

Carta ao Editor / Letter to Editor

Avaliação laboratorial da toxicidade molecular em eritrócitos talassêmicos

Laboratorial evaluation of molecular toxicity in thalassemic erythrocytes

Paulo Cesar Naoum
Sheldon S. S. Querino
Nathália M. Cury
Cristiane G. Toledo
Flávio Augusto Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP.

Sr. Editor:

Os eritrócitos talassêmicos se caracterizam notadamente pelo acúmulo de globinas alfa e beta despareadas que, por sua vez, induzem a formação de produtos oxidativos provenientes das reações entre elétrons livres liberados das globinas despareadas e do oxigênio molecular (O_2) não utilizado devido ao baixo conteúdo intra-eritrocitário da hemoglobina corpuscular média.¹ As reações entre elétrons livres e oxigênio molecular disponíveis causam a geração de radicais livres por meio de reações redox que formam as espécies ativadas de oxigênio: íon superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (HO^{\cdot}). Destaca-se que, no curso normal desses eventos biológicos ocorrem auto-oxidações espontâneas da hemoglobina, com produção diária de 10^7 radicais de íon superóxido.^{2,3} Esses processos são, entretanto, neutralizados naturalmente pelas defesas antioxidantes dos eritrócitos.⁴ Qualquer situação patológica que estimule o processo oxidativo da hemoglobina, como são os casos das talassemias alfa e beta, heterozigotas, homozigotas ou interativas, aumentará a geração de radicais livres nos eritrócitos. Esses radicais livres, e em especial o íon superóxido, causam o início da toxicidade molecular da oxi-hemoglobina (oxiHb) desencadeando a formação de subprodutos protéicos como são os casos da metaemoglobina (metaHb) e dos corpos de Heinz. Essa toxicidade molecular da hemoglobina, tomando a talassemia beta como exemplo, pode ser representada esquematicamente pela figura 1.

Por essas razões se torna possível avaliar a toxicidade molecular da hemoglobina nas talassemias por meio de aná-

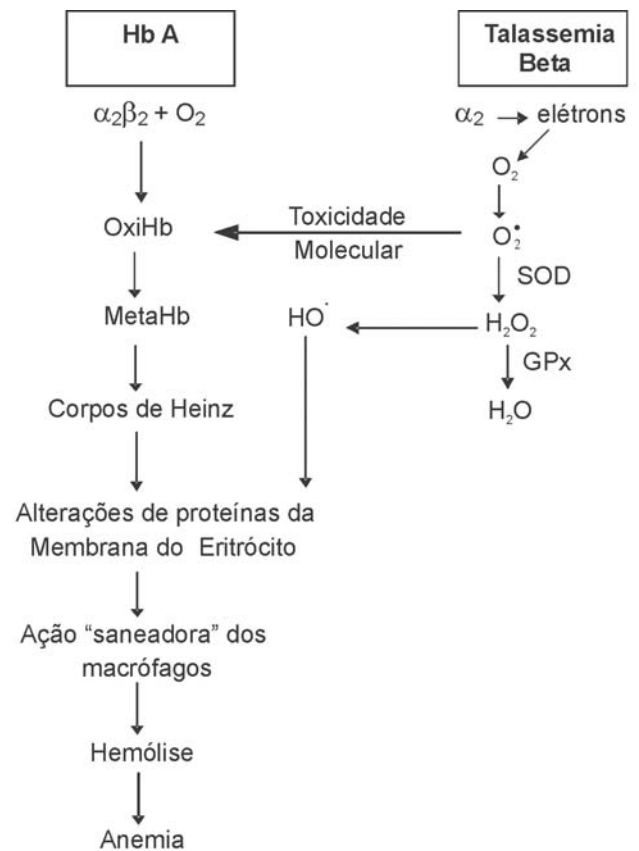


Figura 1. Modelo esquemático representativo da toxicidade molecular da hemoglobina

lises que determinam as concentrações da superóxido dismutase (SOD) e metaemoglobina, presença de corpos de Heinz, grau de anemia e resposta hematopoiética por meio da contagem de reticulócitos. A presente comunicação, portanto, se refere ao estudo que realizamos em eritrócitos de portadores de talassemia beta menor com o objetivo de estimar diferentes marcadores laboratoriais sensíveis aos efeitos causados pela toxicidade molecular da hemoglobina.

A casuística que apresentamos é de amostras de sangue de indivíduos adultos com talassemia beta menor (n=39) previamente diagnosticadas clínica e laboratorialmente. O grupo controle (n=10) foi constituído por indivíduos adultos saudáveis. As amostras de sangue foram coletadas com anticoagulante EDTA e submetidas a análises padrões de hemograma, eletroforeses alcalina para hemoglobina, dosagens de Hb A₂ e Hb Fetal, contagem de reticulócitos, pesquisa intra-eritrocitária de corpos de Heinz e dosagem de metaemoglobina.⁵ A atividade da SOD foi determinada por meio do reagente Ransod (Randox®, Antrim, Inglaterra), que se baseia no método elaborado por Mc Cord e Fridovich.⁶

Os resultados obtidos entre as 39 amostras de sangue analisadas de portadores de talassemia beta menor, por meio de eletroforese de hemoglobina, dosagens de Hb A₂ e Hb Fetal, e dos índices hematimétricos, comprovaram que

todos eram portadores de talassemia beta menor. Nesse grupo, 37 amostras (ou 94,87%) estavam com a concentração de hemoglobina total (g/dL) abaixo dos valores considerados normais para idade e sexo; 30 (ou 76,92%) mostraram reticulocitose acima de 2,5%; 20 (ou 51,28%) tinham níveis elevados de metaemoglobina acima de 3,0%; 12 (ou 30,76%) produziram aumento do número de corpos de Heinz acima de 0,01% por eritrócito; 39 (ou 100%) estavam com atividade elevada da enzima superóxido dismutase acima de 500 U/g Hb. No grupo controle, todos os resultados foram considerados normais por estarem dentro dos padrões específicos de cada análise estimada. A tabela 1 apresenta os resultados referentes à avaliação das análises indicativas de toxicidade molecular da hemoglobina nos dois grupos estudados.

Tabela 1

Avaliação da toxicidade molecular da hemoglobina em eritrócitos de portadores de talassemia beta menor e em indivíduos não portadores de talassemias (controle)

Análise	Tal. Beta Menor * (n=39, X ± DP)	Controle ** (n=10, X ± DP)	Valor P (Teste T não pareado)
Hb (g/dL)	11,80 ± 1,30	14,90 ± 1,50	< 0,0001
Reticulócitos (%)	3,00 ± 1,30	0,90 ± 0,30	<0,0001
Meta Hb (%)	3,36 ± 0,74	2,60 ± 0,29	0,0026
Heinz (%)	0,010 ± 0,007	0,004 ± 0,006	0,080
SOD (U/g Hb)	989,3 ± 396,5	466,2 ± 146,6	< 0,0001

* 20 do sexo masculino e 19 do sexo feminino

** 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino

Os resultados da análise da SOD nos permitem observar que a toxicidade molecular da hemoglobina afeta os eritrócitos de todos os portadores de talassemia beta menor, fato coincidente com relatos na literatura científica.^{7,8} Conforme mostra a figura 1, o íon superóxido (O_2^-) inicia o processo oxidativo da hemoglobina, desencadeando a degradação molecular em subprodutos da hemoglobina (meta Hb) e de globina precipitada (corpos de Heinz). A elevada concentração da SOD, aproximadamente o dobro da média normal (Tabela 1), torna evidente o esforço biológico intracitocitário para a manutenção do equilíbrio antioxidativo. A elevação dos níveis de metaemoglobina em cerca da metade dos portadores de talassemia beta menor e de corpos de Heinz em 1/3 deles, é indicativo que, entre o início da toxicidade molecular da hemoglobina até o processo de hemólise, as defesas antioxidantes eritrocitárias desempenham suas funções para conservarem a integridade eritrocitária. Apesar disso, os efeitos cumulativos das lesões oxidantes podem estar relacionados com a anemia observada em quase todos os portadores de talassemia beta menor.^{3,4}

Do conjunto das análises efetuadas é possível concluir que a dosagem de metaemoglobina constitui sensível marcador da toxicidade molecular em portadores de talassemia beta menor, enquanto a avaliação da SOD revela a intensidade do estado oxidativo desse processo.

Abstract

Oxygen-derived free radical damage is associated with the molecular toxicity of hemoglobin. Especially in thalassemia syndromes, this toxicity has a relationship with "free" alpha globin concentrations. This study of beta thalassemia trait blood samples from 39 individuals shows that the evaluation of methemoglobin is a sensitive method of indicating molecular toxicity and the superoxide dismutase concentration revealing the intensity of oxidative stress of this process. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(4):301-302.

Key words: Beta thalassemia; molecular toxicity; methemoglobin; superoxide dismutase.

Referências Bibliográficas

- Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N *et al.* Hydroxyl radical generation in Beta-thalassemia red blood cells. Free Radical Biol Med 1995;18:611-615.
- Das DK, Essman WB. Oxygen radicals: systemic events and disease process. Karger Publ., Basel, 1990, 196p.
- Naoum PC. Radicais livres em eritrócitos falcêmicos e talassêmicos. Bol Soc Bras Hematol Hemot 1996;18:75-81.
- Kassab-Chekir A, Loradi S, Ferchichi S *et al.* Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. Clin Chim Acta 2003;338:79-86.
- Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. Editora Sarvier, São Paulo, 1997, 220p.
- McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). J Biol Chem 1969;244:6.049-6.055.
- Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi A, Calabrese A *et al.* Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidant. Blood 1996;88:3.608-3.614.
- Meral A, Tuncel P, Surmen-Gor E. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta thalassemia. Pediatr Hematol Oncol 2000;17:687-693.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 19/05/2006

Aceito: 30/05/2006

Correspondência: Paulo Cesar Naoum
Academia de Ciência e Tecnologia
Rua Bonfá Natale, 1860
15020-130 – São José do Rio Preto-SP – Brasil
Tel/Fax.: (17) 3233-4490
E-mail: a.c.t@terra.com.br