eritrocitária nas doenças não-hematológicas é ainda objecto de larga incerteza. Todavia, parece reunir largo consenso a hipótese de que os eritrócitos perdem a sua flexibilidade por acção da factores exógenos anormais, subjacentes a situações agudas (como o enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral, complicações pós-cirúrgicas) ou crónicas (tais como a vasculopatia arterial periférica, diabetes mellitus, doença coronária, tabagismo, utilização de anticonceptivos orais). São também discutíveis as consequências desse aumento de rigidez na duração da vida eritrocitária. No entanto, não parece haver dúvidas quanto às limitações impostas pela rigidez eritrocitária na microcirculação, com destaque para a hipóxia nos territórios lesados (Fig. 4).

Pelo contrário, as alterações da deformabilidade eritrocitária observadas em determinadas doenças hematológicas

resultariam de anomalias intrínsecas ao eritrócito, conducentes a senescência globular precoce. Numa tentativa de classificação, que se admite ainda incompleta, poder-se-á afirmar que a destruição anormal dos glóbulos vermelhos resulta de 4 causas principais: a) anomalias físicas da membrana eritrocitária (p. ex. na esferocitose hereditária); b) presença de hemoglobinas anormais (p. ex. talassémias, drepanocitose); c) efeitos enzimáticos do metabolismo da glicose (p. ex. deficiência da desidrogenase da glicose 6-fosfato ou piruvato-quinase); d) fenómenos imunológicos (p. ex. incompatibilidade Rh).

Em qualquer das situações, a passagem pelo baço representaria um teste de resistência mecânica, imposta a eritrócitos menos deformáveis e que, por consequência, podem ser aí sequestrados e destruídos antes do tempo.

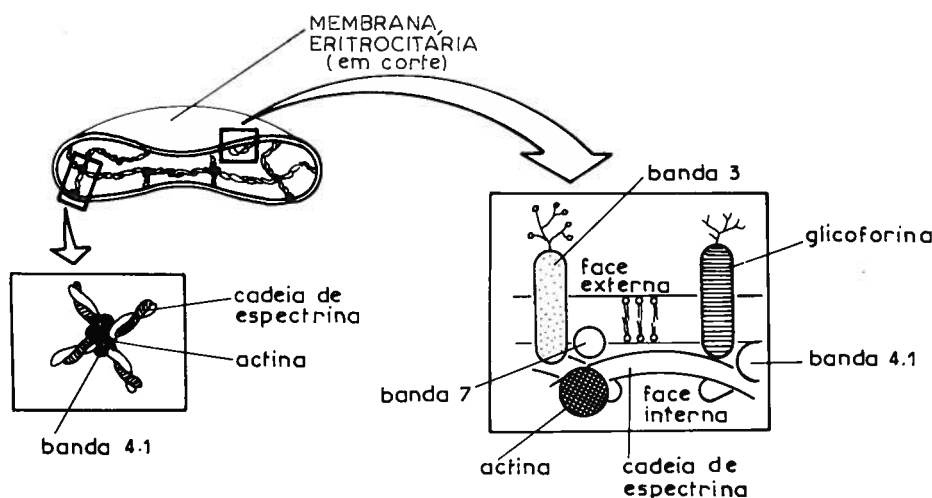


Figura 3: Representação esquemática muito simplificada da estrutura da membrana eritrocitária, evidenciando (A) a dupla camada lipídica, parcialmente revestida ou atravessada por diversas proteínas, estruturais (p. ex. glicoforina, banda 3) ou enzimáticas. A principal proteína estrutural da membrana globular (a espectrina) parece dispor-se numa camada ou rede muito densa de unidades, em interrelação com as proteínas transmembrana ou outras proteínas da face citoplásmica, como a actina (B). A espectrina é uma molécula com cerca de 460 000 daltons de peso molecular, composta por duas cadeias polipeptídicas relativamente semelhantes entre si; cada molécula (dímero), pode formar complexos de elevado peso molecular com a actina e, eventualmente, com a banda 4.1. ou, em alternativa, existir como dímeros ou tetrameros isolados. As variações no arranjo das proteínas do citoesqueleto globular, com destaque para a espectrina e actina, repercutem-se de imediato na deformabilidade eritrocitária.

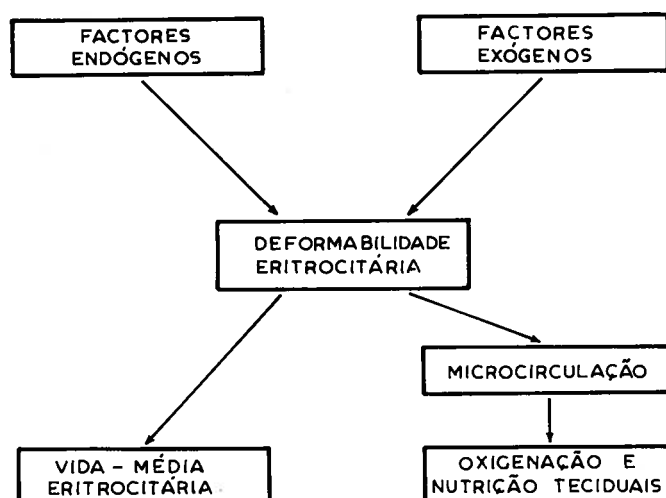


Figura 4: Interrelação das causas e efeitos das anomalias da deformabilidade eritrocitária.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a colaboração do Técnico deste Serviço, Sr. Chim W. San, na elaboração dos esquemas apresentados.

Trabalho realizado no âmbito do projecto subsidiado pelo INIC, (Mbl2).

BIBLIOGRAFIA

- PRANKERD, T. A. J.: The spleen and anaemia. *Brit. Med. J.* 1963; 2:617.
- WEED, R. I.: The importance of erythrocyte deformability. *Amer J. Med.* 1970; 49:147.
- VALERI, C. R.: Drugs, hormones and the red cell, in «The Red Blood Cell», vol. II (2.º ed.), Douglas Mac N Surgenor (ed.), Acad. Press, New York, 1975; p. 1303.

BERLIN, N.I. e BERK, P. D.: The biological life of the red cell, in «The Red Blood Cell», vol. II (2.ª ed.), Douglas Mac N. Surgeon (ed.), Acad. Press. New York, 1975; p. 957.

MOHANDAS, N., CLARK, M. R., JACOBS, M. S. e SHOHET, S. B.: Analysis of factors regulating erythrocyte deformability. *J. Clin. Invest.* 1980; 66:563.

MEISELMAN, H. J.: Morphological determinants of red cell deformability. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 1981; 41 (supl. 156):27.

Pedido de separatas: J. Martins e Silva
Cadeira de Bioquímica
Faculdade de Medicina de Lisboa
Lisboa - Portugal