

Volume

13

VALTER T. MOTTA

Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações

Aspectos Bioquímicos da Hematologia

ASPECTOS BIOQUÍMICOS DA HEMATOLOGIA

As células sanguíneas diferem em suas funções biológicas e em suas características metabólicas. Os *leucócitos* contém núcleo, mitocôndria, ribosomos e lisossomos. Consequentemente, eles podem sintetizar proteínas e lipídios e suas necessidades energéticas são supridas pelo ciclo do ácido cítrico (Ciclo de Krebs).

Os *eritrócitos* não possuem núcleo, mitocôndria ou ribossomos, sendo assim, incapazes de realizar biossínteses. A produção de energia nessas células dependem da glicólise anaeróbica. O ciclo de Rapoport-Luebering (específico dos mamíferos) regula a afinidade do oxigênio pela hemoglobina. As consequências clínicas de anormalidades da estrutura, função e metabolismo dos eritrócitos são bastante variadas.

Anormalidades geneticamente determinadas, resultam em enfermidades importantes, entre as quais, aquelas que afetam as proteínas estruturais da membrana eritrocitária; as que afetam a estrutura, a função ou estabilidade da hemoglobina; e aquelas que afetam importantes enzimas dos eritrócitos. Deficiências de vitamina B₁₂, ácido fólico ou ferro impedem a medula óssea de formar eritrócitos e, assim, causam anemias.

ANEMIAS

Anemia é a diminuição do teor de hemoglobina total (Hb) funcionante no sangue abaixo das necessidades fisiológicas determinadas pela demanda de oxigênio tecidual. É também definida como o estado clínico no qual a hemoglobina e/ou eritrócitos estão reduzidos. Considera-se um paciente anêmico quando a hemoglobina for menor que 11 g/dL *em mulheres adultas e crianças* e abaixo de 12 g/dL, *em homens adultos*.

A avaliação laboratorial inicial baseia-se nos seguintes exames:

- Determinação da hemoglobina e hematócrito.
- Contagem de reticulócitos.
- Volume corpuscular médio (VCM).
- Contagem de plaquetas.
- Exame do esfregaço de sangue periférico.

Muitas classificações foram propostas para a anemia. Algumas classificam as anemias com base na patologia e na etiologia, enquanto outras, nos tipos laboratoriais. Emprega-se aqui uma classificação simples e objetiva que permite o estudo da maioria das anemias.

Anemias associadas com produção deficiente de hemácias:

- *Anemia ferropênica*, a deficiência de ferro é acompanhada por redução da hemoglobina o que leva à sintomatologia anêmica em virtude da falta de oxigenação nos tecidos.
- *Anemia aplástica* é uma alteração adquirida das células-tronco medulares, mostrando-se associada com anemia, leucopenia e trombocitopenia.
- *Síndromes talassêmicas* são um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários, caracterizados pela diminuição da produção das cadeias α ou β da molécula de hemoglobina.
- *Síndromes mielodisplásicas e anemia sideroblástica (refratária).*

- *Anemia megalobástica* constitui um grupo de distúrbios que apresentam glóbulos vermelhos de tamanho aumentado (anemias macrocíticas), que têm como causa anomalias na síntese de DNA da célula; quase todos os casos devem-se:
 - *Deficiência de ácido fólico* pela diminuição da ingestão como no alcoolismo, má absorção, alimentação parenteral e aumento do consumo como em anemias hemolíticas, gestação (anemia macrocítica da gravidez).
 - *Deficiência de vitamina B₁₂*: anemia perniciosa (doença auto-imune, com destruição imune das células parietais da mucosa gástrica que resulta na baixa produção de ácido clorídrico e fator intrínseco necessário para a absorção da vitamina B₁₂), gastrectomia, insuficiência pancreática, proliferação bacteriana no sistema digestivo, ressecção ileal, doença celíaca, parasitoses intestinais, síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome de Imerslund-Grasbeck; Os valores de VCM são > 100 fL.
- *Anemia da insuficiência renal crônica* é atribuída primariamente à diminuição na produção endógena de eritropoetina.
- *Anemia das doenças crônicas* (é a anemia mais comum depois da ferropênica) se desenvolve no curso das doenças inflamatórias do sistema digestivo de longa evolução, neoplasias, collagenoses e doenças reumáticas ou infecções (endocardites, meningites, abcessos abdominais, empiemas, pneumonias de lenta resolução, doença cavitária pulmonar, abcessos pulmonares, bronquiectasias infectadas, pielonefrite crônica, osteomielite, febre tifóide, brucelose, lepra lepromatosa, granulomas disseminados, AIDS, infecções oportunistas em estados de imunodeficiência).
- *Anemia induzida por drogas antineoplásicas*. Interferem na síntese de DNA: citarabine, fluoracil, mercaptopurina, tioguanina e azatioprina que levam a alterações do tipo megaloblástico, por induzir uma diseritropoiese medular. Ou-

tras drogas, como os agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalan) e a hidroxiuréia, que atuam na replicação do DNA, também podem alterar morfológicamente o eritrócito.

Anemias associadas por perda ou aumento da destruição das hemácias:

- *Anemia aguda pós-hemorrágica*, por perda de sangue pelo sistema digestório (principalmente em homens) ou em um espaço tecidual ou numa cavidade do corpo, cujas principais manifestações são as devidas à hipovolemia.
- *Anemia crônica pós-hemorrágica*, por perdas pequenas e continuadas de sangue por longos períodos, em geral, sem manifestações clínicas ou hematológicas que caracterizam a anemia pós-hemorrágica.
- *Anemias hemolíticas hereditárias*:
 - Hemoglobinopatias incluem anemia falciforme (HbSS) e outras síndromes falcêmicas.
 - Alterações hereditárias das proteínas das membranas das hemácias resultam em alterações das membranas que podem precipitar uma hemólise extravascular como no caso da *esferocitose hereditária*.
 - Enzimopatias, cuja forma mais comum é a deficiência de *glicose 6-fosfato desidrogenase*. Outras enzimas também podem estar deficientes: *piruvato quinase*, *pirimidino 5-nucleotidase* e *glicose fosfato isomerase*.
- *Anemias hemolíticas adquiridas*:
 - Anemia hemolítica auto-imune causada por anticorpos contra as hemácias.
 - Anemia hemolítica induzida por drogas.
 - Anemia hemolítica microangiopática. Síndrome de hemólise por traumatismos intravasculares, causada pela deposição de mo-

nômeros de fibrina na luz dos vasos de pequeno calibre.

- Anemia hemolítica traumática refere-se à hemólise intravascular, geralmente associada à disfunção de prótese da válvula aórtica.
- Anemia paroxística noturna é um raro defeito adquirido da membrana do eritrócito. Origina-se nas células-tronco da medula óssea, caracterizada por episódios de hemólise intravascular; a hemólise acentua-se nas horas de sono. O paciente apresenta hemoglobinúria ao despertar.

ERITROCITOSES

As eritrocitoses decorrem do aumento real da massa eritrocitária circulante, da diminuição do volume plasmático (pseudo-eritrocitose), ou da combinação dos dois mecanismos. As cifras do eritrograma estão aumentadas.

POLICITEMIA VERA

É uma síndrome mieloproliferativa crônica. Constitui uma doença neoplásica de uma célula-tronco da medula óssea que afeta primariamente a série eritróide. O aumento na produção de eritrócitos é autônomo, isto é, não há nenhum estímulo secundário, com hipóxia ou níveis elevados de eritropoetina para estimular a formação de hemácias. A apresentação clínica típica é a de um paciente com hematocrito elevado acima de 54% em homens ou de mais de 50% para as mulheres.

As manifestações clínicas da policitemia vera são:

Hiperviscosidade e/ou hipovolemia. Pode resultar em diminuição do fluxo sanguíneo cerebral com zumbidos, tonteiras, acidente vascular cerebral (raramente), insuficiência cardíaca congestiva e trombose.

Disfunção plaquetária. Que pode promover trombose devida a trombocitose, alteração intrínseca das plaquetas (tempo de sangramento prolongado, ausência de agregação à adrenalina, metabolismo anormal das prostaglandinas) e hemorragias.

Aumento na renovação celular. Que implica em gota (devido à hiperuricemias), prurido (pela maior produção de histamina pelos basófilos).

Bibliografia consultada

- CHARACHE, S. Treatment of sickle cell anemia. *Annu. Ver. Med.*, 32:195-206, 1981.
- DACIE, J. V., LEWIS, S. M. *Practical haematology*. London : Churchill Livingstone, 1995. 608 p.
- FAILACE, Renato. *Hemograma: manual de interpretação*. 3 ed., Porto Alegre : Artes Médicas, 1995, 198 p.
- HAM, E. V., CASTLE, W. B. Relation of increased hypotonic fragility and of erythrostasis to the mechanisms of hemolysis in certain anemias. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 55:127-35, 1940.
- LORENZI, T. F. *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. Rio de Janeiro : MEDSI, 1999. 641 p.
- MASON, V. R. Sicckle cell anemia. *JAMA*, 1318-20, 1922.
- VERRASTRO, Therezinha. *Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo, Atheneu, 1996. 303 p.

FERRO SÉRICO

O ferro é um componente essencial presente principalmente no complexo porfirínico e nas proteínas de armazenamento de ferro, ferritina e hemossiderina. Faz parte da hemoglobina, da mioglobina e de algumas enzimas, e participa em vários processos vitais que vão desde os mecanismos oxidativos celulares até o transporte de oxigênio no organismo. O heme presente na hemoglobina, mioglobina e citocromos, é formado pela inserção do ferro na protoporfirina.

INGESTÃO E ABSORÇÃO DO FERRO

O adulto possui aproximadamente 4 g de ferro no organismo. O balanço do ferro é regulado por alterações na absorção intestinal.

Normalmente, 5-10% do ferro da dieta é absorvido no duodeno por processo de transporte ativo. A velocidade de absorção é controlada por vários fatores fisiológicos:

Estoques de ferro no corpo. A absorção aumenta na deficiência de ferro e diminui quando existe excesso.

Velocidade da eritropoiese. Com o aumento na eritropoiese, a absorção eleva, mesmo quando os estoques de ferro estão adequados ou sobrecarregados.

Outros fatores. A velocidade de absorção é também influenciada pelo conteúdo da dieta e pela natureza das secreções gastrointestinais:

- **Conteúdo da dieta.** Substâncias que formam complexos solúveis com o ferro (ex.: ácido ascórbico) facilitam a absorção. As que formam complexos insolúveis (ex.: fitato) inibem a absorção.
- **Estado químico do ferro.** O ferro para ser absorvido necessita ser liberado durante a digestão. Isto depende, em parte, da produção ácida do estômago; o Fe^{2+} é mais rapidamente absorvido que o Fe^{3+} e a presença de H^+ ajuda a manter a forma ferrosa. O ferro no heme (na carne e derivados) pode ser absorvido na molécula intacta.

Pouco ferro é perdido no corpo (células do sistema digestório, pele e urina). O ferro excretado pelas mulheres (1,3 mg/d) é em média maior que nos homens (0,9 mg/d) devido a perda menstrual. Durante a gravidez e a lactação, as demandas adicionais de até 4 mg/d são retiradas do armazenamento do ferro materno. A ingestão recomendada para homens é 10 mg/d e para mulheres 18 mg/d. A fonte dietética mais rica em ferro são as vísceras de animais (ex.: fígado, rins, coração e baço). A homeostase do ferro é mantida pelo controle da absorção conduzida pelas células epiteliais do duodeno e jejuno.

Adultos normais contêm 3 a 5 g de ferro que estão distribuídos conforme a tabela 13.1 onde a ferritina e a hemossiderina são proteínas armazenadoras de ferro, no fígado, medula óssea e músculos. O ferro é prontamente mobilizado quando necessário, principalmente aquele ligado à ferritina, enquanto a transferrina está relacionada com o seu transporte. A concentração plasmática de ferro corresponde a 0,1% do ferro total.

Tabela 13.1. Distribuição aproximada de ferro no homem adulto normal

Composto	Conteúdo de ferro (mg)	Percentagem
Hemoglobina	2.800	68,3
Mioglobina	135	3,30
Ferritina	520	12,7
Hemossiderina	480	11,7
Transferrina	7	0,17
Ferro enzimático	8	0,19
Orgânico remanescente	150	3,65
Total	4.100	100

O ferro no organismo se apresenta sob duas formas: ferrosa (Fe^{2+}) e férrica (Fe^{3+}). A forma ferrosa é encontrada na hemoglobina, enquanto a férrica está armazenada na ferritina e hemossiderina, além de estar combinada com a transferrina, a principal proteína transportadora de ferro no plasma. O ferro é absorvido no duodeno na forma

divalente. Após absorção, o ferro é oxidado e pode ser armazenado pela ferritina nas células da mucosa intestinal ou captado pela transferrina e distribuído para outras células.

A *transferrina* entrega o Fe³⁺ a vários tecidos para a formação de citocromos, hemo-globina e mioglobina. O ferro não utilizado é armazenado na ferritina e hemossiderina no sistema retículo-endotelial. O excesso é excretado na urina, fezes e suor.

Normalmente, a transferrina circulante está saturada em cerca de 30% com Fe³⁺. A transferrina é avaliada indiretamente pela determinação da capacidade total de ligação de ferro (TIBC).

As determinações do *ferro sérico* (o Fe³⁺ ligado à transferrina sérica), da *capacidade plasmática total de ligação do ferro (TIBC)* e da *ferritina* são necessárias no estabelecimento do diagnóstico de distúrbios no metabolismo do ferro. O *RDW* (Red Cell Distribution Width) é um coeficiente de variação do volume eritrocitário médio de grande utilidade no diagnóstico diferencial de algumas anemias, como, por exemplo, anemia ferropênica e β-talassemia.

As reservas de ferro no organismo devem permanecer dentro de limites estreitos, pois se por um lado sua queda provoca diminuição da imunidade celular-humoral com o consequente aumento da incidência da gravidez das infecções, por outro, o seu aumento produz os mesmos efeitos, por outros mecanismos.

DIMINUIÇÃO DO FERRO SÉRICO

A deficiência de ferro é uma das mais prevalentes desordens no homem. É encontrada particularmente em crianças, mulheres jovens e pessoas idosas, apesar de poder ocorrer em indivíduos de todas as idades e condições sociais. O ferro sérico reflete principalmente a quantidade de ferro ligado à transferrina.

A redução dos níveis de ferro são provocadas pela deficiência de ferro total no organismo, pela perda aumentada de ferro ou ainda, pela elevação na demanda de ferro dos estoques do corpo (por exemplo, gravidez). Os processos mais comuns de diminuição do ferro são:

Anemia por deficiência de ferro (ferropênicas). Encontram-se: *ferritina sérica* (<12 µg/L), *ferro sérico* (<60 µg/dL), *capacidade plasmática total de ligação do ferro* (>360 µg/dL) e *RDW* (>14,5%); quando bem desenvolvida, a deficiência de ferro é caracterizada por uma anemia microcítica e hipocrônica. São causadas por:

- *Falta de ingestão:* dietas pobres em ferro.
- *Falta de absorção:* gastrectomias, má-absorção intestinal, trânsito acelerado, distúrbios digestivos (vômitos da gravidez, neoplasias etc), acloridrias e pica.
- *Perdas sanguíneas:* digestivas (úlcera gástrica e/ou duodenal, tumores malignos— principalmente do estômago e cólon— varizes esofagianas, hérnia hiatal, polipose intestinal, retocolite ulcerativa, anomalia vascular, parasitose intestinal, diverticulose; *uterina* –fibroma, tumores malignos de útero ou do colo, menorragias, metrorragias, retenção placentária e uso de anovulatórios; *outras:* sangramentos nasais crônicos, hematúria crônica, hemodiálise, doação de sangue, perdas sanguíneas repetidas.

Inflamação aguda. Infecção respiratória e abcessos.

Inflamações crônicas ou doenças malignas.

Infarto do miocárdio.

Tratamento de anemia perniciosa. No início da resposta ao tratamento com vitamina B₁₂.

Hemorragia aguda ou recente doação de sangue.

Ciclo menstrual. No período pré-menstrual o ferro eleva de 10-30%. Na menstruação o ferro diminui 10-30% dos valores de referência.

AUMENTO DO FERRO SÉRICO

Hemocromatose primária. É um distúrbio metabólico hereditário na regulação da absorção de ferro, resultando em absorção contínua de ferro do trato gastrointestinal. A hemocromatose hereditária é o tipo mais comum de doença por sobrecarga primária de ferro, podendo apresentar-se sob a forma de coloração bronzeada da pele, diabetes, cardiomiopatia e cirrose, sendo diagnosticada na meia-idade. Na hemocromatose há um depósito contínuo e progressivo de ferro nas células do fígado, pâncreas, coração e outros órgãos, o que leva, em última instância, a insuficiência destes órgãos. Se não tratado, o acúmulo de ferro nesses órgãos leva a cirrose, diabetes e insuficiência cardíaca, diminuindo a expectativa de vida destes pacientes.

Hemossiderose.

Envenenamento agudo pelo ferro. Principalmente em crianças.

Ingestão de ferro como medicação ou administração parenteral.

Hepatite aguda. Redução dos estoques de ferro no fígado.

Anemia hemolítica. Destrução anormal de hemácias:

- *Hemólise intravascular* pode apresentar-se com febre, calafrios, taquicardia e dor lombar.
- *Hemólise extravascular* caracteriza-se pela destruição de hemácias no sistema reticuleno-dotelial, particularmente no baço.

Envenenamento pelo chumbo. Redução na utilização de ferro.

DETERMINAÇÃO DO FERRO SÉRICO

Paciente. Não é exigido cuidados especiais.

Amostra. Soro ou plasma heparinizado isentos de hemólise e turvação. A colheita de sangue deve ser realizada com o mínimo de estase para permitir o livre fluxo de sangue. É aconselhável obter a

amostra no início da manhã e em jejum, pois o teor de ferro pode diminuir em até 30% no decorrer do dia. Separar o soro ou o plasma no máximo até uma hora após a coleta. O ferro sérico é estável no soro ou plasma, por uma semana em refrigerador ou até um mês, quando congelado.

Interferências. Resultados falsamente elevados: ingestão de vitamina B₁₂ nas 48 h anteriores ao teste.

Métodos. Muitos métodos propostos envolvem a separação do ferro das proteínas transportadoras (principalmente a transferrina).

Colorimetria. Após separação o Fe³⁺ é reduzido a Fe²⁺ por adição de hidrazina, ácido ascórbico, ácido tioglicólico ou hidroxilamina. A quantificação do ferro é completada pela adição de um agente complexante, com formação de um cromogênio passível de análise espectrofotométrica. Os agentes complexantes mais comumente usados são a batofenantrolina, a ferrozine, ferene e a triptidiltiazina (TPTZ).

Coulometria. Os métodos coulométricos para determinação do ferro estão baseados no desenvolvimento de um potencial eletroquímico na interface de uma solução salina (soro) e um eletrodo. Em geral, estes métodos se correlacionam bem com os métodos cromogênicos e necessitam de pequenas amostras para a análise.

Absorção atômica. O ferro é concentrado por quelação com batofenantrolina e é extraído pelo metilisobutil cetona (MIBK). O extrato é examinado por absorção atômica em 248,3 nm.

Valores de referência para o ferro sérico (mg/dL)	
Homens	70 a 180
Mulheres	60 a 180
Recém-nascidos	95 a 225

CAPACIDADE PLASMÁTICA TOTAL DE LIGAÇÃO DO FERRO (TIBC)

Como normalmente só um terço dos sítios ligadores de ferro da transferrina estão ocupados pelo

Fe^{2+} , a transferrina sérica tem considerável reserva de capacidade de ligação de ferro. Isto é denominado, *capacidade de ligação de ferro insaturada* (UIBC).

A TIBC é uma medida da concentração máxima de ferro que as proteínas séricas, principalmente a transferrina, podem ligar quando seus sítios ligadores de ferro estão completamente saturados. A TIBC sérica varia nas desordens do metabolismo do ferro. Está muitas vezes aumentada na deficiência de ferro e reduzida nas desordens inflamatórias crônicas ou doenças malignas e, também, na hemocromatose.

A UIBC e TIBC são determinadas pela adição de Fe^{3+} para saturar os sítios de ligação na transferrina. Outro parâmetro que se relaciona com as reservas de ferro é a *porcentagem de saturação da transferrina*:

$$\text{Saturação da transferrina (\%)} = \frac{100 \times \text{Ferro}}{\text{TIBC}}$$

Este coeficiente é o melhor índice de armazenamento do ferro sérico sozinho e é útil na diferenciação das causas comuns de anemia, já que o TIBC normalmente aumenta em resposta ao decréscimo de ferro sérico, enquanto que ele é usualmente normal nos distúrbios inflamatórios crônicos. Quanto maior a saturação da transferrina e menor a TIBC, maiores serão as reservas de ferro.

Os achados laboratoriais clássicos na anemia por deficiência de ferro são ferritina reduzida, ferro sérico diminuído, baixa saturação da transferrina, com aumento na TIBC.

- *Valores de referência:* 300 a 360 $\mu\text{g/dL}$.

FERRITINA SÉRICA

O teor de ferritina está diretamente relacionado com as reservas de ferro no sistema retículo-histocitário, de tal modo que sua determinação serve para diagnosticar e controlar as deficiências e sobrecargas de ferro.

Tabela 13.1. Ferro sérico e TIBC em várias condições

	<i>Ferro sérico-</i>	<i>TIBC</i>
Deficiência de ferro	↓	
Infecções crônicas	↓	↓
Malignidades	↓	↓
Menstruações	↓	↓
Envenenamento por Fe	↑	↓
Anemia hemolítica	Variável	Variável
Hemocromatose	↑	N, ↓
Infarto do miocárdio	↓	N
Gravidez tardia	↓	↑
Anticoncepcionais orais	N, ↑	↑
Hepatite por vírus	↑	↑
Nefrose	↓	↓
Kwashiorkor	↓	↓
Talassemia	↑	↓

↓ = diminuição; ↑ = aumento; N = normal;

A ferritina plasmática normalmente contém 1% do ferro sérico e está em equilíbrio com os depósitos do corpo, refletindo as variações na quantidade de ferro total armazenado. A concentração da ferritina plasmática declina bem antes de alterações observáveis da hemoglobina sanguínea, na alteração morfológica dos eritrócitos, na diminuição da concentração de ferro sérico ou dos sinais clínicos da anemia. Assim, a medida da ferritina sérica é um indicador muito sensível da deficiência de ferro quando não acompanhada de outra doença concomitante. Encontram-se elevações da ferritina sérica quando ocorre aumento das reservas de ferro e também em várias doenças como: infecções crônicas; desordens inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide ou enfermidade renal; em várias doenças malignas, especialmente linfomas, leucemias, carcinoma de seios e de ovários e neuroblastoma.

Aumentos nos níveis de ferritina sérica ocorrem também na hepatite viral ou lesão hepática tóxica, como resultado da liberação de ferritina dos hepatócitos lesados. Também existem aumentos em pacientes com sobrecarga de ferro, como na hemosiderose, hemocromatose após transfusão e reposição aguda de ferro.

A ferritina aumenta com o passar dos anos e este aumento está relacionado com a maior inci-

dência de infarto do miocárdio e da própria mortalidade.

Valores de referência para a ferritina (ng/mL)	
Homens	70 a 435
Mulheres cíclicas	10 a 160
Mulheres menopáusicas	25 a 280
Recém-nascidos	25 a 200
6 meses a 15 anos	7 a 160

ERITROPOIETINA

A eritropoietina é um hormônio glicoprotéico secretado principalmente pelos rins, que regula a proliferação e a diferenciação das células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea e de uma α -globulina de 38 kd.

Quando os rins percebem a redução na entrega de O₂ para os tecidos pelo sangue, liberam eritropoietina que, por sua vez, estimula a medula óssea a fabricar mais eritrócitos. Na tabela 13.2 estão resumidas as condições com alterações na concentração de eritropoietina sérica.

A avaliação da eritropoietina é útil na investigação de anemias, no diagnóstico diferencial das policitemias, na monitoração dos níveis terapêuticos de eritropoietina recombinante e como marcador tumoral.

Valores de referência para a eritropoietina (mU/mL)	
Homens	11,7 a 22,7
Mulheres	12,6 a 25,0

Tabela 13.2. Eritropoietina sérica nas anemias e policitemias

	Eritropoietina
Anemias	
Anemias nutricionais (deficiência de ferro, B ₁₂ , ou folato)	↑
Perda sanguínea aguda	↑
Doença crônica (inflamação, neoplasma)	↑ ou normal
Anemia hipoplástica/aplásica	↑
Baixa afinidade do oxigênio pela hemoglobina	↓ ou normal
Enfermidade renal crônica	↓
Policitemia	
Policitemia vera	↓
Doença pulmonar crônica	↑
Shunt venoso-arterial	↑
Doença cardíaca congênita	↑
Hepatoma	↑
Adenocarcinoma renal	↑
Cisto renal ou hidronefrose	↑
Câncer de pulmão célula pequena	↑
Hemangioma cerebelar	↑
Alta afinidade do oxigênio pela hemoglobina	↑
Cisto renal	↑
Cisto dermóide de ovário	↑

Bibliografia consultada

- CANDLISH, J. K., CROOK, M. J. **Notes on clinical chemistry.** New York : World Scientific, 1993. 272 p.
- CAVILL, I., JACOBS, A. WORWOOD, M. Diagnostic methods for iron status. *Ann. Clin. Biochem.*, 23:168-71, 1986.
- DACIE, J. V. **The haemolytic anaemias.** 3 ed., London : Churchill Livingstone, 1995. 350 p.
- FAILACE, Renato. **Hemograma: manual de interpretação.** 3 ed., Porto Alegre : Artes Médicas, 1995, 198 p.
- JACOBS, A. Disorders of iron metabolism. *Clin. Haematol.*, 11:241-8, 1982.
- SCHILLING, R. F. Vitamin B₁₂ deficiency: underdiagnosed, overtreated? *Hosp. Pract.*, 30:47-54, 1995.
- TIETZ, N. W., RINKER, A. D. MORRISON, S. R. When is a serum iron really a serum iron? A follow-up study on the status of iron measurements in serum. *Clin. Chem* 42:109-11, 1996.
- VERRASTRO, Therezinha **Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica.** São Paulo, Atheneu, 1996. 303 p.

HEMOGLOBINA E DERIVADOS DA HEMOGLOBINA

A hemoglobina é uma proteína esférica formada de quatro cadeias polipeptídicas bastante semelhantes entre si e quatro grupos prostéticos heme, nos quais os átomos de ferro estão no estado ferroso (Fe^{2+}). A porção protéica – chamada globina – consiste de duas cadeias α (cada uma com 141 resíduos de aminoácidos) e duas cadeias β (cada uma com 146 resíduos de aminoácidos). As anormalidades estruturais da hemoglobina resultam de mutações de um dos genes que codificam as cadeias de globina e são denominadas *hemoglobinopatias*. Mais de 600 variantes estruturais da hemoglobina são conhecidas no homem. A maioria delas não apresenta manifestações clínicas e foi descoberta accidentalmente.

A medida da concentração da hemoglobina no sangue capilar ou venoso é um dos testes mais realizados em laboratório clínico.

A concentração apropriada de hemoglobina no sangue é essencial para o transporte adequado de O_2 e dióxido de carbono entre os pulmões e outros tecidos. A determinação da hemoglobina é um passo inicial importante na detecção da anemia (redução da hemoglobina) ou eritrociteose (aumento tanto dos eritrócitos como da hemoglobina).

Cada grama de hemoglobina funcional (HbA) totalmente oxigenada é capaz de transportar 1,39 mL de O_2 , o que é muito mais que a quantidade transportada por grama de plasma totalmente oxigenado (0,025 mL de O_2). A medida da $p\text{O}_2$ no sangue arterial é na realidade o oxigênio dissolvido no plasma. Ainda que importante, a $p\text{O}_2$ não descreve realmente o transporte de oxigênio. Por exemplo, um paciente com $p\text{O}_2$ normal pode estar gravemente hipóxico, se houver anemia presente.

A quantidade de hemoglobina é controlada pelo hormônio *eritropoetina*, produzido em resposta a demanda de oxigênio total do organismo.

ELETROFORESE DE HEMOGLOBINAS

A eletroforese é utilizada no estudo das hemoglobinas anormais e no diagnóstico diferencial das hemoglobinopatias (hemoglobinas variantes e talassemias).

Estes estudos incluem a realização da eletroforese em tampão de pH alcalino para a identificação de hemoglobinas variantes (as mais encontradas são: S, C, D), das talassemias do tipo β heterozigótica (onde a HbA_2 está aumentada) e a do tipo α (presença de HbH que corre rapidamente).

Valores de referência (%)	
Hemoglobina A_1	95,0 a 97,0
Hemoglobina A_2	2,5 a 3,5
Hemoglobina fetal	0,1 a 2,0

HEMOGLOBINA FETAL (HbF)

É a hemoglobina predominante durante a vida fetal. A HbF se origina em uma variação das cadeias de aminoácidos. Ao nascer, a criança tem aproximadamente 85% de HbF e esta diminui rapidamente e, ao redor do sexto mês de vida, representa menos de 2% da hemoglobina total. A HbF tem a afinidade pelo oxigênio aumentada significativamente o que ajuda “atrair” oxigênio através da placenta.

Valores aumentados. Anemias aplásticas, perniciosas e estados mieloproliferativos. Sua estimativa deve ser realizada sempre que estiver aumentada na eletroforese de hemoglobina e como complemento de diagnóstico na talassemia, persistência hereditária de hemoglobina fetal, anemia falciforme e interação talassemia/hemoglobina normal.

HEMOGLOBINA A₂

A HbA₂ composta por cadeias α (alfa) e δ (delta) está presente no sangue normal do adulto em torno de 3,0% da Hb total. A sua avaliação é indicada na investigação diagnóstica de anemias microcíticas com ferro sérico normal.

Valores de referência: eluição: 2,5 a 3,7%; cromatografia: 1,5 a 3,0%.

Valores aumentados. Congênita: β-talassemia, hemoglobina instável, traço falcêmico, SS com α-talassemia. Adquirida: anemia megaloblástica e hipertireidismo.

Valores reduzidos. Congênita: α-talassemia, β-talassemia, δβ-talassemia. Adquirida: deficiência de ferro, anemia sideroblástica.

OXIHEMOGLOBINA (O₂Hb)

A oxihemoglobina é a espécie de hemoglobina que está ligada *reversivelmente* ao oxigênio. A captação de O₂ pelo sangue nos pulmões depende principalmente da pO₂ do ar alveolar e da capacidade do O₂ difundir livremente através da membrana alveolar para o sangue, também como, pela afinidade da deoxihemoglobina eritrocitária pelo O₂. Com pO₂ normal no ar alveolar, membrana normal e hemoglobina normalmente funcionante, mais de 95% da hemoglobina está ligada ao O₂.

A entrega do O₂ do sangue para os tecidos é administrada pela grande diferença de gradiente entre pO₂ do sangue e aquela dos tecidos, por obra da troca isoídrica e de cloretos e pela dissociação da O₂Hb nos eritrócitos em pO₂ baixa na interface, sangue-tecido. A pO₂ arterial deve ser suficientemente alta para evitar hipóxia. Em baixas concentrações de hemoglobina pode ocorrer hipóxia anêmica.

A relação entre a pO₂, e o índice entre a oxihemoglobina e a hemoglobina reduzida é descrita pela curva de dissociação da hemoglobina. A relação entre pO₂ e a oxihemoglobina é afetada pelo pH, pCO₂, temperatura e fosfato. Em qualquer circunstância, o O₂ total do sangue é a soma

das concentrações do O₂ ligado à hemoglobina mais o O₂ fisicamente dissolvido.

A magnitude do transporte de oxigênio implica também na capacidade do coração em bombear sangue para todo o organismo.

CARBOXIHEMOGLOBINA (COHb)

A carboxihemoglobina é um complexo hemoglobina-monóxido de carbono. A carboxihemoglobina é incapaz de transportar oxigênio. O organismo forma continuamente uma pequena quantidade de CO (destruição de hemoglobina na decomposição das hemácias) que mantém a concentração de 1% de COHb no sangue. A afinidade da hemoglobina pelo monóxido de carbono é 200 a 250 vezes maior do que pelo oxigênio. São necessários níveis elevados de pO₂ para deslocar o CO da hemoglobina.

A COHb interfere com o transporte do oxigênio de duas maneiras:

- Produz uma anemia química ao reduzir a quantidade de hemoglobina disponível para o transporte – cada grama de COHb se forma às expensas de uma grama de O₂Hb;
- A presença de COHb interfere com a liberação de oxigênio da hemoglobina.

A intoxicação pelo monóxido de carbono é causada pela fumaça de automóveis ou de cigarros e de calefação doméstica. Indivíduos com valores >20% sofrem cefaléia e existe uma sensação progressiva de fadiga, confusão e desorientação a medida que a COHb aumenta até 60%, cifra esta que pode ser mortal. A elevação da carboxihemoglobina indica:

- Que os pulmões não estão liberando o CO produzido normalmente;
- Que o paciente foi exposto ao CO e os níveis podem estar em valores tóxicos e requerem um tratamento de emergência.

METEHEMOGLOBINA (METHB)

A metehemoglobina é produzida quando o ferro na forma ferrosa (Fe^{2+}) de hemoglobina se oxida para formar ferro na forma férrica (Fe^{3+}). O oxigênio não é transportado pela metehemoglobina.

Continuamente se formam pequenas quantidades de metehemoglobina, mas o organismo tem uma enzima (metehemoglobina redutase) que a “fixa” e a mantém em uma percentagem <1%. Existem enfermidades e toxinas que alteram a enzima e podem causar metehemoglobinemia. Outra causa é a presença de metais na água ingerida. Estes pacientes podem desenvolver uma quantidade suficiente de metehemoglobina que altera o aporte de oxigênio.

DESOXIHEMOGLOBINA (HHB)

A desoxihemoglobina (hemoglobina reduzida) é desprovida de oxigênio. Devido ao curto-círcuito pulmonar e a outros fatores, nem toda a hemoglobina se reoxigena nos pulmões. Em geral, a quantidade de desoxihemoglobina está elevada no sangue venoso.

genes in world populations. **Science**, **209**:388-90, 1980.

KAPLAN, Alex, JACK, Rhona, OPHEIM, Kent E., TOIVOLA, Bert, LYON, Andrew W. **Clinical chemistry: interpretation and techniques**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995. 514 p.

LUBIN, B. H., WITKOWSKA, H. E., KLEMAN, K. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. **Clin. Biochem.**, **24**:363-74, 1991.

P. Absorption of human fetal and adult oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. **Clin. Chem.**, **37**:1633-41, 1991.

Não existe interesse clínico em determinar a desoxihemoglobina. Ela só é medida pois não é possível determinar as outras formas sem conhecer o seu teor.

SULFEHEMOGLOBINA (SULLHB)

A sulfhemoglobina é uma modificação rara da molécula de hemoglobina causada pela união do enxofre a porção heme da molécula. O enxofre não se une no mesmo lugar que o oxigênio, mas impede o transporte do oxigênio. É encontrada no uso de alguns fármacos.

A sulfhemoglobina é produzida em situações tão raras que a necessidade de sua medida ocorre principalmente para detectar algum erro em outros parâmetros.

Bibliografia consultada

- ALTER, B. P. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: A status report. **Lancet**, **2**:1152-4, 1981.
- BIRK, R. L., BENNETT, J. M., BRYNES, R. K. **Hematology: clinical and laboratory practice**. St. Louis : Mosby, 1993.
- KAN, Y. W., DOZY, A. M. Evolution of the hemoglobin S and C
- MARSHALL, William J. **Clinical chemistry: metabolic and clinical aspects**. London : Churchill Livingstone, 1995. 854 p.
- PERUTZ, M. F., ROSSMAN, M. G., CULLIS, A. F. et al. Struture of haemoglobin. A three-dimensional Fourier synthesis at 5.5 resolution, obtained by x-ray analysis. **Nature**, **185**:416-22, 1960.
- ZIJLSTRA, W. G., BUURSMA, A., van der ROEST, W.