

Células Sangüíneas, Imunidade e Coagulação Sangüínea

32. Hemácias, Anemia e Policitemia

33. Resistência do Corpo à Infecção:
I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema
Monocítico-Macrofágico e Inflamação

34. Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Alergia

35. Tipos Sangüíneos;
Transfusão; Transplante de Tecidos e de Órgãos

36. Hemostasia e Coagulação Sangüínea

Hemácias, Anemia e Policitemia



Com este capítulo, começamos a discutir as *células sanguíneas* e as células do *sistema de macrófagos* e o *sistema linfático*. Primeiro, apresentaremos as funções das hemácias, que são as células mais abundantes do sangue, necessárias para o suprimento de oxigênio aos tecidos.

Hemácias (Eritrócitos)

A principal função das hemácias, também conhecidas como *eritrócitos*, consiste no transporte de *hemoglobina* que, por sua vez, leva oxigênio dos pulmões para os tecidos. Em alguns animais inferiores, a hemoglobina circula como proteína livre no plasma, não como integrante das células da linhagem vermelha. Quando livre no plasma do ser humano, cerca de 3% do total da hemoglobina extravasa através da membrana capilar para o espaço intersticial ou através da membrana glomerular do rim para o filtrado glomerular, a cada vez que o sangue passa pelos capilares. Por conseguinte, para que a hemoglobina permaneça na corrente sanguínea, ela deve ficar retida no interior das hemácias.

As hemácias desempenham outras funções além do transporte da hemoglobina. Por exemplo, contêm grande quantidade de *anidrase carbônica*, uma enzima que catalisa a reação reversível entre o dióxido de carbono (CO_2) e a água para formar ácido carbônico (H_2CO_3), aumentando, por milhares de vezes, a velocidade dessa reação. A rapidez dessa reação possibilita que a água do sangue transporte quantidades enormes de dióxido de carbono (CO_2) na forma de íon bicarbonato (HCO_3^-) dos tecidos para os pulmões, onde é reconvertido em CO_2 e eliminado, na atmosfera, como produto do metabolismo corporal. A hemoglobina nas células é um excelente *tampão acidobásico* (como é o caso da maioria das proteínas); devido a isso, a hemácia é responsável pela maior parte da capacidade de tamponamento acidobásico de todo o sangue.

Forma e Dimensões das Hemácias. As hemácias normais, mostradas na Figura 32-3, são discos biconcavos com diâmetro médio de cerca da 7,8 micrômetros e espessura de 2,5 micrômetros em sua área mais espessa, e 1 micrômetro ou menos no centro. O volume médio das hemácias é de 90 a 95 micrômetros cúbicos.

As formas das hemácias podem variar muito conforme as células sejam espremidas ao passarem pelos capilares. De fato, a hemácia é um “saco” que pode ser deformado, assumindo praticamente qualquer forma. Além disso, como a célula normal tem excesso de membrana celular em relação à quantidade de material interno, a deformação, em termos relativos, não distende muito a membrana e, conseqüentemente, não causa ruptura da célula, como aconteceria com muitas outras células.

Concentração de Hemácias no Sangue. No homem normal, o número médio de hemácias por milímetro cúbico é de 5.200.000 (± 300.000); e, na mulher, é de 4.700.000 (± 300.000). As pessoas que vivem em grandes altitudes apresentam número maior de hemácias. Isso é discutido adiante.

Quantidade de Hemoglobina nas Células. As hemácias têm capacidade de concentrar a hemoglobina no líquido celular por até 34 gramas em cada 100 mililitros de células (34 g/dL de células). Essa concentração não ultrapassa esse valor por se tratar do

limite metabólico do mecanismo celular formador de hemoglobina. Além disso, em pessoas normais, a porcentagem de hemoglobina é, em geral, sempre próxima ao nível máximo em cada célula. Todavia, quando a produção de hemoglobina é deficiente, a porcentagem de hemoglobina nas células pode diminuir consideravelmente abaixo desse valor, e o volume da hemácia pode também diminuir, devido à falta de hemoglobina para encher a célula.

Quando o hematócrito (a porcentagem de sangue constituída por células — normalmente, 40% a 45%) e a quantidade de hemoglobina em cada célula respectiva estão normais, o sangue total do homem contém, em média, 15 gramas de hemoglobina por 100 mililitros de células; nas mulheres, o sangue contém 14 gramas por 100 mililitros.

Como discutido no Capítulo 40, em relação ao transporte de oxigênio pelo sangue, cada grama de hemoglobina pura é capaz de se combinar com 1,34 mililitros de oxigênio. Por conseguinte, no homem normal, o máximo de cerca de 20 mililitros de oxigênio pode ser transportado em combinação com a hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue, enquanto na mulher normal, podem ser transportados 19 mililitros de oxigênio.

Produção de Hemácias

Áreas do Corpo que Produzem Hemácias. Nas primeiras semanas da vida embrionária, hemácias nucleadas primitivas são produzidas no *saco vitelino*. Durante o segundo trimestre da gestação, o *fígado* passa a constituir o principal órgão de produção de hemácias, embora um número razoável também seja produzido pelo *baço* e pelos *linfonodos*. Posteriormente, durante o último mês de gestação e após o nascimento, as hemácias são produzidas exclusivamente na *medula óssea*.

Como mostrado na Figura 32-1, a medula óssea de praticamente todos os ossos produz hemácias até que a pessoa atinja a idade de cinco anos. A medula óssea dos ossos longos, exceto pelas porções proximais do úmero e da tíbia, torna-se muito gordurosa, deixando de produzir hemácias após aproximadamente os 20 anos de idade. Após essa idade, a maioria das hemácias continua a ser produ-

zida na medula óssea dos ossos membranosos, como vértebras, esterno, costelas e íleo. Mesmo nesses ossos, a medula passa ser menos produtiva com o avanço da idade.

Gênese das Células Sangüíneas

Células-tronco Hematopoéticas Pluripotentes, Indutores do Crescimento e Indutores da Diferenciação. As hemácias iniciam suas vidas na medula óssea por meio de uma célula simples, referida como *célula-tronco hematopoética pluripotente*, da qual derivam todas as células do sangue circulante. A Figura 32-2 mostra as divisões sucessivas das células pluripotentes para formar as diferentes células sangüíneas periféricas. A medida que essas células se reproduzem, pequena parcela permanece exatamente como as células pluripotentes originais, sendo retidas na medula óssea como reserva, embora seu número diminua com a idade. Todavia, a maioria das células-tronco que se reproduziram se diferencia formando outras células, mostradas à direita na Figura 32-2. As células em estágio intermediário são bastante parecidas com as células-tronco pluripotentes, apesar de já estarem comprometidas com uma linhagem particular de células, sendo referidas como *células-tronco comprometidas*.

As diferentes células-tronco comprometidas, quando crescem em cultura, produzem colônias de tipos específicos de células sangüíneas. Uma célula-tronco comprometida produtora de hemácias é referida como *unidade formadora de colônia de eritrócitos* e a sigla CFU-E (*colony-forming unit-erythrocyte*) é usada para designar esse tipo de célula-tronco. De forma análoga, as unidades formadoras de colônia produtoras de granulócitos e de monócitos têm a designação CFU-GM e assim por diante.

O crescimento e a reprodução das diferentes células-tronco são controlados por múltiplas proteínas, denominadas *indutores de crescimento*. Descreveram-se quatro indutores de crescimento principais, cada um tendo características diferentes. Um desses indutores, a *interleucina-3*, promove o crescimento e a reprodução de praticamente todos os diferentes tipos de células-tronco comprometidas, ao passo que os outros induzem o crescimento de apenas tipos específicos de células.

Os indutores de crescimento promovem o crescimento das células, mas não sua diferenciação. Essa é a função de outro grupo de proteínas, denominado *indutores de diferenciação*. Cada um desses indutores determina a diferenciação de um tipo de células-tronco comprometidas, em um ou mais estágios de desenvolvimento em relação à célula final adulta.

A formação dos indutores de crescimento e de diferenciação é, por sua vez, controlada por fatores externos à medula óssea. Por exemplo, no caso de hemácias (células da linhagem vermelha), a exposição do sangue a baixas concentrações de oxigênio por longo período resulta na indução do crescimento, da diferenciação e da produção de um número muito aumentado de hemácias, como discutido mais adiante neste capítulo. No caso de alguns dos leucócitos, as doenças infecciosas causam crescimento, diferenciação e formação final de tipos específicos de leucócitos necessários ao combate de cada infecção.

Estágios da Diferenciação das Células da Linhagem Vermelha

A primeira célula que pode ser identificada como pertencente à linhagem vermelha é o *proeritroblasto*, ilustrado

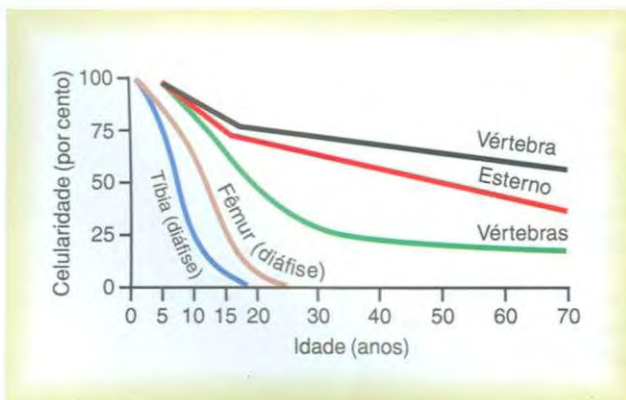


Figura 32-1

Intensidades relativas da produção de hemácias na medula óssea, em diferentes ossos e em diversas idades.

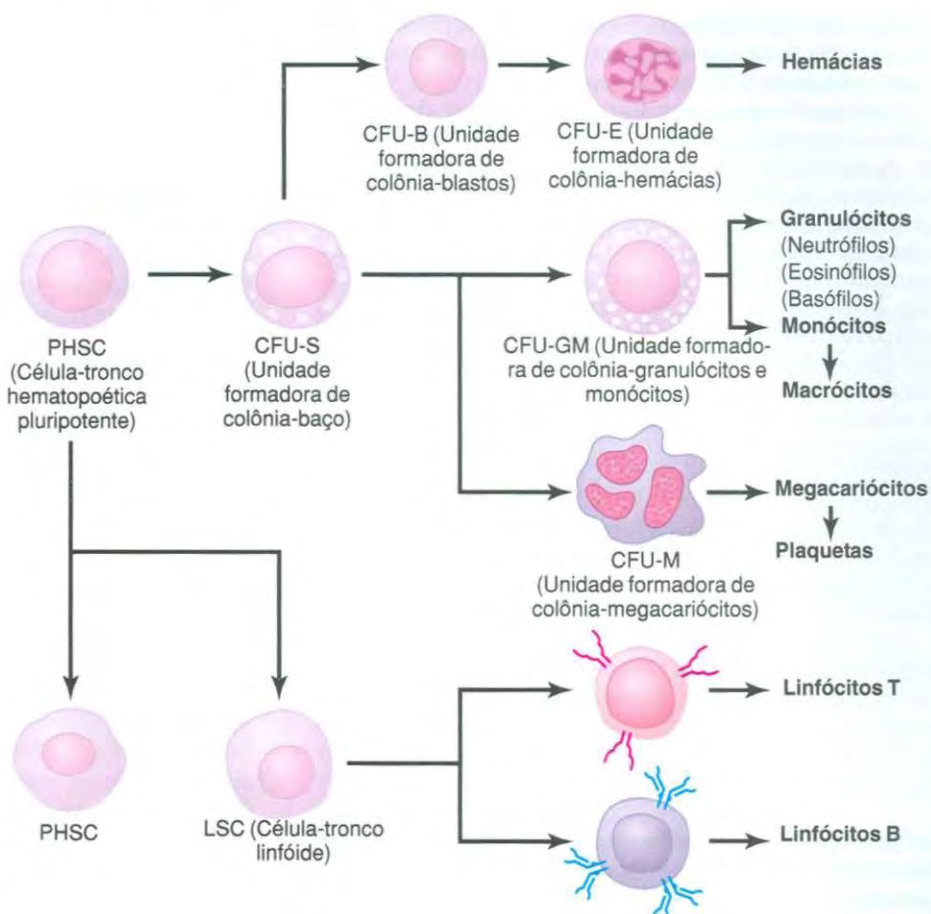


Figura 32-2

Formação das diferentes células sangüíneas a partir de célula-tronco hematopoética pluripotente (PHSC) na medula óssea.

FORMAÇÃO DAS HEMÁCIAS

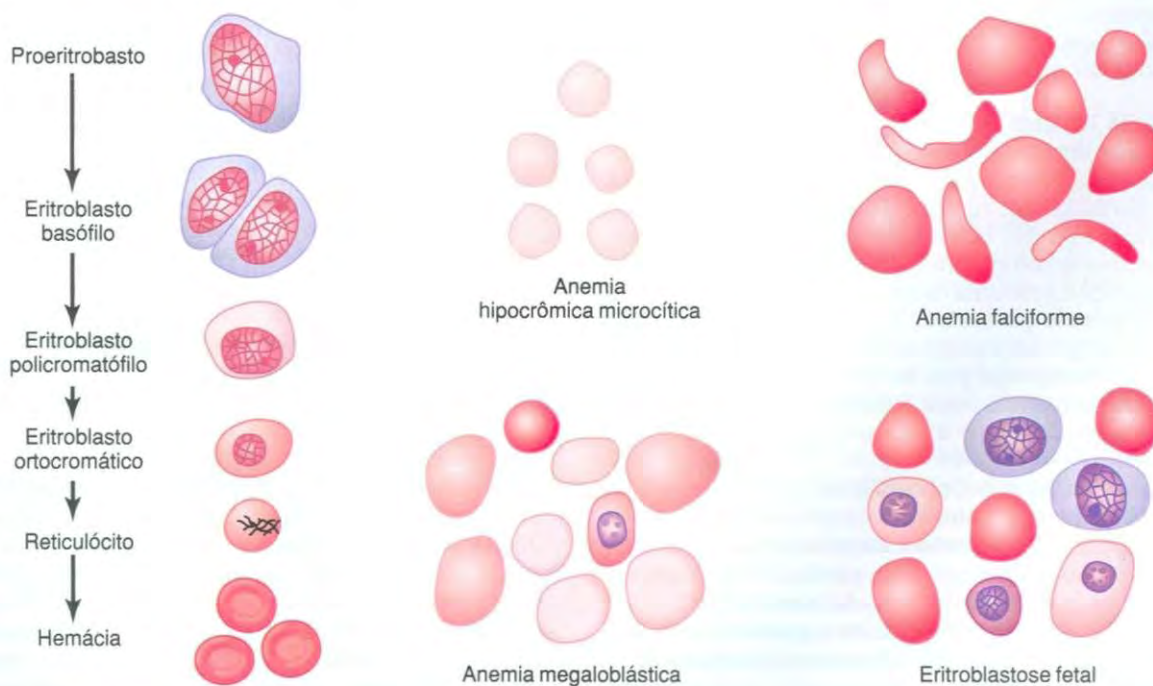


Figura 32-3

Gênese das hemácias normais e características dos glóbulos vermelhos em diferentes tipos de anemia.

como ponto de origem na Figura 32-3. Na presença de estimulação apropriada, um grande número dessas células é formado por células-tronco CFU-E.

Uma vez formado o proeritroblasto, ele se divide por diversas vezes, até, por fim, forma muitas hemácias maduras. As células da primeira geração são denominadas *eritroblastos basófilos* por se corarem com substâncias básicas; nesse estágio a célula só acumula pequena quantidade de hemoglobina. Nas gerações sucessivas, como mostra a Figura 32-3, as células tornam-se preenchidas com hemoglobina na concentração de cerca de 34%; o núcleo se condensa para um tamanho pequeno e seu resíduo final é absorvido ou excretado pela célula. Ao mesmo tempo, o retículo endoplasmático também é reabsorvido. A célula, nesse estágio, é designada *reticulócito*, por ainda conter uma pequena quantidade de material basofílico, consistindo em remanescentes do aparelho de Golgi, das mitocôndrias e de algumas outras organelas citoplasmáticas. Durante esse estágio de reticulócito, as células saem da medula óssea, entrando nos capilares sangüíneos por *diapedese* (modificando sua conformação para passar pelos poros das membranas capilares).

O material basófilo remanescente no reticulócito normalmente desaparece de um a dois dias, e, a partir daí, a célula passa a ser referida como *hemácia madura*. Devido ao curto período de vida dos reticulócitos, sua concentração entre as outras células da linhagem vermelha do sangue é, em condições normais, de pouco menos que 1%.

Regulação da Produção das Células da Linhagem Vermelha do Sangue — Papel da Eritropoetina

A massa total de células sangüíneas da linhagem vermelha no sistema circulatório é regulada dentro de limites estreitos, de modo que (1) um número adequado de hemácias sempre esteja disponível para o transporte adequado de oxigênio dos pulmões para os tecidos, (2) as células não sejam tão numerosas a ponto de impedir o fluxo sangüíneo. O que sabemos sobre esse mecanismo de controle, é mostrado, em forma de diagrama, na Figura 32-4, podendo ser descrito como se segue.

Oxigenação Tecidual como o Regulador mais Essencial da Produção de Hemácias. Qualquer condição que cause diminuição da quantidade de oxigênio transportado para os tecidos normalmente aumenta a intensidade da produção de hemácias. Assim, quando uma pessoa fica extremamente *anêmica*, como consequência de hemorragia ou de outra condição, a medula óssea, de imediato, inicia a produção de grande quantidade de hemácias. Além disso, a destruição de grandes porções de medula óssea, por qualquer meio, em especial pela terapia por raios X, acarreta hiperplasia da medula óssea remanescente, caracterizando a tentativa de suprir a demanda por hemácias pelo organismo.

Nas *grandes altitudes*, onde a quantidade de oxigênio no ar está bastante diminuída, o oxigênio é transportado para os tecidos em quantidade insuficiente, de modo que ocorre aumento significativo da produção de hemácias. Nesse caso, não é a concentração de hemácias no sangue que controla sua produção, mas sim a quantidade de oxigênio transportado para os tecidos em relação à demanda tecidual por oxigênio.

Diversas patologias circulatórias que causam a redução do fluxo sangüíneo pelos vasos periféricos, e particularmente as que promovem redução da absorção de oxigênio

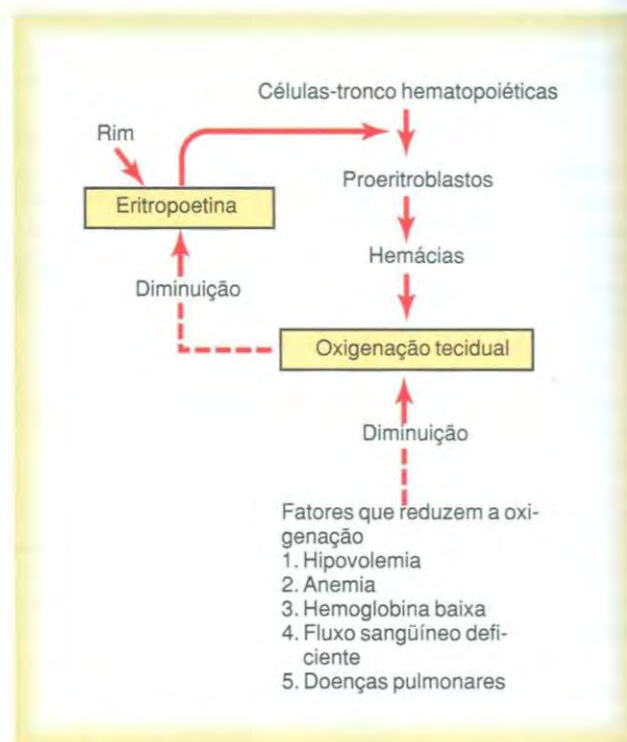


Figura 32-4

Função do mecanismo da eritropoetina para aumentar a produção de células da linhagem vermelha quando a oxigenação dos tecidos diminui.

pelo sangue quando ele passa pelos pulmões, também podem aumentar a intensidade de produção de hemácias. Isto é especialmente aparente na *insuficiência cardíaca* crônica e em muitas *doenças pulmonares*, nas quais a hipoxia tecidual, resultante dessas condições, aumenta a produção das hemácias, com o conseqüente aumento do hematócrito e, em geral, do volume total de sangue.

A Eritropoetina Estimula a Produção de Hemácias, e sua Formação Aumenta em Resposta à Hipoxia. O principal estímulo para a produção de hemácias, nos estados de baixa oxigenação, é o hormônio circulante referido como *eritropoetina*, uma glicoproteína com peso molecular de cerca de 34.000. Na ausência de eritropoetina, a hipoxia tem pouco ou nenhum efeito sobre a estimulação da produção eritrocitária. Porém, quando o sistema da eritropoetina está funcional, a hipoxia promove aumento importante da produção de eritropoetina, e, por sua vez, a eritropoetina aumenta a produção eritrocitária até o desaparecimento da hipoxia.

A Função dos Rins na Formação de eritropoetina. Na pessoa normal, cerca de 90% de toda eritropoetina é produzida pelos rins, sendo o restante formado, em sua maior parte, no fígado. Não se conhece exatamente onde, nos rins, a eritropoetina é produzida. Uma possibilidade é que as células epiteliais tubulares renais secretem a eritropoetina, visto que o sangue anêmico, ao passar pelos capilares peritubulares, é incapaz de fornecer oxigênio suficiente para as células tubulares, consumidoras de grandes quantidades de oxigênio, estimulando, assim, a produção de eritropoetina.

Algumas vezes, a hipoxia em outras partes do organismo, mas não nos rins, também estimula a secreção renal de eritropoetina, o que sugere a existência de algum tipo de sensor não-renal que envia sinal adicional para os rins, para a produção desse hormônio. Em particular, tanto a norepinefrina como a epinefrina, além de diversas prostaglandinas, estimulam a produção de eritropoetina.

Quando os dois rins são removidos ou destruídos por doença renal, a pessoa invariavelmente fica muito anêmica, visto que os 10% de eritropoetina normal, produzidos em outros tecidos (principalmente no fígado), só são suficientes para estimular um terço à metade da produção eritrocitária necessária ao organismo.

Efeitos da eritropoetina na Eritrogênese. Quando animal ou pessoa é colocado em atmosfera com baixa concentração de oxigênio, a eritropoetina começa a ser formada dentro de alguns minutos a horas atingindo sua produção máxima dentro de 24 horas. Contudo, quase nenhuma hemácia nova aparece no sangue circulante até cerca de cinco dias depois. Com base nesse fato, bem como em outros estudos, foi estabelecido que o efeito principal da eritropoetina consiste na estimulação da produção de proeritroblastos, a partir das células-tronco hematopoéticas na medula óssea. Além disso, uma vez formados os proeritroblastos, a eritropoetina também estimula a diferenciação mais rápida dessas células pelos diferentes estágios eritroblásticos, em relação ao processo normal, acelerando, ainda mais, a produção de novas hemácias. A rápida produção de células continua, contanto que a pessoa permaneça no estado de baixo teor de oxigênio ou até que hemácias suficientes tenham sido produzidas, para transportar quantidades adequadas de oxigênio para os tecidos, apesar da baixa concentração de oxigênio; nesse momento, a intensidade da produção de eritropoetina diminui para um nível adequado para manter a quantidade necessária de hemácias sem nenhum excesso.

Na ausência de eritropoetina, ocorre formação de poucas hemácias pela medula óssea. Em contrapartida, quando grandes quantidades de eritropoetina são produzidas e disponíveis, e caso exista uma quantidade abundante de ferro e outros nutrientes necessários disponíveis, a intensidade da produção eritrocitária talvez possa aumentar por 10 vezes ou mais, em relação à normal. Por conseguinte, o mecanismo da eritropoetina para controle da produção de hemácias é bastante potente.

Maturação das Hemácias — Necessidade de Vitamina B₁₂ (Cianocobalamina) e de Ácido Fólico

Devido à contínua necessidade de reposição das hemácias, as células eritropoéticas da medula óssea estão entre as células de mais rápidos crescimento e reprodução de todo o corpo. Assim sendo, como seria de se esperar, sua maturação e intensidade de produção são acentuadamente afetadas pelo estado nutricional da pessoa.

Duas vitaminas, a *vitamina B₁₂* e o *ácido fólico*, são de grande importância para a maturação final das células da linhagem vermelha. Ambas são essenciais à síntese de DNA, visto que cada uma delas, por modos diferentes, são necessárias para a formação de trifosfato de timidina, uma das unidades essenciais da produção do DNA. Por conseguinte, a deficiência de vitamina B₁₂ ou de ácido

fólico resulta em diminuição do DNA e, conseqüentemente, na falha da maturação nuclear e da divisão celular. Além disso, as células eritroblásticas da medula óssea, além de não conseguirem se proliferar com rapidez, produzem hemácias maiores que as normais, referidas como *macrócitos*, que têm membrana muito frágil, irregular, grande e ovalada, em vez do disco bicôncavo habitual. Essas células recém-formadas, após entrarem na circulação sanguínea, são capazes de transportar oxigênio normalmente, porém sua fragilidade faz com que tenham sobrevivência curta, de metade a um terço da normal. Assim sendo, diz-se que a deficiência de vitamina B₁₂ ou de ácido fólico provoca *falha de maturação* durante o processo da eritropoese.

Maturação Anormal Causada pela Deficiência na Absorção de Vitamina B₁₂, no Trato Gastrointestinal — Anemia Perniciosa.

Uma causa comum da maturação anormal das hemácias é a falta de absorção da vitamina B₁₂, pelo trato gastrointestinal. Esse defeito é encontrado, com grande frequência, na *anemia perniciosa*, em que a anormalidade básica consiste na *atrofia da mucosa gástrica* que é incapaz de produzir as secreções gástricas normais. As células parietais das glândulas gástricas secretam uma glicoproteína referida como *fator intrínseco*, que se combina à vitamina B₁₂ dos alimentos, tornando-a disponível para a absorção intestinal. O processo ocorre da seguinte maneira: (1) o fator intrínseco liga-se fortemente à vitamina B₁₂. Neste estado ligado, a vitamina B₁₂ fica protegida da digestão pelas secreções gastrointestinais. (2) Ainda no estado ligado, o fator intrínseco se liga a locais receptores específicos na membrana de borda em escova das células da mucosa do íleo. (3) Assim, a vitamina B₁₂ é transportada para o sangue nas próximas horas, pelo processo de pinocitose, que transporta, juntos, o fator intrínseco e a vitamina através da membrana. Por conseguinte, a falta do fator intrínseco resulta em perda de grande parte de vitamina B₁₂ devido à falha da absorção da vitamina no intestino.

Uma vez que a vitamina B₁₂ tenha sido absorvida pelo trato gastrointestinal, ela é, a seguir, armazenada em grandes quantidades no fígado, para ser liberada posteriormente de forma lenta, conforme necessitada pela medula óssea. A quantidade mínima de vitamina B₁₂, necessária a cada dia para a manutenção da maturação eritrocitária normal, é de apenas 1 a 3 microgramas, e a reserva hepática normal e em outros tecidos é de cerca da 1.000 vezes essa quantidade. Por conseguinte, são, em geral, necessários de três a quatro anos de absorção deficiente de vitamina B₁₂ para causar anemia por falha na maturação.

Maturação Anormal Causada pela Deficiência de Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico). O ácido fólico é um constituinte normal dos vegetais verdes, de algumas frutas e de carnes (em especial, fígado). Entretanto, é facilmente destruído durante o cozimento. Além disso, as pessoas com absorção gastrointestinal anormal, como ocorre com frequência na doença do intestino delgado, denominada *espru*, muitas vezes apresentam grande dificuldade em absorver ácido fólico e vitamina B₁₂. Por conseguinte, em muitas situações de maturação anormal, a causa consiste na deficiência da absorção intestinal de ácido fólico e de vitamina B₁₂.

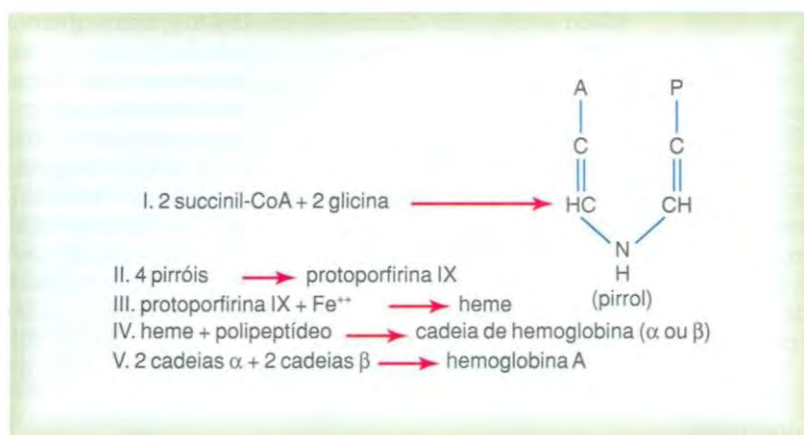


Figura 32-4

Formação da hemoglobina.

Formação da Hemoglobina

A síntese de hemoglobina começa nos proeritroblastos e prossegue até mesmo no estágio de reticulócitos. Por conseguinte, quando os reticulócitos deixam a medula óssea e penetram na corrente sangüínea, continuam formando quantidades diminutas de hemoglobina, até que, após um dia ou mais, se transformem em hemácias maduras.

A Figura 32-5 mostra as etapas químicas básicas da formação de hemoglobina. Em primeiro lugar, a succinil-CoA, formada no ciclo de Krebs (como explicado no Cap. 67), se liga à glicina para formar a molécula de pirrol. Por sua vez, quatro pirróis se combinam para formar protoporfirina IX, que, a seguir, se combina com o ferro, para formar a molécula do *heme*. Por fim, cada molécula de heme se combina com a longa cadeia polipeptídica denominada *globina*, sintetizada pelos ribossomos, formando a subunidade da hemoglobina, referida como *cadeia de hemoglobina* (Figura 32-6). Cada uma dessas cadeias tem peso molecular de cerca de 16.000; por sua vez, quatro dessas cadeias se ligam frouxamente para formar a molécula completa de hemoglobina.

Existem diversas variações sutis nas diferentes subunidades da cadeia de hemoglobina, dependendo da composição em aminoácidos da porção polipeptídica. Os diferentes tipos de cadeias são designados como *cadeias alfa, beta, gama e delta*. A forma mais comum de hemoglobina no humano adulto, a *hemoglobina A*, é a combinação de *duas cadeias alfa* e *duas cadeias beta*. A hemoglobina A tem peso molecular de 64.458.

Pelo fato de cada cadeia de hemoglobina ter um grupo protético heme contendo um átomo de ferro, e como existem quatro cadeias de hemoglobina em cada molécula completa de hemoglobina, são encontrados quatro átomos de ferro em cada molécula de hemoglobina. Cada um desses átomos pode se ligar a uma molécula de oxigênio, perfazendo o total de quatro moléculas de oxigênio (ou oito átomos de oxigênio) que podem ser transportados por cada molécula de hemoglobina.

A natureza das cadeias de hemoglobina determina a afinidade de ligação da hemoglobina com o oxigênio. A ocorrência de anormalidades nas cadeias também pode alterar as características físicas da molécula de hemoglobina. Por exemplo, na *anemia falciforme*, o aminoácido *valina* é substituído pelo *ácido glutâmico* em um ponto em cada uma das duas cadeias beta. Quando esse tipo de hemoglobina é exposto a baixos teores de oxigênio, for-

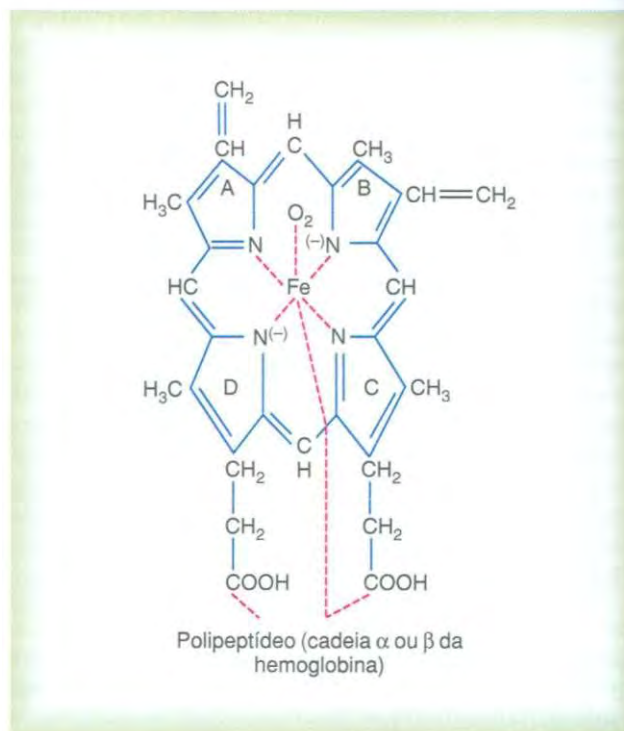


Figura 32-6

Estrutura básica da molécula de hemoglobina, mostrando uma das quatro cadeias heme que se ligam para formar a molécula de hemoglobina.

mam-se cristais alongados no interior das hemácias que, por vezes, chegam a 15 micrômetros de comprimento. Como consequência, essas células são incapazes de passar por capilares pequenos, e as extremidades pontiagudas dos cristais podem romper a membrana celular, causando anemia falciforme.

Combinação da Hemoglobina com Oxigênio. A característica mais importante da molécula de hemoglobina consiste em sua capacidade de combinação, frouxa e reversível, com o oxigênio. Essa capacidade é discutida, de modo pormeno-

rizado, no Capítulo 40, em relação à respiração, pelo fato de que a função primária da hemoglobina no organismo reside em sua capacidade de se combinar com o oxigênio nos pulmões e, depois, liberá-lo imediatamente nos capilares teciduais periféricos, onde a tensão gasosa do oxigênio é muito mais baixa que nos pulmões.

O oxigênio *não se* combina com as duas valências positivas do ferro na molécula de hemoglobina. Na verdade, ele se liga frouxamente a uma das chamadas ligações de coordenação do átomo de ferro. São ligações extremamente frouxas, de modo que essa combinação é, com grande facilidade, reversível. Além disso, o oxigênio não se transforma em oxigênio iônico, mas é transportado na forma de oxigênio molecular (composto de dois átomos de oxigênio) para os tecidos, onde, devido à sua frouxa ligação prontamente reversível, é liberado nos líquidos teciduais ainda na forma de oxigênio molecular, e não como oxigênio iônico.

Metabolismo do Ferro

Devido à importância do ferro na formação não apenas da hemoglobina, mas também de outros elementos essenciais do corpo (p. ex., *mioglobina*, *citocromos*, *citocromo oxidase*, *peroxidase*, *catalase*), é essencial a compreensão do modo como o ferro é utilizado pelo corpo. A quantidade total de ferro no corpo é em média de 4 a 5 gramas, com cerca de 65% na forma de hemoglobina. Cerca de 4% estão na forma de mioglobina, 1% na forma de vários compostos de heme que promovem a oxidação intracelular, 0,1% está combinado com a proteína transferrina no plasma sanguíneo, e 15% a 30% estão armazenados para uso futuro, em sua maior parte no sistema reticuloendotelial e nas células parenquimatosas do fígado, sobretudo na forma de ferritina.

Transporte e Armazenamento de Ferro. O transporte, o armazenamento e o metabolismo do ferro no corpo estão mostrados, em forma de diagrama, na Figura 32-7, podendo ser explicados da seguinte maneira: quando o ferro

é absorvido pelo intestino delgado, ele imediatamente se combina, no plasma sanguíneo, com a beta globulina *apoferritina*, para formar *transferrina*, que é, em seguida, transportada pelo plasma. O ferro, na transferrina, está ligado frouxamente e, por conseguinte, pode ser liberado para qualquer célula em qualquer ponto do corpo. O excesso de ferro no sangue é depositado, *de modo especial*, nos hepatócitos e, em menor quantidade, nas células reticuloendoteliais da medula óssea.

No citoplasma das células, o ferro se combina principalmente com uma proteína, *apoferritina*, formando *ferritina*. A apoferritina tem peso molecular de cerca de 460.000, e uma quantidade variável de ferro pode se combinar, por meio de aglomerados de radicais de ferro, com essa grande molécula; dessa maneira, a ferritina pode conter de pequenas a grandes quantidades de ferro. Esse ferro armazenado sob a forma de ferritina é referido como *ferro de depósito*.

Pequenas quantidades de ferro no reservatório de depósito são armazenadas sob uma forma extremamente insolúvel, denominada *hemossiderina*. Isso ocorre, de modo particular, quando a quantidade total de ferro no organismo é superior à que pode ser acomodada no reservatório de depósito da apoferritina. A hemossiderina forma aglomerados bastante grandes nas células e, portanto, pode ser observada ao microscópio como grandes partículas. Por outro lado, as partículas de ferritina são tão pequenas e dispersas que, em geral, só podem ser visualizadas no citoplasma celular por meio da microscopia eletrônica.

Quando a quantidade de ferro no plasma diminui, parte do ferro no depósito de ferritina é mobilizado com facilidade e transportado sob forma de transferrina pelo plasma, para as áreas do corpo onde é necessário. A característica singular da molécula de transferrina consiste em sua forte ligação aos receptores das membranas celulares das hemácias na medula óssea. A seguir, juntamente com o ferro ligado, ela é ingerida pelo eritroblasto por endocitose. Nos eritroblastos, a transferrina libera diretamente o ferro para as mitocôndrias, onde o heme é sintetizado. Nas pessoas que não têm uma quantidade adequada de trans-

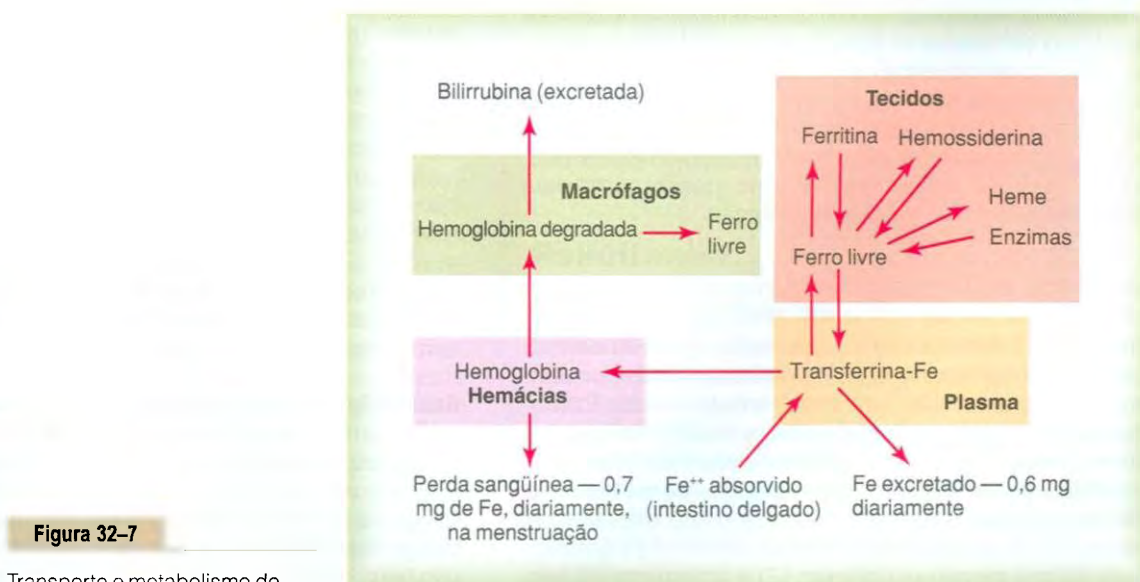


Figura 32-7

Transporte e metabolismo do ferro.

ferrina no sangue, a deficiência do transporte de ferro para os eritroblastos pode provocar *anemia hipocrômica* grave — ou seja, hemácias contendo uma quantidade de hemoglobina muito menor que a normal.

Quando as hemácias completam seu tempo de vida e são destruídas, a hemoglobina liberada pelas células é fagocitada pelas células do sistema de monócitos-macrófagos. O ferro é liberado e, a seguir, em sua maior parte, armazenado no reservatório de ferritina para ser usado conforme seja necessário, para formação de nova molécula de hemoglobina.

Perda Diária de Ferro. Um homem excreta cerca de 0,6 miligrama de ferro por dia, principalmente nas fezes. Quantidades adicionais de ferro são perdidas toda vez que ocorrem hemorragias. Para a mulher, a perda adicional sangüínea menstrual leva, a longo prazo, à média de cerca de 1,3 mg/dia.

Absorção de Ferro no Trato Intestinal

O ferro é absorvido em todas as porções do intestino delgado, principalmente, pelo mecanismo a seguir. O fígado secreta quantidades moderadas de *apotransferrina* na bile, que flui, pelo ducto biliar, até o duodeno. No intestino delgado, a apotransferrina se liga ao ferro livre e também a certos compostos férricos, como a hemoglobina e a mioglobina da carne, que constituem as duas fontes mais importantes de ferro da dieta. Essa combinação é referida como *transferrina*. Ela, por sua vez, é atraída e se liga a receptores na membrana das células epiteliais intestinais. A seguir, pelo processo de pinocitose, a molécula de transferrina, com seu armazenamento de ferro, é absorvida pelas células epiteliais e posteriormente liberada para os capilares sangüíneos, situados abaixo dessas células, sob a forma de *transferrina plasmática*.

A absorção de ferro do intestino é extremamente lenta, com um máximo de apenas alguns miligramas por dia. Isso significa que, mesmo quando grandes quantidades de ferro estão presentes na dieta, somente uma pequena proporção pode ser absorvida.

Regulação do Ferro Corporal Total pelo Controle da Intensidade de Absorção. Quando o corpo fica saturado com ferro e todas as apoferritinas das áreas de reserva de ferro já estão combinadas ao ferro, a absorção de ferro adicional pelo trato intestinal diminui acentuadamente. Por outro lado, quando as reservas de ferro estão depletadas, a intensidade da sua absorção pode ser acelerada, provavelmente, por cinco ou mais vezes o normal. Assim sendo, o ferro corporal total é regulado, em grande parte, pela variação da intensidade de sua absorção.

Meia-vida e Destruição das Hemácias

Quando as hemácias são transportadas da medula óssea para o sistema circulatório, elas normalmente circulam por 120 dias, em média, antes de serem destruídas. Embora as células maduras da linhagem vermelha não tenham núcleo, mitocôndrias ou retículo endoplasmático, elas contêm enzimas citoplasmáticas capazes de metabolizar glicose e formar pequenas quantidades de trifosfato de adenosina. Essas enzimas também mantêm (1) a flexibilidade de sua membrana celular, (2) o transporte de íons

através da membrana, (3) o ferro das hemoglobinas na forma ferrosa, em vez de na forma férrica, além de (4) impedirem a oxidação das proteínas presentes nas hemácias. Mesmo assim, o sistema metabólico das hemácias senis fica, de forma progressiva, menos ativo, e as células tornam-se cada vez mais frágeis, presumivelmente devido ao desgaste de seus processos vitais.

Quando a membrana das hemácias fica frágil, a célula se rompe durante sua passagem por algum ponto estreito da circulação. Muitas das hemácias se autodestroem no baço, onde os espaços entre as trabéculas estruturais da polpa vermelha, pelos quais deve passar a maioria das hemácias, medem apenas 3 micrômetros de largura, em comparação com o diâmetro de 8 micrômetros das hemácias. Quando o baço é removido, o número de hemácias anormais e de células senis circulantes no sangue aumenta consideravelmente.

Destruição da Hemoglobina. Quando as hemácias se rompem e liberam hemoglobina, esta é fagocitada praticamente de imediato pelos macrófagos em muitas partes do organismo, mas de modo especial pelas células de Kupfer, no fígado, e pelos macrófagos, no baço e na medula óssea. No decorrer das próximas horas a dias, os macrófagos liberam o ferro da hemoglobina de volta para o sangue, para ser transportado pela transferrina até a medula óssea, para produção de novas hemácias, ou para o fígado e outros tecidos, para armazenamento sob a forma de ferritina. A porção porfirina da molécula de hemoglobina é convertida, pelos macrófagos, por meio de diversas etapas, no pigmento biliar *bilirrubina*, que, em seguida, é secretada pelo fígado na bile, como discutido, em relação à função hepática, no Capítulo 70.

Anemias

Anemia significa deficiência de hemoglobina no sangue, que pode ser causada pela redução do número de hemácias ou pela redução do teor celular de hemoglobina. A seguir, são discutidos alguns tipos de anemia e suas causas fisiológicas.

Anemia por Perda Sangüínea. Após a hemorragia rápida, o corpo repõe a porção líquida do plasma em um a três dias, mas isso leva à diminuição da concentração de células vermelhas da linhagem sangüínea. Se outra hemorragia não ocorrer, a concentração de hemácias, em geral, se normaliza dentro de três a seis semanas.

Na perda crônica de sangue, a pessoa com frequência não consegue absorver ferro suficiente no intestino, para formar hemoglobina na mesma velocidade em que ela é perdida. Como consequência, as células vermelhas produzidas são, então, muito menores que as normais, contendo menor quantidade de hemoglobina e dando origem à *anemia microcítica hipocrômica*, mostrada na Figura 32-3.

Anemia Aplásica. A *aplasia da medula óssea* está relacionada à falta de medula óssea funcionante. Por exemplo, a pessoa exposta à radiação gama, originada de explosão de artefato nuclear, pode, provavelmente, ter destruição completa de sua medula óssea, seguida, em poucas semanas, por anemia letal. Da mesma forma, o tratamento excessivo com raios X, certos produtos químicos industriais,

e até mesmo fármacos a que a pessoa seja sensível, podem produzir o mesmo efeito.

Anemia Megaloblástica. Com base nas discussões anteriores sobre a vitamina B₁₂, o ácido fólico e o fator intrínseco da mucosa gástrica, pode-se compreender facilmente que a perda de qualquer um desses fatores pode levar à reprodução lentificada dos eritroblastos na medula óssea. Como consequência, as hemácias crescem de modo excessivo, assumindo formas anômalas, sendo denominadas *megaloblastos*. Por conseguinte, a atrofia da mucosa gástrica, como a que ocorre na *anemia perniciosa*, ou a perda do estômago após gastrectomia total, pode levar ao desenvolvimento de anemia megaloblástica. Além disso, pacientes com espru intestinal, no qual o ácido fólico, a vitamina B₁₂ e outros compostos da vitamina B são muito pouco absorvidos, desenvolvem com frequência anemia megaloblástica. Como os eritroblastos não conseguem proliferar de forma suficientemente rápida para formar o número normal de hemácias, as células vermelhas produzidas são, em sua maioria, grandes, com formas bizarras e membranas frágeis. Essas células se rompem com facilidade, de modo que a pessoa precisa, com urgência, de quantidades adequadas de hemácias.

Anemia Hemolítica. Diversas anormalidades das hemácias, muitas das quais são hereditárias, tornam as células frágeis a ponto de se romperem facilmente quando passam pelos capilares, de forma especial, pelo baço. Embora o número formado de hemácias seja normal ou até mesmo maior do que o normal em algumas doenças hemolíticas, o tempo de vida das hemácias frágeis é tão curto que as células são destruídas muito mais rapidamente do que podem ser formadas, com o conseqüente desenvolvimento de anemia grave. A seguir, são discutidos alguns desses tipos de anemia.

Na *esferocitose hereditária*, as hemácias são muito pequenas e *esféricas*, em lugar dos discos bicôncavos normais. Essas células são incapazes de suportar as forças de compressão, por não terem a estrutura flexível e frouxa, como uma bolsa, da membrana celular dos discos bicôncavos. Ao passarem pela polpa esplênica e por outros leitos vasculares, são facilmente rompidas até por uma leve compressão.

Na *anemia falciforme*, que ocorre em 0,3% a 1,0% dos negros da África ocidental e dos afro-americanos, as células contêm tipo de anormal de hemoglobina, denominada *hemoglobina S*, produzida por cadeias beta anormais da molécula de hemoglobina, como explicado anteriormente neste capítulo. Quando essa hemoglobina é exposta a baixas concentrações de oxigênio, ela precipita em longos cristais no interior das hemácias. Esses cristais alongam a célula, conferindo-lhe o aspecto de foice, em vez de um disco bicôncavo. A hemoglobina precipitada também danifica a membrana celular de tal forma que as células ficam extremamente frágeis, resultando em anemia grave. Tais pacientes frequentemente experimentam um círculo vicioso de eventos referido como “crise” da anemia falciforme, na qual a baixa tensão de oxigênio nos tecidos produz afoçamento (*sickling*), levando à ruptura das hemácias, o que, por sua vez, provoca redução ainda maior da tensão de oxigênio, com maior afoçamento e destruição das hemácias. Uma vez que o processo se inicie, ele progride rapidamente, pro-

movendo redução acentuada da massa de hemácias em poucas horas e, com frequência, morte.

Na *eritroblastose fetal*, as hemácias Rh-positivas do feto são atacadas por anticorpos da mãe Rh-negativa. Esses anticorpos fragilizam as células Rh positivas, resultando em rápida ruptura e levando ao nascimento de uma criança com anemia grave. Esse assunto é discutido no Capítulo 35, em relação ao fator Rh do sangue. A formação extremamente rápida de novas hemácias, para compensar as células destruídas na eritroblastose fetal, leva à formação de grande número de formas precoces *blásticas* das hemácias, para serem liberadas da medula óssea para o sangue.

Efeitos da Anemia sobre o Sistema Circulatório

A viscosidade do sangue, discutida no Capítulo 14, depende quase que exclusivamente da concentração das hemácias. Na anemia grave, a viscosidade do sangue pode cair por até 1,5 vezes a da água, em relação ao valor normal de cerca de três. Isso diminui a resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos periféricos, de modo que a quantidade de sangue muito maior do que a normal flui pelos tecidos e retorna ao coração, aumentando, de modo considerável, o débito cardíaco. Além disso, a hipoxia resultante do transporte diminuído de oxigênio pelo sangue faz com que os vasos sanguíneos dos tecidos periféricos se dilatem, permitindo aumento, ainda maior, do retorno de sangue para o coração, o que aumenta o débito cardíaco para níveis ainda mais altos — algumas vezes, de três a quatro vezes o normal. Por conseguinte, um dos principais efeitos da anemia consiste no grande *aumento do débito cardíaco*, bem como no *acentuado aumento da sobrecarga do bombeamento cardíaco*.

O aumento do débito cardíaco na anemia compensa, em parte, seu efeito de redução do transporte de oxigênio na anemia, visto que, apesar de cada unidade de sangue transportar apenas pequenas quantidades de oxigênio, a velocidade do fluxo sanguíneo pode ficar aumentada o suficiente para a liberação de uma quantidade quase normal de oxigênio para aos tecidos. Entretanto, quando a pessoa com anemia começa a se exercitar, o coração não é capaz de bombear maiores quantidades de sangue do que já bombeia. Conseqüentemente, durante o exercício físico que aumenta de modo acentuado a demanda por oxigênio dos tecidos, ocorre hipoxia tecidual extrema com desenvolvimento de *insuficiência cardíaca aguda*.

Policitemia

Policitemia Secundária. Toda vez que os tecidos ficam hipóxicos devido à baixa tensão de oxigênio no ar inspirado, como nas grandes altitudes ou devido ao suprimento deficiente de oxigênio para os tecidos, como ocorre na insuficiência cardíaca, os órgãos hematopoéticos automaticamente começam a produzir grandes quantidades de hemácias extras. Essa condição é denominada *policitemia secundária*, e a contagem de hemácias aumenta, muitas vezes, para 6 a 7 milhões/mm³, ou seja, cerca de 30% acima da contagem normal.

Um tipo comum de policitemia secundária, denominada *policitemia fisiológica*, ocorre nos nativos que vivem em altitudes de 4.267 a 4.876 metros, onde a tensão de oxigênio atmosférico é muito baixa. A contagem de hemácias no sangue é em geral de 6 a 7 milhões/mm³; isso permite que essas pessoas mantenham um nível relativamente alto de trabalho contínuo até mesmo na atmosfera rarefeita.

Policitemia Vera (Eritremia). Além das pessoas portadoras de policitemia fisiológica, outras desenvolvem a condição patológica referida como *policitemia vera*, na qual a contagem de hemácias pode atingir de 7 a 8 milhões/mm³ e o hematócrito pode estar em 60% a 70%, em vez do normal de 40% a 45%. A policitemia vera é causada por uma aberração genética nas células hemocitoblásticas que produzem hemácias. As células blásticas não param mais de produzir hemácias, mesmo quando já existe um número excessivo de células. Isso causa produção excessiva de hemácias, de modo análogo a um tumor de mama que causa produção excessiva de um tipo específico de célula mamária. Em geral, isto provoca também produção excessiva de leucócitos e de plaquetas.

Na policitemia vera, não apenas o hematócrito aumenta, mas também o volume sangüíneo total, em alguns casos, até o dobro do normal. Como consequência, todo o sistema vascular fica extremamente ingurgitado. Além disso, muitos dos capilares sangüíneos são obstruídos pelo sangue viscoso, visto que a viscosidade do sangue na policitemia vera por vezes aumenta de seu valor normal de três vezes para 10 vezes da viscosidade água.

Efeito da Policitemia sobre o Funcionamento do Sistema Circulatório

Devido à viscosidade sangüínea excessivamente aumentada na policitemia, o fluxo de sangue pelos vasos periféricos é com frequência muito lento. Segundo os fatores que regulam o retorno de sangue para o coração, como discutido no Capítulo 20, o aumento da viscosidade sangüínea tende a *diminuir* a velocidade do retorno venoso para o coração. Por outro lado, o volume de sangue está acentuadamente aumentado na policitemia, o que tende a *aumentar* o retorno venoso. Na verdade, o débito cardíaco na policitemia não se afasta muito do normal, visto que esses dois fatores mais ou menos se neutralizam mutuamente.

A pressão arterial também está normal na maioria dos indivíduos com policitemia, embora ocorra elevação da

pressão arterial em cerca de um terço dos casos. Isso significa que os mecanismos reguladores da pressão arterial, em geral, são capazes de compensar a tendência da viscosidade aumentada do sangue de aumentar a resistência periférica e, em consequência, de elevar a pressão arterial. Após certos limites, entretanto, esses mecanismos reguladores falham e a hipertensão se desenvolve.

A coloração da pele depende, em grande parte, da quantidade de sangue no plexo venoso cutâneo subpapilar. Na policitemia vera, a quantidade de sangue nesse plexo fica muito aumentada. Além disso, como o sangue flui lentamente pelos capilares cutâneos antes de chegar ao plexo venoso, uma quantidade de hemoglobina maior do que a normal é desoxigenada. A coloração azulada de todas as hemoglobinas desoxigenadas mascara a coloração vermelha da hemoglobina oxigenada. Assim sendo, a pessoa com policitemia vera, em geral, tem aparência corada, com tonalidade azulada (cianótica) da pele.

Referências

- Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov* 3:152, 2004.
- Brissot P, Troade MB, Loreal O: The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr Hematol Rep* 3:107, 2004.
- Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease. *BMJ* 327:1151, 2003.
- Fandrey J: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R977, 2004.
- Hallberg L: Perspectives on nutritional iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 21:1, 2001.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 117:285, 2004.
- Lappin T: The cellular biology of erythropoietin receptors. *Oncologist* 8(Suppl 1):15, 2003.
- Maxwell P: HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol* 14:2712, 2003.
- Persons DA: Update on gene therapy for hemoglobin disorders. *Curr Opin Mol Ther* 5:508, 2003.
- Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis — a new look at an old disease. *N Engl J Med* 350:2383, 2004.
- Shah S, Vega R: Hereditary spherocytosis. *Pediatr Rev* 25:168, 2004.
- Tefferi A: A contemporary approach to the diagnosis and management of polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2:237, 2003.
- Trigg ME: Hematopoietic stem cells. *Pediatrics* 113(4 Suppl):1051, 2004.

Resistência do Corpo à Infecção:

I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monocítico- Macrofágico e Inflamação



Nossos corpos são expostos continuamente a bactérias, vírus, fungos e parasitas, todos encontrados, nas condições normais e em graus variáveis, na pele, na boca, nas vias respiratórias, no trato intestinal, nas membranas de revestimento dos olhos e mesmo no trato urinário. Muitos desses agentes infecciosos são capazes de produzir anormalidades graves nas funções fisiológicas ou até mesmo morte, se invadirem os tecidos profundos.

Além disso, somos, de forma intermitente, expostos a outras bactérias e vírus extremamente infecciosos além dos presentes nas condições normais, e esses microrganismos podem causar doenças agudas letais, como pneumonia, infecções estreptocócicas e febre tifóide.

Nossos corpos têm um sistema especial para combater as diferentes infecções e agentes tóxicos. Esse sistema é formado pelos leucócitos (glóbulos brancos) e células teciduais derivadas dos leucócitos. Essas células atuam em conjunto por dois modos para impedir a doença: (1) pela verdadeira destruição das bactérias ou dos vírus, por *fagocitose* e (2) pela formação de *anticorpos* e *linfócitos sensibilizados*, capazes de destruir ou inativar o invasor. Este capítulo trata do primeiro desses processos, e o Capítulo 34, do segundo.

Leucócitos (Glóbulos Brancos)

Os leucócitos, também chamados de *glóbulos brancos*, são as unidades móveis do sistema protetor do corpo. Eles são formados, em parte, na medula óssea (*granulócitos*, *monócitos* e alguns *linfócitos*) e, em outra parte, no tecido linfático (*linfócitos* e *plasmócitos*). Após sua formação, eles são transportados pelo sangue a diversas partes do corpo, onde forem necessários.

O valor real dos glóbulos brancos é que, em sua maioria, eles são especificamente transportados para áreas de infecção e inflamação graves, promovendo a rápida e potente defesa contra agentes infecciosos. Como veremos mais adiante, os granulócitos e os monócitos têm capacidade especial para "detectar e destruir" um invasor estranho.

Características Gerais dos Leucócitos

Tipos de Glóbulos Brancos. Seis tipos de glóbulos brancos estão presentes no sangue. Eles são os *neutrófilos polimorfonucleares*, *eosinófilos polimorfonucleares*, *basófilos polimorfonucleares*, *monócitos*, *linfócitos* e, ocasionalmente, *plasmócitos*. Além desses, é encontrado grande número de *plaquetas*, que são fragmentos de outro tipo de célula semelhante aos leucócitos encontrados na medula óssea, o *megacariócito*. Os três primeiros tipos de células, as células polimorfonucleares, têm aparência granular, como mostrado pelas células de números 7, 10 e 12 na Figura 33-1, motivo de serem chamadas *granulócitos* ou, na terminologia clínica, "polis", devido aos seus múltiplos núcleos.

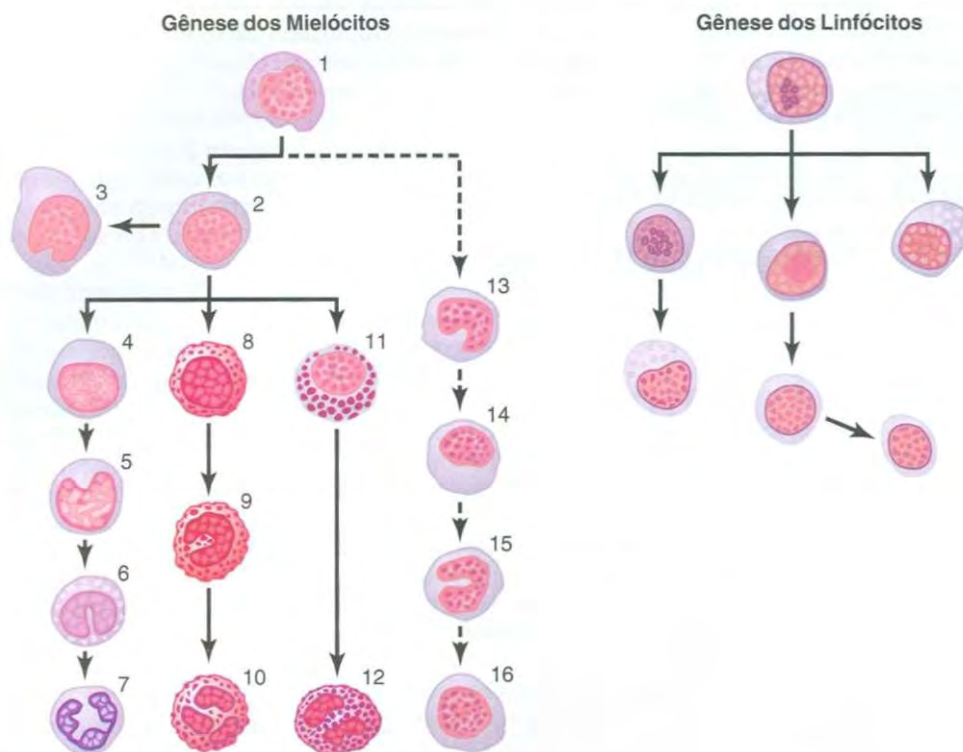


Figura 33-1

Gênese dos leucócitos. As diferentes células da série dos mielócitos são 1, mieloblasto; 2, promielócito; 3, megacariócito; 4, mielócito neutrófilo; 5, metamielócito neutrófilo jovem; 6, metamielócito neutrófilo "em bastão"; 7, neutrófilo polimorfonuclear; 8, mielócito eosinófilo; 9, metamielócito eosinófilo; 10, eosinófilo polimorfonuclear; 11, mielócito basófilo; 12, basófilo polimorfonuclear; 13-16, estágios da formação do monócito.

Os granulócitos e os monócitos protegem o corpo contra microrganismos invasores, principalmente por meio de sua ingestão — ou seja, pela *fagocitose*. Os linfócitos e os plasmócitos atuam principalmente em conexão com o sistema imune; isto é discutido no Capítulo 34. Por fim, a função das plaquetas é especificamente a de ativar o mecanismo da coagulação sangüínea, discutido no Capítulo 36.

Concentrações dos Diferentes Glóbulos Brancos no Sangue.

O ser humano adulto tem cerca de 7.000 leucócitos por microlitro de sangue (em comparação com cinco milhões de hemácias). Do total de leucócitos, as porcentagens normais dos diferentes tipos de células são as seguintes:

Neutrófilos polimorfonucleares	62,0%
Eosinófilos polimorfonucleares	2,3%
Basófilos polimorfonucleares	0,4%
Monócitos	5,3%
Linfócitos	30,0%

O número de plaquetas, que são somente fragmentos de células, em cada microlitro de sangue é normalmente de cerca de 300.000.

Gênese dos Leucócitos

A diferenciação inicial das células-tronco hematopoéticas pluripotenciais nos quatro tipos de células-tronco comprometidas é mostrada na Figura 32-2 do capítulo anterior. Além das células comprometidas para formar as hemácias, são formadas duas grandes linhagens de *leucócitos*, as

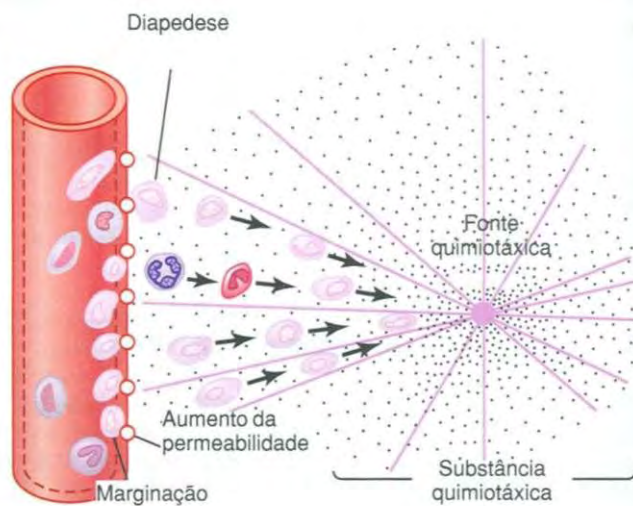


Figura 33-2

Movimento dos neutrófilos por *diapedese* através dos poros capilares e por *quimiotaxia* pela área de lesão tecidual.

linhagens mielocítica e linfocítica. O lado esquerdo da Figura 33-1 mostra a linhagem *mielocítica*, começando com o *mieloblasto*; o lado direito mostra a *linhagem linfocítica*, começando com o *linfoblasto*.

Os granulócitos e os monócitos são formados somente na medula óssea. Os linfócitos e os plasmócitos são produzidos principalmente nos diversos tecidos linfogênicos — de modo especial, nos linfonodos, no baço, no timo, nas tonsilas e em vários bolsões de tecido linfóide em outras partes do corpo, como na medula óssea e nas chamadas placas de Peyer, por baixo do epitélio da parede do intestino.

Os leucócitos formados na medula óssea ficam armazenados na medula até que sejam necessários no sistema circulatório. Quando surge essa necessidade, vários fatores provocam a liberação dos leucócitos (esses fatores são discutidos adiante). Normalmente, uma quantidade aproximada do triplo do número de leucócitos circulantes está armazenada na medula. Essa quantidade representa o suprimento para cerca de seis dias dessas células.

Os linfócitos são armazenados, em sua maioria, nos diversos tecidos linfóides, exceto por um pequeno número que está sendo temporariamente transportado pelo sangue.

Como mostrado na Figura 33-1, os megacariócitos (célula 3) são também formados na medula óssea, onde se fragmentam; os pequenos fragmentos, conhecidos como *plaquetas* (ou *trombócitos*), passam para o sangue. Eles são muito importantes no desencadeamento da coagulação sanguínea.

Tempo de Vida dos Leucócitos

A vida dos granulócitos após sua liberação pela medula óssea é normalmente de quatro a oito horas circulando pelo sangue, e de mais quatro a cinco dias nos tecidos onde são necessários. Durante as infecções graves, essa duração total da vida dos leucócitos em geral se encurta para algumas horas, porque os granulócitos se dirigem com rapidez ainda maior para a área infectada, para exercer suas funções e, no processo, serem destruídos.

Os monócitos têm também curto tempo de trânsito, de 10 a 20 horas no sangue, antes de atravessar as membranas capilares em direção aos tecidos. Uma vez nos tecidos, essas células aumentam seu volume para se transformar em *macrófagos teciduais*, e, nessa forma, podem viver por meses, a menos que sejam destruídos durante a execução de suas funções fagocíticas. Os macrófagos teciduais são a base do *sistema dos macrófagos teciduais*, discutido em maiores detalhes adiante, que é responsável pela defesa contínua contra as infecções.

Os linfócitos entram de forma contínua no sistema circulatório, junto com a drenagem da linfa dos linfonodos e de outros tecidos linfóides. Depois de algumas horas, passam do sangue de volta para os tecidos por diapedese. Então, passado algum tempo, eles reentram na linfa e retornam várias vezes para o sangue; assim, existe uma circulação contínua de linfócitos por todo o corpo. Os linfócitos têm uma sobrevida que varia de semanas a meses; essa sobrevida dos linfócitos depende da necessidade do corpo para essas células.

As plaquetas no sangue são substituídas a cada 10 dias; em outras palavras, aproximadamente 30.000 plaquetas são formadas a cada dia para cada microlitro de sangue.

Os Neutrófilos e Macrófagos Fazem a Defesa contra as Infecções

São principalmente os neutrófilos e os macrófagos teciduais que atacam e destroem as bactérias, os vírus e outros agentes invasores. Os neutrófilos são células maduras que

podem atacar e destruir bactérias mesmo no sangue circulante. De modo inverso, os macrófagos teciduais começam sua vida como monócitos no sangue, que são células imaturas que, ainda no sangue, têm pouca capacidade de combater os agentes infecciosos. Entretanto, assim que essas células entram nos tecidos, elas começam a aumentar de volume — algumas vezes, seus diâmetros aumentam por cinco vezes — podendo atingir 60 a 80 micrômetros, tamanho que pode ser visto a olho nu. Essas células são agora denominadas *macrófagos* e são extremamente capazes de combater os agentes patológicos intratecduais.

Os Leucócitos Entram nos Espaços Teciduais por Diapedese.

Os neutrófilos e os monócitos podem se espremer através dos poros dos capilares sanguíneos por *diapedese*. Ou seja, mesmo que um poro seja muito menor do que a célula, uma pequena porção da célula desliza pelo poro a cada vez; a porção que desliza pelo poro fica momentaneamente limitada ao tamanho do poro, como mostrado na Figura 33-2.

Os Leucócitos Movem-se pelos Espaços Teciduais por Movimento Amebóide.

Os neutrófilos e os macrófagos podem se deslocar através dos tecidos por movimento amebóide, descrito no Capítulo 2. Algumas células se movem com velocidade de até 40 $\mu\text{m}/\text{min}$, uma distância correspondente a seu comprimento, a cada minuto.

Os Leucócitos são Atraídos para as Áreas de Tecido Inflamado por Quimiotaxia.

Várias substâncias químicas diferentes nos tecidos fazem com que os neutrófilos e macrófagos se movam na direção da fonte desta substância. Esse fenômeno, mostrado na Figura 33-2, é designado como *quimiotaxia*. Quando o tecido fica inflamado, é formada pelo menos uma dúzia de diferentes produtos que causam quimiotaxia na direção da área inflamada. Essas substâncias incluem (1) algumas das toxinas bacterianas e virais, (2) produtos degenerativos dos tecidos inflamados propriamente ditos, (3) vários produtos das reações do “complexo do complemento” (discutido no Cap. 34) ativado nos tecidos inflamados e (4) vários produtos das reações causadas pela coagulação sanguínea na área inflamada, bem como outras substâncias.

Como mostrado na Figura 33-2, a quimiotaxia depende do gradiente de concentração da substância quimiotática. A concentração é maior próximo à sua fonte, o que determina o movimento unidirecional dos leucócitos. A quimiotaxia age por distâncias de até 100 micrômetros do tecido inflamado. Por conseguinte, como nenhuma área tecidual está à distância acima de 50 micrômetros de um capilar, o sinal quimiotático pode promover com facilidade o deslocamento de hordas de leucócitos, dos capilares para a área inflamada.

Fagocitose

A função mais importante dos neutrófilos e dos macrófagos é a *fagocitose*, que significa ingestão celular do agente agressor. Os fagócitos devem ser seletivos quanto ao material que é fagocitado; caso contrário, células e estruturas normais do corpo poderiam ser ingeridas. A ocorrência de fagocitose depende de três procedimentos seletivos.

Primeiro, a maioria das estruturas naturais nos tecidos tem superfícies lisas que resistem à fagocitose. Mas, se a superfície é áspera, a probabilidade de fagocitose aumenta.

Segundo, a maioria das substâncias naturais do corpo tem revestimentos protéicos protetores que repelem os fagócitos. De forma inversa, a maioria dos tecidos mortos e das partículas estranhas ao corpo não apresenta esse revestimento protetor, o que os faz sujeitos à fagocitose.

Terceiro, o sistema imune do corpo (descrito em detalhes no Cap. 34) desenvolve *anticorpos* contra os agentes infecciosos, como as bactérias. Os anticorpos aderem às membranas bacterianas tornando-as especialmente suscetíveis à fagocitose. Para isso, a molécula do anticorpo também se combina com o produto C3 da *cascata de complemento*, que é uma parte adicional do sistema imune discutida no próximo capítulo. As moléculas C3, por sua vez, se prendem a receptores da membrana do fagócito, iniciando o processo de fagocitose. Esse processo de seleção e de fagocitose é referido como *opsonização*.

A Fagocitose pelos Neutrófilos. Os neutrófilos que penetram nos tecidos já são células maduras, capazes de iniciar imediatamente a fagocitose. Ao se aproximar da partícula a ser fagocitada, o neutrófilo primeiro se prende à partícula, e, em seguida, emite pseudópodos em todas as direções ao redor da partícula. Os pseudópodos se encontram no outro lado e se fundem. Isso cria uma câmara fechada contendo a partícula fagocitada. A seguir, a câmara se invagina para a cavidade citoplasmática e rompe suas conexões com a membrana externa da célula, para formar uma *vesícula fagocítica* que flutua livremente (também chamada de *fagossoma*) no citoplasma. Um mesmo neutrófilo pode, em geral, fagocitar cerca de três a 20 bactérias antes de ser inativado e morrer.

A Fagocitose pelos Macrófagos. Os macrófagos são o produto final dos monócitos que penetram nos tecidos vindos do sangue. Quando ativados pelo sistema imune, como descrito no Capítulo 34, eles são fagócitos muito mais potentes que os neutrófilos, capazes em geral de fagocitar até 100 bactérias. Têm também a capacidade de envolver partículas muito maiores, até mesmo hemácias inteiras ou, ocasionalmente, parasitas da malária, enquanto os neutrófilos não são capazes de fagocitar partículas muito maiores do que bactérias. Além disso, após a digestão das partículas, os macrófagos podem eliminar os produtos residuais e, com frequência, sobrevivem e funcionam por muitos mais meses.

Uma Vez Fagocitadas, a Maioria das Partículas é Digerida pelas Enzimas Intracelulares. Quando a partícula estranha é fagocitada, lisossomas e outros grânulos citoplasmáticos no neutrófilo ou no macrófago entram em contato imediatamente com a vesícula fagocítica e suas membranas se fundem, esvaziando muitas enzimas digestivas e agentes bactericidas nessa vesícula. Assim, a vesícula fagocítica passa a ser uma *vesícula digestiva*, e a digestão das partículas fagocitadas começa imediatamente.

Os neutrófilos e os macrófagos contêm grande número de lisossomas repletos de *enzimas proteolíticas* especificamente voltadas para a digestão de bactérias e de outras

matérias protéicas estranhas. Os lisossomas dos macrófagos (mas não dos neutrófilos) contêm também grande quantidade de *lipases*, que digerem as espessas membranas lipídicas de bactérias como o bacilo da tuberculose.

Tanto os Neutrófilos quanto os Macrófagos Podem Matar Bactérias. Além da digestão das bactérias ingeridas nos fagossomas, os neutrófilos e macrófagos contêm *agentes bactericidas* que matam a maioria das bactérias mesmo quando as enzimas lisossômicas não conseguem digeri-las. Esse fato é especialmente importante, porque algumas bactérias têm revestimentos protetores ou outros fatores que impedem sua destruição pelas enzimas digestivas. Grande parte desse efeito mortal resulta de diversos *agentes oxidantes* potentes formados por enzimas nas membranas do fagossoma ou por uma organela especial chamada *peroxissoma*. Esses agentes oxidantes incluem grande quantidade de *superóxido* (O_2^-), *peróxido de hidrogênio* (H_2O_2) e *íons hidroxila* ($-OH^\cdot$), todos letais para a maioria das bactérias, mesmo em pequena quantidade. Além disso, uma das enzimas lisossômicas, a mieloperoxidase, catalisa a reação entre o H_2O_2 e os íons cloreto para formar hipocloreto, que é extremamente bactericida.

Entretanto, algumas bactérias, notadamente o bacilo da tuberculose, têm revestimentos resistentes à digestão lisossômica e também secretam substâncias que resistem parcialmente aos efeitos dos neutrófilos e macrófagos. Essas bactérias são responsáveis por muitas doenças crônicas, como a tuberculose.

O Sistema Celular Monocítico-Macrófágico (Sistema Reticuloendotelial)

Nos parágrafos anteriores, descrevemos os macrófagos principalmente como células móveis que são capazes de se deslocar pelos tecidos. Entretanto, depois de entrarem nos tecidos e se transformarem em macrófagos, outra grande parte dos monócitos fica presa aos tecidos, lá permanecendo durante meses ou anos até que seja mobilizada para realizar suas funções protetoras locais específicas. Eles têm as mesmas capacidades dos macrófagos móveis para fagocitar muitas bactérias, vírus, tecido necrótico ou outras partículas estranhas nos tecidos. E, quando apropriadamente estimulados, eles podem romper suas conexões e voltar a ser macrófagos móveis, capazes de responder à quimiotaxia e a todos os outros estímulos relacionados ao processo inflamatório. Assim, o corpo tem um amplo “sistema monocítico-macrófágico” em praticamente todas as áreas teciduais.

A combinação total de monócitos, macrófagos móveis e macrófagos teciduais fixos e algumas células endoteliais especializadas na medula óssea, no baço e nos linfonodos é referida como *sistema reticuloendotelial*. Entretanto, todas ou quase todas essas células são derivadas de células-tronco monocíticas; portanto, o sistema reticuloendotelial é quase sinônimo do sistema monocítico-macrófágico. Como o termo *sistema reticuloendotelial* é muito mais conhecido na literatura médica do que o *sistema monocítico-*

macrofágico, ele deve ser lembrado como um sistema fagocítico generalizado presente em todos os tecidos, especialmente nas áreas teciduais onde grandes quantidades de partículas, toxinas e outras substâncias indesejáveis devem ser destruídas.

Macrófagos Teciduais na Pele e nos Tecidos Subcutâneos (Histiócitos). Apesar de a pele ser principalmente inexpugnável aos agentes infecciosos, esse fato não é verdadeiro quando a integridade da pele é rompida. Quando a infecção se inicia no tecido subcutâneo e inflamação local se instala, os macrófagos teciduais locais podem se dividir *in situ* e formar novos macrófagos. Essas células podem realizar as funções usuais de ataque e destruição dos agentes infecciosos, como descritas anteriormente.

Macrófagos nos Linfonodos. Essencialmente nenhuma partícula de substância que penetre nos tecidos, como as bactérias, pode ser absorvida diretamente através das membranas capilares para o sangue. Em vez disso, se essas partículas não são destruídas localmente nos tecidos, elas entram na linfa e drenam para os linfonodos situados de modo intermitente ao longo do curso do fluxo linfático. As partículas estranhas ficam aprisionadas nesses linfonodos em rede de seios revestidos por *macrófagos teciduais*.

A Figura 33-3 ilustra a organização geral do linfonodo, mostrando a linfa entrando através da cápsula do linfonodo pelos *vasos linfáticos aferentes*, seguindo pelos *seios medulares do linfonodo*, e, por fim, saindo do *hilo* pelos *linfáticos eferentes* que eventualmente se escoam para o sangue venoso.

Grande número de macrófagos reveste os seios dos linfonodos, e, se muitas partículas penetram nos seios pela linfa, os macrófagos fagocitam essas partículas e impedem sua disseminação geral por todo o corpo.

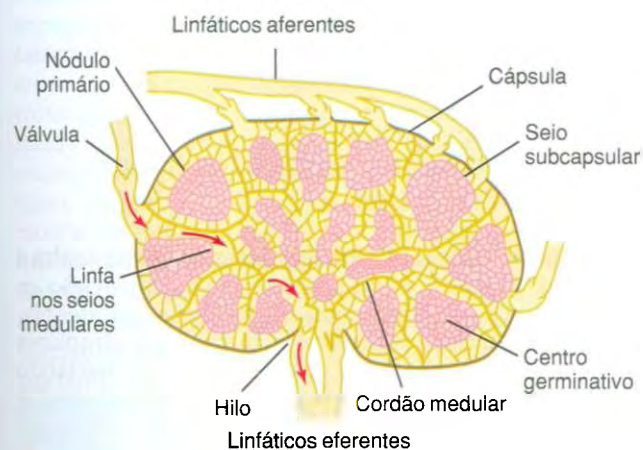


Figura 33-3

Diagrama funcional de um linfonodo. (Redesenhada de Ham AW: *Histology*, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1969.) (Modificada por Gartner, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

Macrófagos Alveolares nos Pulmões. Outra via pela qual os microrganismos invasores freqüentemente penetram no corpo é pelos pulmões. Grande número de macrófagos teciduais está presente como componentes integrais das paredes alveolares. Eles podem fagocitar partículas que ficam retidas nos alvéolos. Se as partículas são digeríveis, os macrófagos também podem digeri-las e liberar os produtos dessa digestão na linfa. Se a partícula não é digerível, os macrófagos em geral formam uma cápsula de “célula gigante” ao redor da partícula até que, em algum momento — se houver — ela possa ser dissolvida lentamente. Essas cápsulas são formadas, com freqüência, em torno dos bacilos da tuberculose, partículas da poeira de sílica, e mesmo partículas de carbono.

Macrófagos (Células de Kupffer) nos Sinusóides Hepáticos.

Outra via favorita para a invasão bacteriana do corpo é através do trato gastrointestinal. Grande número de bactérias oriundas dos alimentos ingeridos passa constantemente através da mucosa gastrointestinal para o sangue portal. Antes que esse sangue entre na circulação geral, ele passa pelos sinusóides do fígado; estes sinusóides são revestidos por macrófagos teciduais chamados de *células de Kupffer*, mostradas na Figura 33-4. Essas células formam um sistema de filtragem de partículas tão eficaz que quase nenhuma bactéria do trato gastrointestinal passa do sangue portal para a circulação sistêmica. Registros em vídeo da fagocitose pelas células de Kupffer demonstraram a fagocitose de uma bactéria em menos de 1/100 de segundo.

Macrófagos do Baço e da Medula Óssea. Se um organismo invasor consegue penetrar na circulação geral, existem outras linhas de defesa do sistema de macrófagos teci-

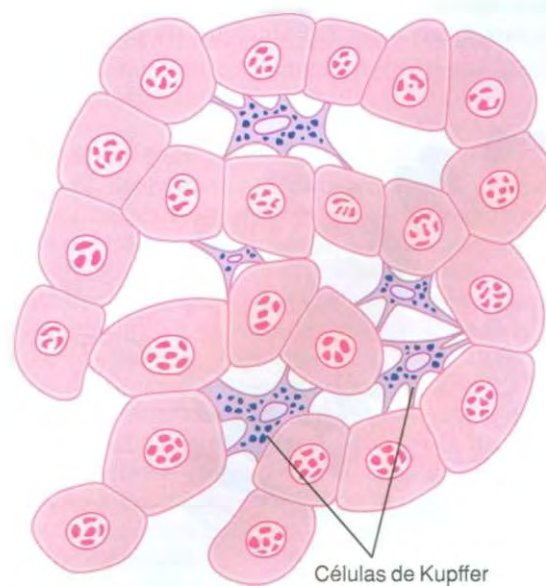


Figura 33-4

Células de Kupffer revestindo os sinusóides hepáticos, demonstrando a fagocitose de partículas de nanquim no citoplasma das células de Kupffer. (Redesenhada de Copenhagen WM, et al: *Bailey's Textbook of Histology*, 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971.)

duais, especialmente por meio dos macrófagos do baço e da medula óssea. Nesses dois tecidos, os macrófagos ficam retidos pela malha reticular dos dois órgãos, e, quando as partículas estranhas entram em contato com esses macrófagos, são fagocitadas.

O baço é similar aos linfonodos, exceto que o sangue, em vez da linfa, flui pelos espaços teciduais do órgão. A Figura 33-5 mostra um pequeno segmento periférico do tecido esplênico. Observe que uma pequena artéria entra, através cápsula esplênica, na *polpa esplênica*, terminando como pequenos capilares. Os capilares são extremamente porosos, permitindo que todo o sangue passe dos capilares para os *cordões da polpa vermelha*. A seguir, o sangue gradativamente *se espreme* pela rede trabecular desses cordões, para, após certo tempo, retornar à circulação através das paredes endoteliais dos *seios venosos*. As trabéculas da polpa vermelha são revestidas por grande número de macrófagos, como também o são os seios venosos. Essa passagem peculiar do sangue pelos dos cordões da polpa vermelha proporciona um meio excepcional de fagocitose de detritos indesejáveis encontrados no sangue, incluindo especialmente hemácias senis e anormais.

Inflamação: O Papel dos Neutrófilos e Macrófagos

Inflamação

Quando ocorre lesão tecidual, seja ela causada por bactérias, trauma, agentes químicos, calor ou qualquer outro fenômeno, diversas substâncias são liberadas pelos tecidos danificados, causando dramáticas alterações secundárias nos tecidos não lesionados ao redor. Todo esse complexo de alterações teciduais é chamado de *inflamação*.

A inflamação caracteriza-se por (1) vasodilatação dos vasos sangüíneos locais, com o conseqüente aumento do fluxo sangüíneo local; (2) aumento da permeabilidade

dos capilares, permitindo a saída de grande quantidade de líquido para os espaços intersticiais; (3) coagulação do líquido nos espaços intersticiais devido às quantidades excessivas de fibrinogênio e outras proteínas que saíram dos capilares; (4) migração de grande quantidade de granulócitos e monócitos para os tecidos e (5) dilatação das células teciduais. Alguns dos muitos produtos teciduais causadores dessas reações incluem a *histamina*, a *bradicinina*, a *serotonina*, as *prostaglandinas*, diversos *produtos da reação do sistema de complemento* (descrito no Capítulo 34), *produtos da reação do sistema da coagulação sangüínea* e várias substâncias designadas como *linfocinas*, que são liberadas pelas células T sensibilizadas (parte do sistema imune; também discutidas no Capítulo 34). Várias dessas substâncias ativam fortemente o sistema macrofágico, e, dentro de algumas horas, os macrófagos começam a devorar os tecidos destruídos. Mas, por vezes, os macrófagos também lesionam as células teciduais ainda vivas.

Efeito de “Emparedamento” da Inflamação. Um dos primeiros resultados da inflamação é o “emparedamento” da área lesada, isolando-a dos tecidos a seu redor. Os espaços teciduais e os vasos linfáticos na área inflamada são bloqueados por coágulos de fibrinogênio de modo que, após algum tempo, o líquido quase não consegue fluir por esses espaços. Esse processo de isolamento retarda a disseminação de bactérias ou produtos tóxicos.

A intensidade do processo inflamatório é em geral proporcional ao grau da lesão tecidual. Por exemplo, quando *estafilococos* invadem os tecidos, eles liberam toxinas celulares extremamente letais. Como resultado, a inflamação se desenvolve com muita rapidez — na verdade, a uma velocidade muito maior que a capacidade dos estafilococos de se multiplicarem e disseminarem. Assim, a infecção estafilocócica local, em pouco tempo e de forma característica, é “emparedada”, impedindo sua disseminação por todo o corpo. Os estreptococos, em contraste, não causam destruição tão intensa dos tecidos locais. Por isso, o processo de emparedamento se desenvolve mais lentamente, dentro de um período de muitas horas, enquanto muitos estreptococos se reproduzem e migram. Conseqüentemente, os estreptococos têm uma tendência muito maior de se disseminar pelo corpo e de causar morte do que os estafilococos, mesmo que os estafilococos sejam muito mais destrutivos para os tecidos.

Respostas dos Macrófagos e Neutrófilos durante a Inflamação

O Macrófago Tecidual é a Primeira Linha de Defesa contra a Infecção. Alguns minutos após o início da inflamação, os macrófagos já estão presentes nos tecidos, sejam eles histiócitos nos tecidos subcutâneos, macrófagos alveolares nos pulmões, micróglia no cérebro, ou outros, iniciando imediatamente suas ações fagocíticas. Quando ativados pelos produtos da infecção e da inflamação, o primeiro efeito é a rápida dilatação de cada uma dessas células. A seguir, muitos dos macrófagos previamente sésséis se soltam de suas fixações e passam a ser móveis, formando a primeira linha de defesa contra as infecções durante a primeira hora. O número desses macrófagos mobilizados inicialmente não é grande, mas são todos salvadores da vida.

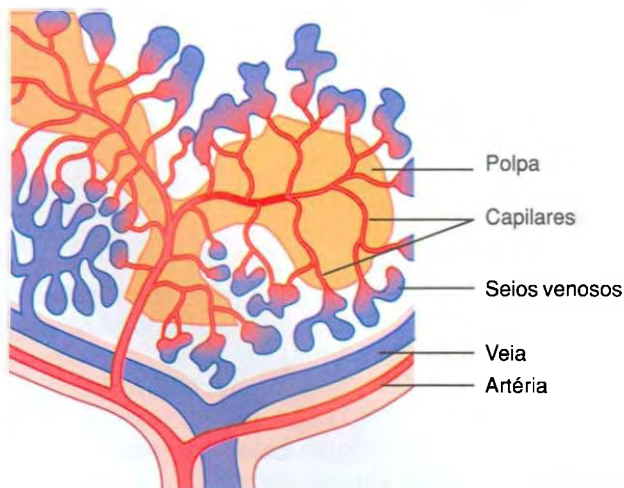


Figura 33-5

Estruturas funcionais do baço. (Modificada de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

A Invasão da Área Inflamada pelos Neutrófilos é a Segunda Linha de Defesa. Dentro da primeira hora após o início da inflamação, grande número de neutrófilos vindos do sangue começa a invadir a área inflamada. Essa invasão é causada pelos produtos liberados pelos tecidos inflamados que iniciam as seguintes reações: (1) eles alteram a superfície interna do endotélio capilar, fazendo com que os neutrófilos fiquem aderidos às paredes capilares da área inflamada. Esse efeito é denominado *marginção* e é demonstrado na Figura 33-2. (2) Eles fazem com que as ligações intercelulares entre as células endoteliais dos capilares e as vênulas menores se afrouxem, criando aberturas suficientemente amplas para a passagem de neutrófilos por *diapedese*, diretamente do sangue para os espaços teciduais. (3) Outros produtos da inflamação causam a *quimiotaxia* dos neutrófilos para os tecidos lesionados, como explicado anteriormente.

Assim, horas após o início da lesão tecidual a área já está bem suprida com neutrófilos. Como os neutrófilos do sangue são células maduras, eles estão prontos para começar imediatamente sua atividade bactericida, além de atuar na remoção das substâncias estranhas.

Aumento Agudo no Número de Neutrófilos no Sangue — “Neutrofilia”. Também em questão de horas após o início de inflamação aguda e grave, o número de neutrófilos no sangue algumas vezes aumenta em quatro a cinco vezes — do normal de 4.000 a 5.000 para 15.000 a 25.000 neutrófilos por microlitro. Esse fenômeno é chamado *neutrofilia*, que significa aumento do número de neutrófilos no sangue. A neutrofilia é causada pelos produtos da inflamação que caem na corrente sanguínea, são transportados para a medula óssea e atuam sobre os neutrófilos armazenados na medula, para mobilizar essas células para o sangue circulante. Isso faz com que uma quantidade ainda maior de neutrófilos fique disponível para a área inflamada do tecido.

A Segunda Invasão de Macrófagos no Tecido Inflamado é a Terceira Linha de Defesa. Junto com a invasão dos neutrófilos, os monócitos do sangue chegam ao tecido inflamado e aumentam de volume, transformando-se em macrófagos. Entretanto, o número de monócitos no sangue circulante é baixo: além disso, a reserva armazenada de monócitos na medula óssea é muito menor que a de neutrófilos. Assim, o aumento do número de macrófagos no tecido inflamado é muito mais lento que o de neutrófilos, necessitando de vários dias para se tornar efetivo. Além disso, mesmo após a invasão do tecido inflamado, os monócitos ainda são células imaturas, requerendo oito ou mais horas para aumentar de volume e desenvolver quantidades imensas de lisossomos; só após isso eles adquirem a capacidade completa dos *macrófagos teciduais* para a fagocitose. Além disso, após dias ou semanas, os macrófagos por fim conseguem dominar as células fagocíticas da área inflamada por meio da produção extremamente elevada de novos monócitos pela medula óssea, como descrito adiante.

Como destacado anteriormente, os macrófagos podem fagocitar em quantidade maior de bactérias (cerca de cinco vezes mais), além de partículas maiores, incluindo os neutrófilos propriamente ditos e grande quantidade de tecido necrótico, do que os neutrófilos. Além disso, os macrófagos

têm um papel importante no início do desenvolvimento dos anticorpos, como discutido no Capítulo 34.

O Aumento da Produção de Granulócitos e de Monócitos pela Medula Óssea é a Quarta Linha de Defesa. A quarta linha de defesa é a produção muito aumentada de granulócitos e de monócitos pela medula óssea. Esse aumento da produção resulta da estimulação das células progenitoras granulocíticas e monocíticas da medula. Entretanto, leva entre três a quatro dias para que os granulócitos e monócitos recém-formados atinjam o estágio de deixar a medula óssea. Se o estímulo do tecido inflamado for mantido, a medula óssea pode continuar a produzir essas células em quantidades enormes durante meses, ou mesmo anos, por vezes com intensidade 20 a 50 vezes a normal.

Controle por Feedback das Respostas dos Macrófagos e Neutrófilos

Apesar de mais de duas dúzias de fatores estarem implicadas no controle da resposta dos macrófagos à inflamação, acredita-se que cinco deles desempenhem papéis dominantes. Esses fatores são mostrados na Figura 33-6 e consistem em (1) *fator de necrose tumoral* (TNF), (2) *interleucina-1* (IL-1), (3) *fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos* (GM-CSF), (4) *fator estimulante de colônias de granulócitos* (G-CSF) e (5) *fator estimulante de colônias de monócitos* (M-CSF). Esses fatores são formados pelas células de macrófagos ativados nos tecidos inflamados e, em menores quantidades, por outras células teciduais inflamadas.

O aumento da produção de granulócitos e monócitos pela medula óssea é devido, em grande parte, aos três fatores estimulantes de colônias, um dos quais, GM-CSF, estimula a produção de granulócitos e de monócitos; os outros dois, G-CSF e M-CSF, estimulam a produção de granulócitos e monócitos, respectivamente. Essa combinação de TNF, IL-1 e fatores estimulantes de colônias geram um potente mecanismo de *feedback* que começa com a inflamação do tecido e prossegue para a formação de grande número de leucócitos defensivos que ajudam a remover a causa da inflamação.

Formação de Pus

Quando os neutrófilos e macrófagos engolfam grande número de bactérias e de tecido necrótico, essencialmente todos os neutrófilos e muitos, se não a maioria, dos macrófagos eventualmente morrem. Após vários dias, frequentemente uma cavidade é escavada nos tecidos inflamados que contém porções variáveis de tecido necrótico, neutrófilos mortos, macrófagos mortos e líquido tecidual. Essa mistura é comumente denominada *pus*. Depois que a infecção foi suprimida, as células mortas e o tecido necrótico no pus gradualmente passam por autólise durante um período de dias, e os produtos finais, com o passar do tempo, são absorvidos pelos tecidos circundantes e pela linfa, até que a maior parte dos resíduos da lesão tecidual tenha sido eliminada.

Eosinófilos

Os eosinófilos normalmente constituem cerca de 2% de todos os leucócitos encontrados no sangue. Os eosinófilos são fagócitos fracos, apresentam quimiotaxia, mas em

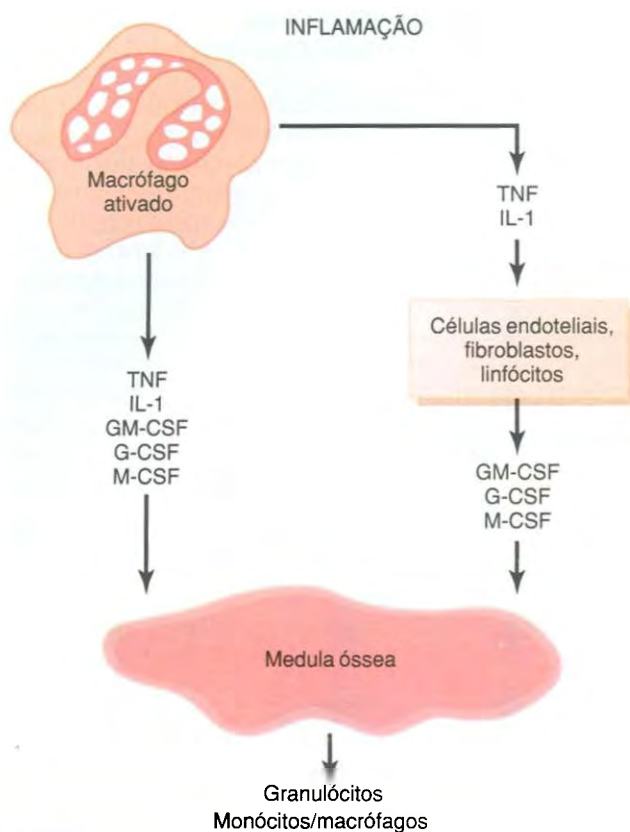


Figura 33-6

Controle da produção de granulócitos e monócitos-macrófagos pela medula óssea, em resposta aos múltiplos fatores de crescimento liberados pelos macrófagos ativados em um tecido inflamado. G-CSF, fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos; GM-CSF, fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos-monócitos; IL-1, interleucina-1; M-CSF, fator estimulante de crescimento de colônias de monócitos; TNF, fator de necrose tumoral.

comparação com os neutrófilos, eles não dão proteção significativa contra os tipos usuais de infecção.

Entretanto, os eosinófilos geralmente são produzidos em grande escala em pessoas com infecções parasitárias e migram em grande número para os tecidos acometidos pelos parasitas. Apesar de a maioria dos parasitas ser demasiadamente grande para ser fagocitada pelos eosinófilos ou qualquer outra célula fagocítica, os eosinófilos se prendem aos parasitas por meio de moléculas de superfície especiais e liberam substâncias que matam muitos dos parasitas. Por exemplo, uma das infecções parasitárias mais disseminadas no mundo é a *esquistossomose*, uma infecção encontrada em aproximadamente um terço da população de alguns países do Terceiro Mundo; seu parasita pode invadir qualquer parte do corpo. Os eosinófilos se prendem a formas juvenis do parasita e matam muitas delas. Eles executam essa defesa por vários meios: (1) pela liberação de enzimas hidrolíticas de seus grânulos que são lisossomas modificados; (2) provavelmente, também, pela liberação de formas altamente reativas de oxigênio que são especialmente letais para os parasitas; e (3) pela liberação, pelos grânulos, de um polipeptídeo altamente larvívoro, chamado *proteína básica principal*.

Em algumas áreas do mundo, outra doença parasitária que causa eosinofilia é a *triquinose*. Essa doença resulta da invasão dos músculos do corpo pelo parasita *Trichi-*

nella ("verme suíno"), após a ingestão de alimentos de origem suína infectados e mal cozidos.

Os eosinófilos têm também propensão especial de se concentrarem nos tecidos em que ocorrem reações alérgicas, como nos tecidos peribronquiais dos pulmões em pessoas com asma e na pele após reações alérgicas cutâneas. Esse fenômeno é causado, em parte, pelo fato de muitos mastócitos e basófilos participarem das reações alérgicas, como discutido adiante. Os mastócitos e os basófilos liberam um *fator quimiotático de eosinófilos* que faz com que os eosinófilos migrem para o tecido alérgico inflamado. Acredita-se que os eosinófilos participem da destoxificação de algumas substâncias que induzem à inflamação liberadas pelos mastócitos e basófilos, e provavelmente também fagocitam e destroem complexos alérgeno-anticorpo, impedindo a disseminação excessiva do processo inflamatório local.

Basófilos

Os basófilos no sangue circulante são semelhantes aos *mastócitos* localizados imediatamente fora de muitos capilares do corpo. Tanto os mastócitos quanto os basófilos liberam *heparina* no sangue, uma substância que pode impedir a coagulação sangüínea.

Os mastócitos e os basófilos liberam também *histamina*, bem como pequenas quantidades de *bradicinina* e *serotonina*. Na verdade, são principalmente os mastócitos nos tecidos inflamados que liberam essas substâncias durante a inflamação.

Os mastócitos e os basófilos têm um papel extremamente importante em alguns tipos de reações alérgicas, porque o tipo de anticorpo que causa as reações alérgicas, a imunoglobulina E (IgE) (Cap. 34), tem propensão especial para se prender aos mastócitos e basófilos. A seguir, quando o antígeno específico para o anticorpo IgE específico subsequente reage com o anticorpo, a fixação resultante do antígeno ao anticorpo promove a ruptura do mastócito ou do basófilo, liberando uma quantidade enorme de *histamina*, *bradicinina*, *serotonina*, *heparina*, *substância de reação lenta da anafilaxia* e diversas *enzimas lisossômicas*. Essas substâncias causam reações vasculares e teciduais locais, responsáveis por várias, se não a maioria, das manifestações alérgicas. Essas reações são discutidas em maiores detalhes no Capítulo 34.

Leucopenia

Uma condição clínica conhecida como *leucopenia* ocorre ocasionalmente quando a medula óssea produz poucos leucócitos, deixando o corpo desprotegido contra muitas bactérias e outros agentes que possam vir a invadir os tecidos.

Normalmente, o corpo humano vive em simbiose com muitas bactérias, pois todas as membranas mucosas do corpo estão constantemente expostas a uma grande variedade de bactérias. A boca quase sempre contém diversos espiroquetas, pneumococos e estreptococos, e essas mesmas bactérias estão presentes, em menor grau, em todo o trato respiratório. O trato gastrointestinal distal é especialmente abundante em bacilos colônicos. Além disso, sempre se pode encontrar bactérias nas superfícies dos olhos, na uretra e na vagina. Qualquer

diminuição do número de leucócitos permite imediatamente a invasão dos tecidos adjacentes por bactérias que já estavam presentes.

Dois dias após a interrupção da produção de leucócitos pela medula óssea podem surgir úlceras na boca e no cólon, ou a pessoa pode desenvolver alguma forma de infecção respiratória grave. As bactérias encontradas nas ulcerações invadem com rapidez os tecidos circundantes e o sangue. Sem tratamento, a morte acontece em geral em menos de uma semana após o aparecimento de leucopenia aguda total.

A irradiação do corpo por raios X ou por raios gama, ou ainda a exposição a substâncias ou agentes químicos que contenham núcleos de benzeno ou de antraceno podem causar aplasia da medula óssea. Na verdade, alguns fármacos comuns, como o cloranfenicol (um antibiótico), o tiouracil (utilizado no tratamento da tireotoxicose), e até mesmo hipnóticos barbitúricos, em ocasiões bastante raras causam leucopenia, ativando, dessa forma, toda a sequência infecciosa dessa doença.

Após lesão moderada da medula óssea causada por irradiação, algumas células-tronco, mieloblastos e hemocitoblastos podem permanecer inalterados na medula e são capazes de regenerar a medula óssea desde que haja tempo suficiente. Um paciente tratado de modo apropriado com transfusões, antibióticos e outros fármacos para afastar a possibilidade de infecções, desenvolve em geral nova medula óssea suficiente dentro do período de semanas a meses, permitindo que as concentrações das células sanguíneas retornem à normalidade.

As Leucemias

A produção sem controle de leucócitos pode ser causada por mutação cancerígena de uma célula mielógena ou linfógena. Essa mutação causa *leucemia*, que usualmente é caracterizada por um número muito aumentado de leucócitos anormais no sangue circulante.

Tipos de Leucemia. As leucemias são divididas em dois tipos gerais: *leucemias linfocíticas* e *leucemias mielógenas*. As leucemias linfocíticas são causadas pela produção cancerosa de células linfóides, começando, na maioria dos casos, em um linfonodo ou em outro tecido linfocítico e se disseminando para outras áreas do corpo. O segundo tipo de leucemia, a leucemia mielógena, se inicia pela produção cancerosa de células mielógenas jovens na medula óssea que se disseminam por todo o corpo, de modo que leucócitos são produzidos em vários tecidos extramedulares — especialmente nos linfonodos, no baço e no fígado.

Na leucemia mielógena, o processo canceroso ocasionalmente produz células parcialmente diferenciadas, resultando no que pode ser chamado de *leucemia neutrofílica*, *leucemia eosinofílica*, *leucemia basofílica* ou *leucemia monocítica*. Entretanto, mais freqüentemente, as células leucêmicas são bizarras e indiferenciadas, não sendo semelhantes a qualquer glóbulo branco normal. Geralmente, quanto mais indiferenciada a célula, mais *aguda* é a leucemia, na maioria das vezes levando à morte em alguns meses, se não tratada. Com algumas das células mais diferenciadas, o processo pode ser *crônico*, algumas vezes com desenvolvimento lento de 10 a 20 anos. As células leucêmicas, especialmente as células muito indiferen-

ciadas, em geral não são funcionais em fornecer proteção normal contra infecções.

Efeitos da Leucemia sobre o Corpo

O primeiro efeito da leucemia é o crescimento metastático das células leucêmicas em áreas anormais do corpo. As células leucêmicas oriundas da medula óssea podem se reproduzir em ritmo tão acentuado que invadem o osso circundante, causando dor e, eventualmente, fazendo que esse osso seja mais propenso a fraturas.

Quase todas as leucemias eventualmente se disseminam para o baço, os linfonodos, o fígado e outras regiões vasculares, a despeito de a leucemia ter se originado na medula óssea ou nos linfonodos. Efeitos comuns da leucemia são: o desenvolvimento de infecções, anemia grave e de uma tendência a sangramentos causada pela trombocitopenia (ausência de plaquetas). Esses efeitos resultam, em sua maior parte, da substituição da medula óssea e das células linfóides normais por células leucêmicas não-funcionais.

Por fim, talvez o efeito mais importante da leucemia sobre o corpo seja o uso excessivo de substratos metabólicos pelas células cancerosas em crescimento. Os tecidos leucêmicos reproduzem novas células tão rapidamente que demandas enormes são feitas sobre as reservas corporais por nutrientes, aminoácidos específicos e vitaminas. Conseqüentemente, a energia do paciente é muito depletada, e a utilização excessiva de aminoácidos pelas células leucêmicas causa deterioração especialmente rápida das proteínas teciduais normais do corpo. Assim, enquanto os tecidos leucêmicos crescem, os outros tecidos tornam-se debilitados. Depois que essa desnutrição metabólica ocorre por algum tempo, ela é suficiente para causar a morte.

Referências

- Alexander JS, Granger DN: Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease. *Circ Res* 86:1190, 2000.
- Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 304:1014, 2004.
- Bleakley M, Riddell SR: Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer* 4:371, 2004.
- Ferrajoli A, O'Brien SM: Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 31(Suppl 4):60, 2004.
- Heasman SJ, Giles KM, Ward C, et al: Glucocorticoid-mediated regulation of granulocyte apoptosis and macrophage phagocytosis of apoptotic cells: implications for the resolution of inflammation. *J Endocrinol* 178:29, 2003.
- Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing. *Nat Rev Immunol* 3:822, 2003.
- Kvietys PR, Sandig M: Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? *News Physiol Sci* 16:15, 2001.
- Ley K, Kansas GS: Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. *Nat Rev Immunol* 4:325, 2004.

- Moser B, Wolf M, Walz A, Loetscher P: Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends Immunol* 25:75, 2004.
- Muller WA: Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol* 24:327, 2003.
- Ossovskaia VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 84:579, 2004.
- Park JE, Barbul A: Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg* 187:11S, 2004.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 350:1535, 2004.
- Roufosse F, Cogan E, Goldman M: The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 54:169, 2003.
- von Herrath MG, Harrison LC: Regulatory lymphocytes: antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 3:223, 2003.
- Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835, 2003.
- Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business. *Science* 304:1123, 2004.

Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Alergia



Imunidade Inata

O corpo humano tem a capacidade de resistir contra quase todos os tipos de microrganismos ou toxinas que tendam a lesar os tecidos e órgãos. Essa capacidade é chamada *imunidade*. Grande parte da imunidade é *imunidade adquirida* que não se desenvolve até que o organismo seja antes atacado por bactérias, vírus ou

toxinas, necessitando, com frequência, de semanas a meses para que se desenvolva a imunidade contra esse agente invasor. Parte adicional da imunidade resulta de processos gerais, em vez de processos direcionados para microrganismos patológicos específicos. É a chamada *imunidade inata*. Ela inclui os seguintes mecanismos:

1. Fagocitose de bactérias ou outros invasores pelos leucócitos e pelas células do sistema dos macrófagos teciduais, como descrito no Capítulo 33.
2. Destruição de microrganismos deglutidos pelas secreções ácidas do estômago e pelas enzimas digestivas.
3. Resistência da pele à invasão por microrganismos.
4. Presença de certos compostos químicos no sangue que se prendem a microrganismos ou toxinas estranhos, destruindo-os. Alguns destes compostos são (1) *lisozima*, um polissacarídeo mucolítico que atrai bactérias e causa sua dissolução; (2) *polipeptídeos básicos*, que reagem e inativam certos tipos de bactérias gram-positivas; (3) o *complexo do complemento*, descrito adiante, um sistema de cerca de 20 proteínas que pode ser ativado por várias maneiras, para destruir as bactérias; e (4) *linfócitos naturais "killer"* que podem reconhecer e destruir células estranhas e mesmo algumas células infectadas.

Essa imunidade inata torna o corpo humano resistente a doenças, como algumas infecções virais paralisantes em animais, cólera suína, praga do gado e cinomose – doença viral que mata grande porcentagem dos cães infectados. Inversamente, muitos animais inferiores são resistentes ou até mesmo imunes a muitas doenças humanas, como a poliomielite, cachumba, cólera humana, sarampo e sífilis, que são debilitantes ou até letais para os seres humanos.

Imunidade Adquirida (Adaptativa)

Além da imunidade inata generalizada, o corpo humano tem a capacidade de desenvolver imunidade específica, extremamente potente, contra agentes invasores individuais como bactérias, vírus e toxinas letais, e até mesmo tecidos estranhos de outros animais. Essa é a chamada *imunidade adquirida ou adaptativa*. A imunidade adquirida é causada por um sistema imune especial que forma anticorpos e/ou linfócitos ativados que atacam e destroem organismos invasores específicos ou toxinas. Este capítulo discute esse mecanismo de imunidade adquirida e algumas de suas reações associadas – especialmente, as alergias.

A imunidade adquirida dá, em geral, proteção extrema. Por exemplo, certas toxinas, como a toxina botulínica paralisante ou a toxina tetanizante do tétano, podem ser inativadas em doses superiores a 100.000 vezes a quantidade que seria letal sem imunidade. Esse é o motivo pelo qual o processo de tratamento, conhecido como *imunização*, é tão importante na proteção de seres humanos contra doenças e contra toxinas, como será explicado no curso deste capítulo.

Tipos Básicos de Imunidade Adquirida

No corpo, ocorrem dois tipos básicos e aliados de imunidade adquirida. Em um deles, o corpo desenvolve *anticorpos* circulantes, que são moléculas de globulina no plasma sangüíneo capazes de atacar o agente invasor. Esse tipo de imunidade é chamado de *imunidade humoral* ou *imunidade da célula B* (porque os linfócitos B produzem os anticorpos). O segundo tipo de imunidade adquirida é dependente da formação de grande número de *linfócitos T* ativados, especialmente fabricados nos linfonodos para destruir o agente estranho. Esse tipo de imunidade é chamado de *imunidade mediada por células* ou *imunidade da célula T* (porque os linfócitos ativados são linfócitos T). Veremos, em breve, que os anticorpos e os linfócitos ativados são formados nos tecidos linfóides do corpo. Vamos discutir o início do processo imune pelos *antígenos*.

Ambos os Tipos de Imunidade Adquirida São Desencadeados por Antígenos

Como a imunidade adquirida não se desenvolve antes da invasão por microrganismo ou toxina estranha, está claro que o organismo deve ter algum mecanismo de reconhecimento dessa invasão. Cada toxina ou cada tipo de microrganismo quase sempre contém um ou mais compostos químicos específicos que são diferentes de todos os outros compostos. Em geral, esses compostos são proteínas ou grandes polissacarídeos e são eles que desencadeiam a imunidade adquirida. Essas substâncias são chamadas *antígenos* (geradores de *anticorpos*).

Para que uma substância seja antigênica, ela em geral deve ter alto peso molecular, de 8.000 ou mais. Além disso, o processo de antigenicidade usualmente depende de grupos moleculares que recorrem de forma regular, chamados *epítomos*, na superfície de grandes moléculas. Esse fato explica, também, porque proteínas e grandes polissacarídeos são quase sempre antigênicos, já que apresentam essa característica estereoquímica.

Os Linfócitos São Responsáveis pela Imunidade Adquirida

A imunidade adquirida é o produto dos linfócitos do corpo. Em pessoas com ausência genética de linfócitos ou cujos linfócitos foram destruídos pela radiação ou por produtos químicos, nenhuma imunidade adquirida pode se desenvolver. E, poucos dias, após nascer, tal pessoa morre por infecção bacteriana fulminante, a menos que seja tratada com medidas heróicas. Assim, fica claro que os linfócitos são essenciais para a sobrevivência do ser humano.

Os linfócitos ficam situados, em maior número, nos *linfonodos*, mas também se encontram em tecidos linfóides especiais como no *baço*, nas *áreas submucosas do trato gastrointestinal*, no *timo* e na *medula óssea*. O tecido lin-

fóide se distribui vantajosamente pelo corpo para interceptar microrganismos invasores ou toxinas, antes que possam se disseminar.

Na maioria dos casos, o agente invasor primeiro penetra nos líquidos teciduais e depois é transportado, pelos dos vasos linfáticos, para linfonodos ou outros tecidos linfóides. Por exemplo, o tecido linfóide das paredes gastrointestinais é exposto imediatamente aos antígenos que invadem o intestino. O tecido linfóide da garganta e da faringe (as tonsilas e as adenóides) está bem localizado para interceptar antígenos que entrem pelo trato respiratório superior. O tecido linfóide nos linfonodos é exposto aos antígenos que invadem os tecidos periféricos do corpo. Finalmente, o tecido linfóide do baço, do timo e da medula óssea tem participação específica na interceptação dos agentes antigênicos que tenham conseguido chegar ao sangue circulante.

Dois Tipos de Linfócitos Promovem a Imunidade “Mediada por Células” ou a Imunidade “Humoral” – os Linfócitos T e B.

Apesar da maioria do tecido linfóide normal se assemelhar, quando estudado sob o microscópio, essas células se dividem distintivamente em duas grandes populações. Uma das populações, os linfócitos T, é a responsável pela formação de linfócitos ativados que proporcionam a imunidade “mediada por células”, e a outra população, os linfócitos B, é a responsável pela formação de anticorpos que promovem a imunidade “humoral”.

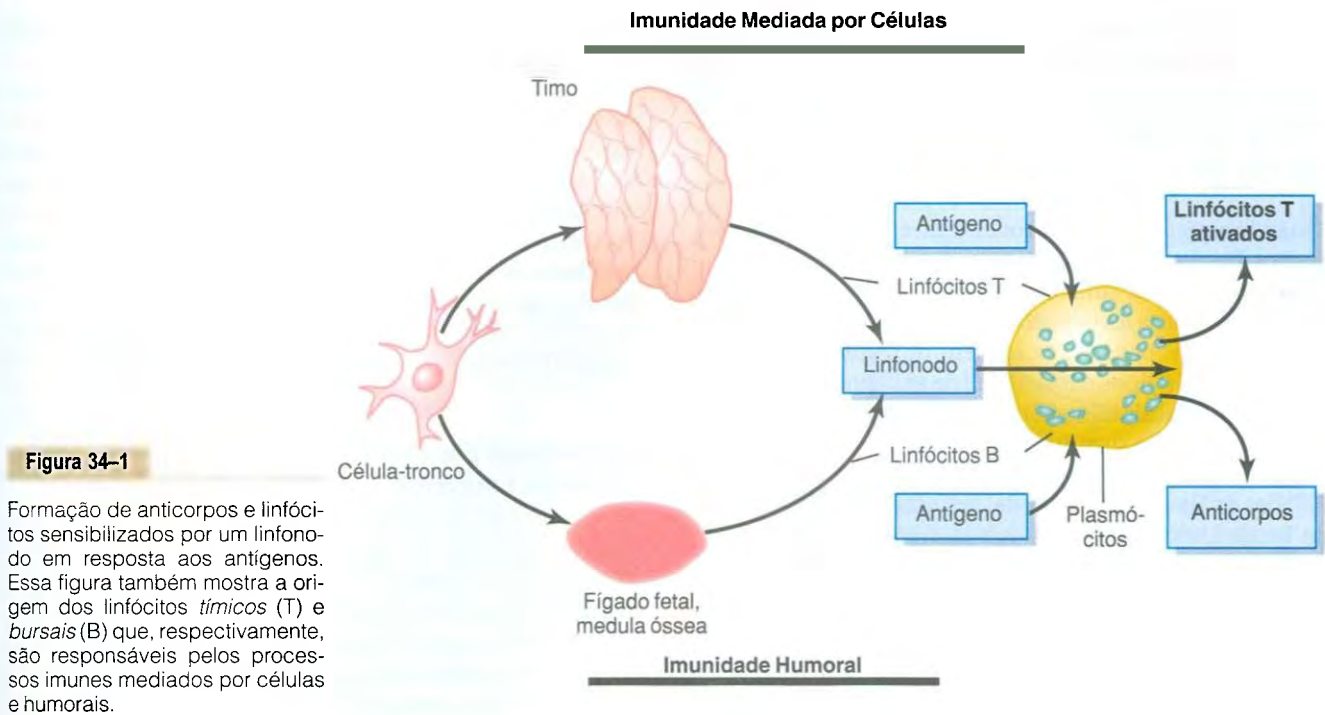
Os dois tipos de linfócitos derivam, originalmente no embrião, de *células-tronco hematopoiéticas pluripotentes* que formam os linfócitos como um de seus mais importantes descendentes durante sua diferenciação. Quase todos os linfócitos formados terminam, com o passar do tempo, no tecido linfóide, mas, antes disso, eles se diferenciam ainda mais ou são “pré-processados” das seguintes maneiras.

Os linfócitos que se destinam a eventualmente formar linfócitos T ativados migram primeiro para o *timo*, onde são pré-processados, e, por isso, são chamados de *linfócitos “T”*, para designar o papel do timo. Eles são responsáveis pela imunidade mediada por células.

A outra população de linfócitos – os linfócitos B, destinados a formar anticorpos – são pré-processados no fígado, durante a parte média da gestação, e na medula óssea, no final da vida fetal e logo após o nascimento. Essa população celular foi inicialmente identificada nas aves, as quais têm um órgão de pré-processamento especial, chamado *bursa de Fabricius*. Por esse motivo, estes linfócitos são chamados *linfócitos “B”*, para indicar o papel da bursa, sendo responsáveis pela imunidade humoral. A Figura 34-1 mostra os dois sistemas de linfócitos para a formação, respectivamente, dos linfócitos T ativados (1) e dos anticorpos (2).

Pré-processamento dos Linfócitos T e B

Apesar de os linfócitos do corpo se originarem de *células-tronco comprometidas com linfócitos* do embrião, essas células-tronco propriamente ditas são incapazes de for-



mar diretamente linfócitos T ativados ou anticorpos. Antes disso, elas devem se diferenciar ainda mais nas áreas de processamento apropriadas como descrito a seguir.

O Timo Pré-processa os Linfócitos T. Os linfócitos T, após sua origem na medula óssea, migram primeiro para o timo. Aí eles se dividem rapidamente e ao mesmo tempo desenvolvem diversidade extrema para reagir contra diferentes antígenos específicos. Ou seja, um linfócito tímico desenvolve reatividade específica contra um antígeno. O linfócito seguinte desenvolve especificidade contra outro antígeno. Esse processo continua até que existam milhares de tipos diferentes de linfócitos tímicos com reatividades específicas contra muitos milhares de antígenos diferentes. Esses tipos diferentes de linfócitos T pré-processados, em seguida, deixam o timo e se disseminam por meio do sangue, alojando-se nos tecidos linfóides localizados em todo o corpo.

O timo assegura, também, que qualquer linfócito T que deixe o timo não vai reagir contra as proteínas ou os outros antígenos presentes nos tecidos do próprio corpo da pessoa; caso contrário, os linfócitos T seriam letais para seu próprio organismo em questão de dias. O timo seleciona quais linfócitos T serão liberados, misturando-os inicialmente com quase todos os "auto-antígenos" específicos dos tecidos corporais do indivíduo. Se um linfócito T reagir, ele é destruído e fagocitado, em vez de ser liberado. Isso acontece com aproximadamente 90% das células. Assim, as células que são, por fim, liberadas, são as que não reagem contra os próprios antígenos do corpo – elas só reagem contra antígenos externos, como os de uma bactéria, uma toxina ou, mesmo, o tecido transplantado de outra pessoa.

A maior parte do pré-processamento dos linfócitos T no timo ocorre pouco antes do nascimento de uma criança e durante alguns meses após seu nascimento. Depois desse período, a remoção do timo diminui (mas não elimina) o sistema imune linfocítico T. Entretanto, a remoção do timo, meses antes do nascimento, pode impedir o desenvolvimento de toda a imunidade celular. Como esse tipo celular de imunidade é o principal responsável pela rejeição de órgãos transplantados, como coração e rim, pode ser feito transplante de órgão com muito menor probabilidade de rejeição se o timo for removido do animal em um período razoável de tempo antes de seu nascimento.

O Fígado e a Medula Óssea Pré-processam os Linfócitos B. Muito menos se sabe sobre os detalhes do pré-processamento dos linfócitos B do que sobre o pré-processamento dos linfócitos T. No ser humano, sabe-se que os linfócitos B são pré-processados no fígado, durante o meio da vida fetal, e na medula óssea, no final da vida fetal e após o nascimento.

Os linfócitos B são diferentes dos linfócitos T por dois motivos: primeiro, em vez de todas as células desenvolverem reatividade contra o antígeno, como ocorre nos linfócitos T, os linfócitos B secretam ativamente *anticorpos* que são os agentes reativos. Esses agentes são grandes moléculas protéicas, capazes de se combinar e destruir a substância antigênica, como discutido adiante em maiores detalhes, no Capítulo 33. Segundo, os linfócitos B apresentam diversidade ainda maior do que a dos linfócitos T, conseqüentemente formando muitos milhões de tipos de anticorpos dos linfócitos B com diferentes reatividades específicas. Depois do pré-processamento, os linfócitos B, como os linfócitos T, migram para o tecido linfóide de todo o corpo, onde se alojam próximo, mas com certo distanciamento, das áreas de linfócitos T.

Linfócitos T e Anticorpos dos Linfócitos B Reagem de Modo Extremamente Específico contra Antígenos Específicos – O Papel dos Clones de Linfócitos

Quando antígenos específicos entram em contato com linfócitos T e B no tecido linfóide, certos linfócitos T são ativados para formar células T ativadas, e certos linfócitos B são ativados para formar anticorpos. As células T ativadas e os anticorpos, por sua vez, reagem, de forma muito específica, contra os tipos particulares de antígenos que desencadearam seu desenvolvimento. O mecanismo dessa especificidade é o seguinte.

Milhões de Tipos Específicos de Linfócitos São Armazenados no Tecido Linfóide. Milhões de tipos diferentes de linfócitos B pré-formados e de linfócitos T pré-formados, capazes de formar tipos de anticorpos ou células T muito específicos, foram armazenados no tecido linfático, como explicado anteriormente. Cada um desses linfócitos pré-formados é capaz de formar somente um tipo de anticorpo ou um tipo de célula T, com tipo único de especificidade. E somente o tipo específico de antígeno com que ele reage pode ativá-lo. Assim que o linfócito específico é ativado por seu antígeno, ele se reproduz de forma muito ampla, formando números imensos de linfócitos duplicados. Se esse for um linfócito B, sua progênie eventualmente secretará o tipo específico de anticorpo que, a seguir, vai circular pelo corpo. Se for um linfócito T, sua progênie é formada por células T especificamente sensibilizadas que são liberadas na linfa e depois levadas para o sangue, circulando por todos os líquidos teciduais, retornando à linfa, algumas vezes percorrendo esse circuito durante meses ou anos.

Todos os linfócitos diferentes, capazes de formar uma especificidade de anticorpo ou de célula T, são chamados *clones de linfócitos*. Ou seja, os linfócitos, em cada clone, são idênticos e derivados originariamente de um ou de alguns dos linfócitos iniciais de seu tipo específico.

Origem dos Diversos Clones de Linfócitos

Somente centenas a alguns milhares de genes codificam milhões de tipos diferentes de anticorpos e de linfócitos T. De início, era um mistério como seria possível que tão poucos genes codificassem os milhões de especificidades diferentes das moléculas de anticorpos ou das células T que poderiam ser produzidas pelo tecido linfóide, especialmente quando se considera que um só gene é em geral necessário para a formação de cada tipo diferente de proteína. Esse mistério já foi desvendado.

Para a formação de cada tipo de célula T ou B, o gene completo nunca está presente nas células-tronco originais de onde as células imunes funcionais se diferenciam. Ao contrário, só são identificados e “segmentos do gene” – na verdade, centenas de tais segmentos – mas não o gene completo. Durante o pré-processamento das respectivas células de linfócitos T e B, esses segmentos do gene se

misturam em combinações aleatórias, formando assim, por fim, os genes completos.

Como existem várias centenas de segmentos de genes, bem como milhões de diferentes combinações nas quais esses segmentos podem ser dispostos nas células, podem-se compreender os milhões de células com tipos celulares diferentes que podem ocorrer. Para cada linfócito T ou B funcional que, por fim, é formado, a estrutura gênica codifica apenas uma só especificidade antigênica. Essas células, quando maduras, se tornam células T e B extremamente específicas que se disseminam e populam o tecido linfóide.

Mecanismo para a Ativação de um Clone de Linfócitos

Cada clone de linfócitos é responsável por somente um tipo de antígeno (ou por vários antígenos semelhantes, com quase as mesmas características estereoquímicas). O motivo para que isso ocorra é o seguinte: no caso dos linfócitos B, cada um deles tem, na superfície de sua membrana celular, aproximadamente, 100.000 moléculas de anticorpos que devem reagir, de forma específica, com somente um tipo específico de antígeno. Portanto, quando o antígeno apropriado aparece, ele se liga imediatamente ao anticorpo na membrana celular; isto causa o processo de ativação que descreveremos em maiores detalhes adiante. No caso dos linfócitos T, moléculas similares aos anticorpos, chamadas *proteínas receptoras de superfície* (ou *marcadores de células T*), estão localizadas na superfície da membrana da célula T, e elas também são muito específicas para um antígeno ativador especificado.

Papel dos Macrófagos no Processo de Ativação. Além dos linfócitos nos tecidos linfóides, literalmente milhões de macrófagos também estão presentes nos mesmos tecidos. Essas células revestem os sinusóides dos linfonodos, do baço e dos outros tecidos linfóides, ficando em aposição a muitos linfócitos dos linfonodos. A maioria dos microrganismos invasores é fagocitada primeiro e parcialmente digerida pelos macrófagos, e os produtos antigênicos são liberados no citosol do macrófago. Os macrófagos, a seguir, passam esses antígenos pelo contato direto célula a célula para os linfócitos, causando ativação dos clones linfocíticos especificados. Os macrófagos, além disso, secretam uma substância ativadora especial que promove crescimento ainda maior e a reprodução de leucócitos específicos. Essa substância é chamada *interleucina-1*.

Participação das Células T na Ativação dos Linfócitos B. A maioria dos antígenos ativa, ao mesmo tempo, os linfócitos T e os linfócitos B. Algumas das células T que são formadas, chamadas *células auxiliares*, secretam substâncias específicas (coletivamente, chamadas de *linfocinas*) que ativam os linfócitos B específicos. Na verdade, sem o auxílio dessas células T auxiliares, a quantidade de anticorpos formada pelos linfócitos B é usualmente pequena. Voltaremos a discutir essa relação cooperativa entre as células T auxiliares e as células B quando tivermos a oportunidade de descrever o sistema de imunidade das células T.

Atributos Específicos do Sistema dos Linfócitos B – A Imunidade Humoral e os Anticorpos

Formação dos Anticorpos pelos Plasmócitos. Antes da exposição a um antígeno específico, os clones dos linfócitos B permanecem inativos no tecido linfóide. Com a chegada de antígeno estranho, os macrófagos, no tecido linfóide, fagocitam o antígeno e o apresentam para os linfócitos B adjacentes. Além disso, o antígeno é apresentado às células T ao mesmo tempo, sendo formadas células T auxiliares ativadas. Essas células auxiliares contribuem também para a extrema ativação dos linfócitos B, como discutido, em maior detalhe, adiante.

Os linfócitos B específicos para o antígeno imediatamente se dilatam, tomando a aparência de *linfoblastos*. Alguns dos linfoblastos se diferenciam ainda mais para formar *plasmablastos*, que são precursores dos *plasmócitos*. Nos plasmablastos, o citoplasma se expande e o retículo endoplasmático rugoso prolifera. A seguir, os plasmablastos começam a se duplicar a cada 10 horas por cerca de nove divisões, gerando, em quatro dias, uma população total de aproximadamente 500 células para cada plasmablasto original. A seguir, o plasmócito maduro passa a produzir anticorpos de gamaglobulina em velocidade extremamente rápida – cerca de 2.000 moléculas por segundo para cada plasmócito. Por sua vez, esses anticorpos são secretados para a linfa e levados para o sangue circulante. Esse processo continua durante dias ou semanas, até que ocorra exaustão e morte do plasmócito.

Formação das Células de “Memória” – Diferença entre as Respostas Primária e Secundária. Alguns dos linfócitos formados pela ativação de um clone de linfócitos B não se diferenciam em plasmócitos, mas formam na verdade, um número moderado de novos linfócitos B semelhantes aos do clone original. Em outras palavras, a população de células B que especificamente ativou o clone aumenta e os novos linfócitos B se juntam aos linfócitos originais do mesmo clone. Eles circulam por todo o corpo, para popular todo o tecido linfóide; entretanto, em termos imunológicos, eles permanecem inativados até que sejam novamente acionados por uma nova exposição ao mesmo antígeno. Esses linfócitos são referidos como *células de memória*. A exposição subsequente ao mesmo antígeno vai provocar resposta mais rápida e mais intensa de anticorpos, já que existem muito mais células de memória do que os linfócitos B originais do clone específico.

A Figura 34-2 mostra as diferenças entre a *resposta primária* para a formação de anticorpos que ocorre na primeira exposição a um antígeno específico e a *resposta secundária* que ocorre após a segunda exposição ao mesmo antígeno. Observe o retardo de uma semana para o aparecimento da primeira resposta, sua baixa potência e sua curta duração. A resposta secundária, por sua vez, começa rapidamente após a exposição ao antígeno (geralmente dentro de horas), é muito mais potente e forma anticorpos por muitos meses, em vez de por somente algumas semanas. A potência elevada e a duração da resposta secundária explicam porque a *imunização* é produzida usualmente pela injeção do anti-

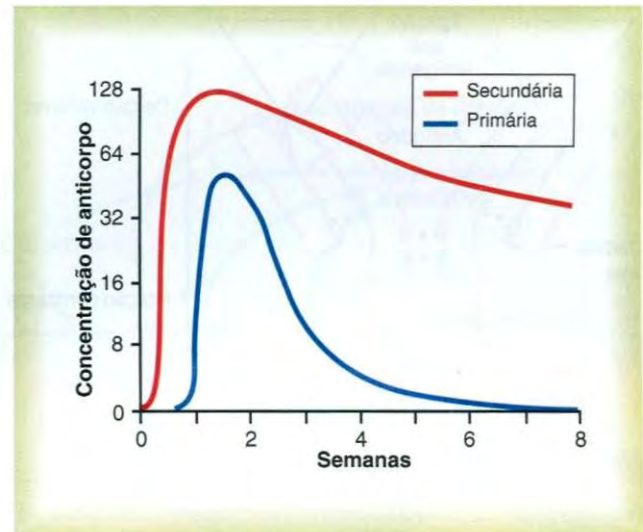


Figure 34-2

Decurso temporal da resposta dos anticorpos no sangue circulante à injeção *primária* de antígeno e à injeção *secundária* alguns meses mais tarde.

geno em várias doses, a intervalos de semanas ou meses entre as injeções.

Natureza dos Anticorpos

Os anticorpos são gamaglobulinas, chamadas *imunoglobulinas* (abreviadas como *Ig*), apresentando pesos moleculares entre 160.000 e 970.000. Eles, em geral, constituem cerca de 20% das proteínas do plasma.

Todas as imunoglobulinas são formadas por combinações de *cadeias de peptídeos leves e pesadas*. A maioria é uma combinação de duas cadeias leves e duas pesadas, como mostrado na Figura 34-3. Entretanto, algumas das imunoglobulinas são combinações de até 10 cadeias pesadas e 10 cadeias leves, dando origem a imunoglobulinas de alto peso molecular. Além disso, em todas as imunoglobulinas, cada cadeia pesada está em paralelo com uma cadeia leve em uma de suas extremidades, formando um par pesado-leve, e há sempre pelo menos de 2 a 10 desses pares em cada molécula de imunoglobulina.

A Figura 34-3 mostra a área ovalada marcada como a extremidade designada de cada cadeia leve e pesada, a chamada *porção variável*; o restante da cada cadeia é designado como *porção constante*. A porção variável é diferente para cada especificidade de anticorpo, e é essa porção que se liga especificamente ao tipo particular de antígeno. A porção constante do anticorpo determina outras propriedades do anticorpo, determinando fatores como a mobilidade do anticorpo pelos tecidos, a aderência do anticorpo a estruturas específicas dentro dos tecidos, a fixação ao *complexo de complemento*, a facilidade com a qual os anticorpos passam através das membranas e outras propriedades biológicas do anticorpo.

Especificidade dos Anticorpos. Cada anticorpo é específico para um antígeno determinado; essa especificidade é

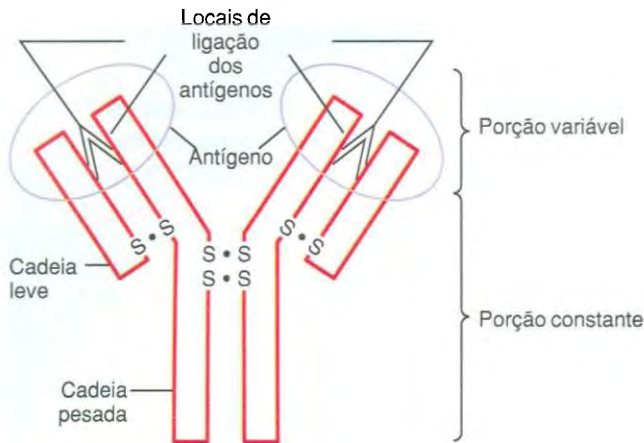


Figure 34-3

Estrutura do anticorpo IgG típico, mostrando que ele é composto de duas cadeias de polipeptídeos pesados e duas cadeias de polipeptídeos leves. O antígeno se liga em dois locais diferentes, nas porções variáveis das cadeias.

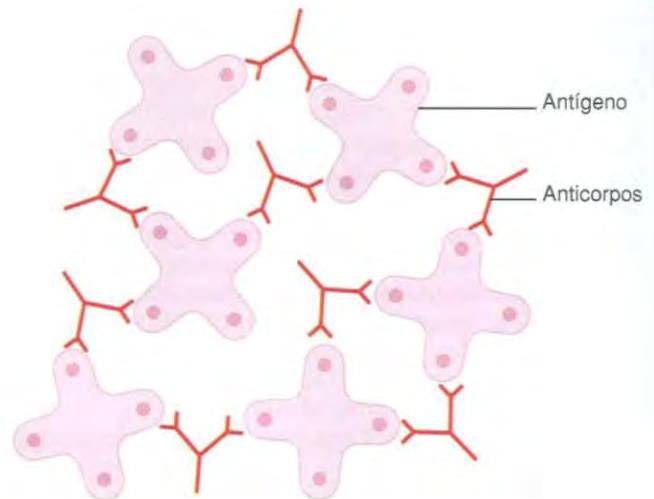


Figure 34-4

Ligação das moléculas de antígenos entre si, feita por anticorpos bivalentes.

causada por sua organização estrutural única de aminoácidos nas porções variáveis das cadeias leve e pesada. A organização dos aminoácidos tem uma forma estérica diferente para cada especificidade antígenica, de modo que quando o antígeno entra em contato com ele, vários grupos protéticos do antígeno se ajustam à imagem especular dos anticorpos, permitindo ligação rápida e firme entre o anticorpo e o antígeno. Quando o anticorpo é altamente específico, existem tantos locais de ligação que a conjugação antígeno-anticorpo é extremamente forte, sendo mantida por (1) ligação hidrofóbica, (2) ligação por hidrogênio, (3) atrações iônicas e (4) forças de van der Waals. Essa conjugação também obedece à lei termodinâmica da ação das massas.

$$K_a = \frac{\text{Concentração do antígeno-anticorpo ligado}}{\text{Concentração do anticorpo} \times \text{Concentração do antígeno}}$$

K_a é designada como *constante de afinidade*, sendo uma medida da força da ligação entre o anticorpo e o antígeno.

Note, de modo específico, na Figura 34-3, que existem dois locais variáveis no anticorpo ilustrado, para a fixação dos antígenos, tornando esse tipo de anticorpo *bivalente*. Uma pequena proporção dos anticorpos, consistindo em combinações de até 10 cadeias leves e 10 cadeias pesadas, tem cerca de 10 locais de *ligação*.

Classes de Anticorpos. Existem cinco classes gerais de anticorpos, respectivamente batizadas de *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD* e *IgE*. Ig é a abreviação de imunoglobulina e as cinco letras designam as classes respectivas.

Na limitada discussão deste capítulo, duas dessas classes de anticorpos têm importância particular: a *IgG*, um anticorpo bivalente, consistindo aproximadamente em 75% dos anticorpos de uma pessoa normal, e *IgE*, que é somente uma pequena porcentagem dos anticorpos, mas que está especificamente envolvida nas alergias. A classe

IgM também é interessante, pois grande parte dos anticorpos formados durante a resposta primária, é desse tipo. Esses anticorpos têm 10 locais de ligação, o que os tornam extremamente efetivos na proteção do corpo contra invasores, mesmo que não existam muitos anticorpos *IgM*.

Mecanismos de Ação dos Anticorpos

Os anticorpos atuam na proteção do corpo contra agentes invasores de duas formas: (1) pelo ataque direto ao invasor e (2) pela ativação do "sistema do complemento", dotado de diversos meios para destruir o invasor.

Ação Direta dos Anticorpos sobre os Agentes Invasores. A Figura 34-4 mostra anticorpos (ilustrados como as barras vermelhas em formato de Y) reagindo com os antígenos (ilustrados como os objetos coloridos). Devido à natureza bivalente dos anticorpos e aos múltiplos locais antígenicos presentes na maioria dos agentes invasores, os anticorpos podem ativar o agente invasor de várias formas:

1. **Aglutinação**, na qual múltiplas partículas grandes com antígenos em suas superfícies, como as bactérias ou hemácias, são unidas, formando grumos
2. **Precipitação**, na qual o complexo molecular do antígeno solúvel (como a toxina do tétano) e os anticorpos ficam tão grandes que se tornam insolúveis e precipitam
3. **Neutralização**, na qual os anticorpos cobrem os locais tóxicos do agente antígeno
4. **Lise**, na qual anticorpos potentes ocasionalmente são capazes de atacar diretamente as membranas dos agentes celulares, causando sua ruptura

Essas ações diretas dos anticorpos, atacando os invasores antígenicos, não são suficientemente fortes para ter um papel primordial na proteção do corpo contra o invasor. A maior parte dessa proteção decorre dos efeitos *amplificadores* do sistema do complemento, descrito a seguir.

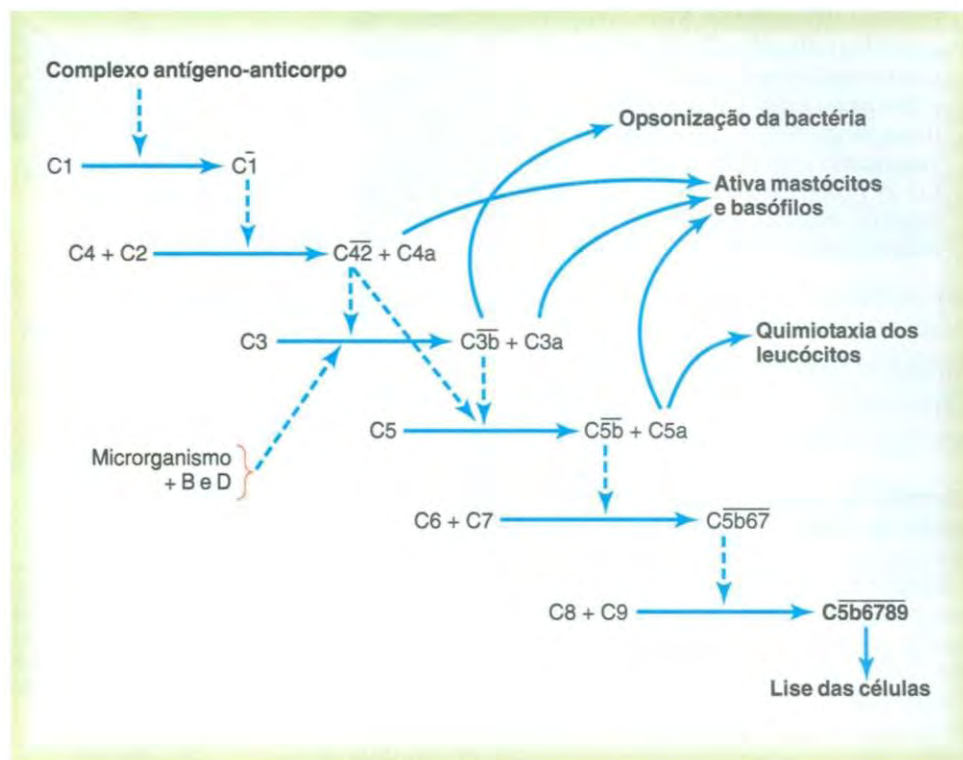


Figure 34-5

Cascata de reações durante a ativação da via clássica do complemento. (Modificada de Alexander JW, Good RA: Fundamentals of Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1977.)

Sistema do Complemento para a Ação de Anticorpos

“Complemento” é um termo coletivo que descreve um sistema de cerca de 20 proteínas, muitas das quais precursoras de enzimas. Os principais atores desse sistema são 11 proteínas designadas de C1 a C9, B e D, como mostrado na Figura 34-5. Todas essas proteínas estão normalmente presentes nas proteínas plasmáticas, além de entre as proteínas que vazam dos capilares para os espaços teciduais. As precursoras de enzimas normalmente estão inativas, mas podem ser ativadas principalmente pela chamada *via clássica*.

Via Clássica. A via clássica é desencadeada por reação antígeno-anticorpo. Ou seja, quando um anticorpo se liga a seu antígeno, um local reativo específico na porção “constante” do anticorpo fica descoberta ou “ativada”, e essa porção, por sua vez, se liga diretamente à molécula C1 do sistema do complemento, iniciando uma “cascata” de reações sequenciais, como mostrado na Figura 34-5, começando pela ativação da própria proenzima C1. As enzimas C1 formadas *ativam quantidades sucessivamente maiores de enzimas* nos estágios finais do sistema, de modo que, a partir do início pequeno, ocorre uma reação extremamente grande e “amplificada”. Vários produtos finais são formados, como mostrado no lado direito da figura, e muitos desses produtos causam efeitos importantes que ajudam a impedir lesões dos tecidos corporais, causadas pelo microrganismo ou toxina invasora. Entre esses efeitos importantes destacam-se:

1. **Opsonização e fagocitose.** Um dos produtos da cascata do complemento, C3b, ativa fortemente a fagocitose tanto pelos neutrófilos quanto pelos macrófagos, fazendo com que essas células engolfem as bactérias

presas a complexos antígeno-anticorpos. Esse processo é chamado *opsonização*. Ele, com frequência, aumenta, por centenas de vezes, o número de bactérias que pode ser destruído.

2. **Lise.** Um dos produtos mais importantes da cascata do complemento é o *complexo lítico*, que é a combinação de múltiplos fatores do complemento, sendo rotulado como C5b6789. Esse complexo exerce efeito direto de ruptura das membranas celulares das bactérias ou de outros microrganismos invasores.
3. **Aglutinação.** Os produtos do complemento também alteram as superfícies dos microrganismos invasores, fazendo com que eles fiquem aderidos uns aos outros, promovendo assim sua aglutinação.
4. **Neutralização dos vírus.** As enzimas do complemento e outros produtos do complemento podem atacar as estruturas de alguns vírus, conseqüentemente tornando-os não-virulentos.
5. **Quimiotaxia.** O fragmento C5a inicia a quimiotaxia dos neutrófilos e macrófagos, fazendo que um grande número desses fagócitos migre para a área tecidual adjacente ao agente antigênico.
6. **Ativação dos mastócitos e dos basófilos.** Os fragmentos C3a, C4a e C5a ativam os mastócitos e os basófilos, fazendo com que liberem histamina, heparina e várias outras substâncias nos líquidos locais. Essas substâncias, por sua vez, causam aumento do fluxo sanguíneo local, vazamento aumentado de líquido e proteínas plasmáticas para o tecido e outras reações teciduais locais que ajudam a inativar ou a imobilizar o agente antigênico. Os mesmos fatores têm participação importante na inflamação (discutida no Cap. 33), e na alergia, que discutiremos adiante.

7 **Efeitos inflamatórios.** Além dos efeitos inflamatórios, causados pela ativação dos mastócitos e dos basófilos, outros produtos do complemento contribuem para a inflamação local. Esses produtos fazem com que (1) o fluxo sangüíneo já elevado aumente ainda mais, (2) o vazamento capilar de proteínas aumente ainda mais e (3) as proteínas do líquido intersticial coagulem nos espaços teciduais, impedindo assim o deslocamento do microorganismo invasor pelos tecidos.

Atributos Especiais do Sistema dos Linfócitos T – Células T Ativadas e Imunidade Mediada por Células

Liberação de Células T Ativadas pelo Tecido Linfóide e Formação de Células de Memória. Com a exposição ao antígeno apropriado, feita pelos macrófagos adjacentes, os linfócitos T de um clone de linfócitos específico proliferam e liberam grande número de células T ativadas de reação específica, de modo semelhante à liberação de anticorpos feita pelas células B ativadas. A principal diferença é que, em vez de liberar anticorpos, células T totalmente ativadas são formadas e liberadas na linfa. Essas células então passam para a circulação e são distribuídas por todo o corpo, passando através das paredes dos capilares para os tecidos, voltando para a linfa e para o sangue, circulando várias vezes pelo corpo, algumas vezes, durante meses ou mesmo anos.

Além disso, *células de memória de linfócitos T* são formadas da mesma forma que as células de memória B são formadas no sistema de anticorpos. Ou seja, quando um clone de linfócitos é ativado por um antígeno, muitos dos linfócitos recém-formados são preservados no tecido linfóide para se transformarem em linfócitos T adicionais desse clone específico; de fato, essas células de memória se espalham pelo tecido linfóide de todo o corpo. Portanto, na exposição subsequente ao mesmo antígeno em qualquer local do corpo, a liberação de células T ativadas ocorre de modo muito mais rápido e potente do que durante a primeira exposição.

Células Apresentadoras de Antígeno, Proteínas MHC e Receptores de Antígenos nos Linfócitos T. As respostas das células T são extremamente específicas para antígenos, como as respostas dos anticorpos das células B, e são, pelo menos, tão importantes quanto os anticorpos na defesa contra infecções. De fato, as respostas imunes adquiridas, em geral necessitam da assistência das células T para iniciar o processo, e as células T têm um papel importante na eliminação dos patógenos invasores.

Apesar de os linfócitos T reconhecerem antígenos intactos, os linfócitos T só respondem aos antígenos quando eles se ligam a moléculas específicas, chamadas *proteínas MHC*, na superfície das *células apresentadoras de antígenos* nos tecidos linfóides (Fig. 34-6). Os três principais tipos de células que apresentam antígenos são os *macrófagos*, os *linfócitos B* e as *células dendríticas*. As células dendríticas, as células apresentadoras de antígenos mais potentes, se localizam em todo o corpo, e sua única função conhecida é a de apresentar os antígenos às células T. A interação das *proteínas de aderência celular* é crítica para

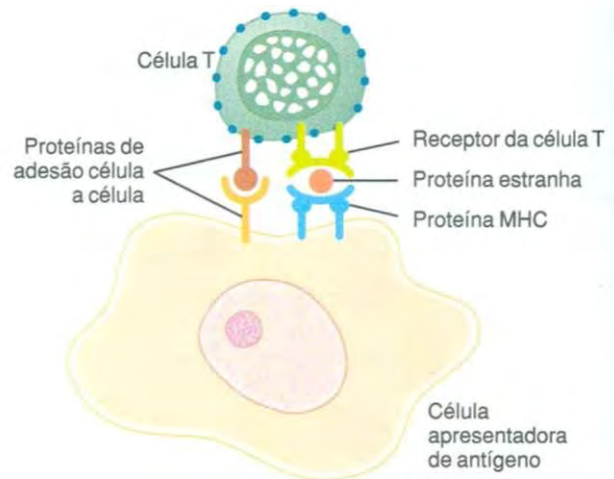


Figure 34-6

A ativação das células T requer a interação dos receptores de células T com um antígeno (proteína estranha), que é transportado para a superfície da célula apresentadora de antígeno por uma proteína do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As proteínas de aderência célula a célula permitem que a célula T se ligue à célula apresentadora de antígeno por tempo suficiente para se tornar ativada.

permitir a ligação das células T às células apresentadoras de antígenos durante tempo suficiente para que elas se tornem ativadas.

As proteínas MHC são codificadas pelo grande grupo de genes chamado *complexo principal da histocompatibilidade (MHC)*. As proteínas MHC ligam fragmentos de peptídeos das proteínas dos antígenos, que são degradados dentro das células apresentadoras de antígenos, e depois transportados para a superfície celular. Existem dois tipos de proteínas MHC: (1) *proteínas MHC I*, que apresentam antígenos para *células T citotóxicas* e (2) *proteínas MHC II*, que apresentam antígenos para *células T auxiliares*. As funções específicas das células citotóxicas e das células T auxiliares são discutidas adiante.

Os antígenos na superfície das células apresentadoras de antígenos se ligam a *moléculas receptoras* na superfície das células T da mesma forma que eles se ligam aos anticorpos das proteínas plasmáticas. Essas moléculas receptoras são compostas por uma unidade variável, semelhante à porção variável do anticorpo humoral, mas sua seção-tronco está firmemente ligada à membrana celular de um linfócito T. Existem cerca de 100.000 locais receptores em uma mesma célula T.

Vários Tipos de Células T e Suas Diferentes Funções

Já está claro que existem vários tipos de células T. Elas são classificadas em três grandes grupos: (1) *células T auxiliares*, (2) *células T citotóxicas* e (3) *células T supressoras*. As funções de cada uma dessas células são distintas.

Células T Auxiliares – Seu Papel na Regulação Geral da Imunidade

As células T auxiliares são, de longe, as células T mais numerosas, constituindo, em geral, mais de três quartos do

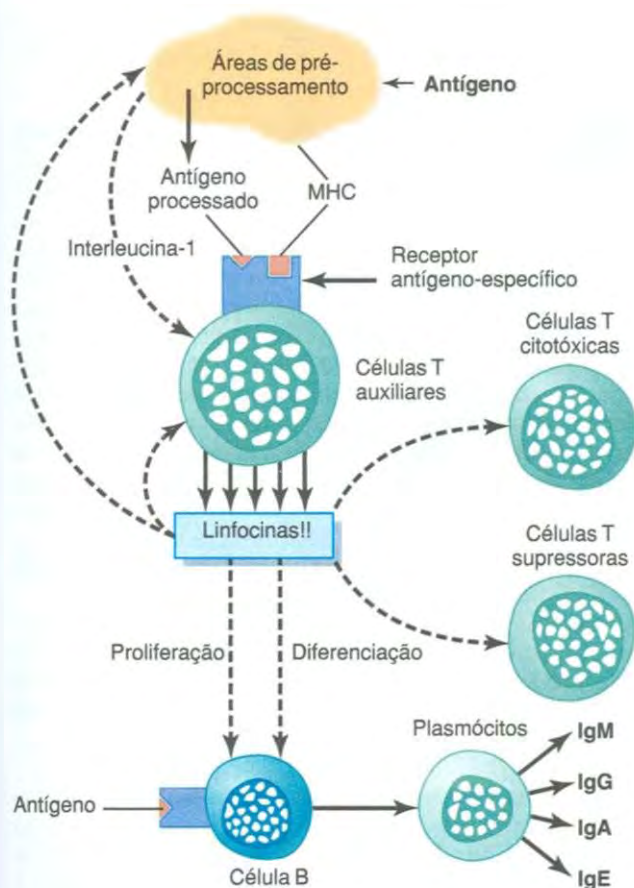


Figure 34-7

Regulação do sistema imune, enfatizando o papel central das células T auxiliares, MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

total. Como seu nome implica, elas *auxiliam* as funções do sistema imune e o fazem de várias formas. De fato, elas atuam como as principais reguladoras de todas as funções imunes, como mostrado na Figura 34-7. Elas executam essa regulação por meio da formação de uma série de mediadores protéicos, chamados *linfocinas*, que atuam sobre outras células do sistema imune, bem como sobre as células da medula óssea. Entre as linfocinas mais importantes secretadas pelas células T auxiliares, têm-se:

- Interleucina-2
- Interleucina-3
- Interleucina-4
- Interleucina-5
- Interleucina-6
- Fator estimulante de colônias de monócitos-granulócitos
- Interferon- γ

Funções Reguladoras Específicas das Linfocinas. Na ausência de linfocinas produzidas pelas células T auxiliares, o restante do sistema imune fica quase paralisado. De fato, são as células T auxiliares que são inativadas ou destruídas pelo *vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)*, que deixam o corpo quase totalmente desprotegido contra doenças infecciosas, e, assim, leva aos efeitos debilitantes e letais da AIDS. Algumas das funções reguladoras específicas são as seguintes.

Estimulação do Crescimento e Proliferação das Células T Citotóxicas e Supressoras. Na ausência de células T auxiliares, os clones para a produção de células T citotóxicas e supressoras só são pouco ativados pela maioria dos antígenos. A linfocina *interleucina-2* tem um efeito estimulador especialmente intenso para o crescimento e a proliferação das células T citotóxicas e supressoras. Além disso, várias outras linfocinas têm efeitos menos potentes.

Estimulação do Crescimento das Células B e Diferenciação para Formar Plasmócitos e Anticorpos. As ações diretas do antígeno para causar o crescimento de células B, a proliferação, a formação de plasmócitos e a secreção de anticorpos também são pouco intensas sem o “auxílio” das células T auxiliares. Quase todas as interleucinas participam da resposta das células B, mas especialmente as interleucinas 4, 5 e 6. De fato, essas três interleucinas exercem efeitos tão potentes sobre as células B que são chamadas de *fatores estimulantes das células B* ou *fatores de crescimento das células B*.

Ativação do Sistema de Macrófagos. Os linfócitos também afetam os macrófagos. Primeiro, eles retardam ou interrompem a migração dos macrófagos depois de serem atraídos por quimiotaxia para a área de tecido inflamada, causando grande acúmulo de macrófagos. Segundo, eles ativam os macrófagos para produzir fagocitose mais eficiente, permitindo que eles ataquem e destruam um número cada vez maior de bactérias invasoras ou de outros agentes destruidores de tecidos.

Efeito de Feedback Estimulante sobre as Próprias Células Auxiliares. Algumas linfocinas, especialmente a interleucina-2, exercem efeito de *feedback* positivo direto de estimular a ativação das próprias células T auxiliares. Esse *feedback* atua como amplificador, aumentando, ainda mais, a resposta das células auxiliares, bem como, toda a resposta imune contra um antígeno invasor.

Células T Citotóxicas

A célula T citotóxica é uma célula de ataque direto, capaz de matar microrganismos e, algumas vezes, até mesmo as células do próprio corpo. Por esse motivo, elas são chamadas de *células killer*. As proteínas receptoras na superfície das células citotóxicas fazem com que elas se liguem fortemente aos organismos ou células que contenham o antígeno de ligação específico apropriado. A seguir, elas matam a célula atacada pelo modo mostrado na Figura 34-8. Depois da ligação, a célula T citotóxica secreta *proteínas produtoras de orifícios*, chamadas *perforinas*, que, literalmente, perfuram orifícios na membrana da célula atacada. A seguir, o líquido flui do espaço intersticial, com muita rapidez, para a célula. Além disso, as células T citotóxicas liberam substâncias citotóxicas diretamente nas células atacadas. Quase que de imediato, essa célula atacada torna-se muito inchada, dissolvendo-se em pouco tempo.

Especialmente importante, as células *killer* citotóxicas podem se soltar das células vitimadas depois de perfurarem os orifícios e liberarem as substâncias citotóxicas, e

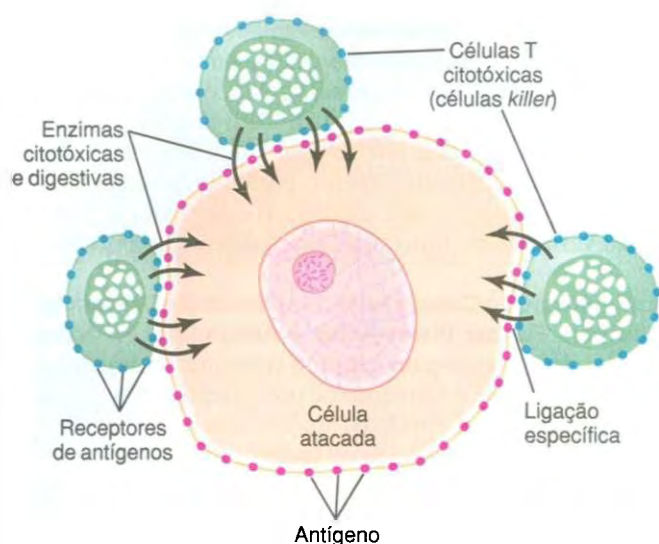


Figure 34-8

Destruição direta de uma célula invasora pelos linfócitos sensibilizados (células T citotóxicas).

seguir em frente, para matar mais células. Na verdade, algumas dessas células persistem durante meses nos tecidos.

Algumas das células T citotóxicas são especialmente letais para as células dos tecidos que foram invadidas por vírus, porque várias partículas virais ficam retidas nas membranas das células teciduais, atraindo as células T em resposta à antigenicidade viral. As células citotóxicas também participam, de modo importante, na destruição de células cancerígenas, células cardíacas transplantadas e de outros tipos de células estranhas ao corpo da própria pessoa.

Células T Supressoras

Pouco se sabe sobre as células T supressoras, mas elas são capazes de suprimir as funções tanto das células T citotóxicas quanto das células T auxiliares. Acredita-se que essas funções supressoras sirvam ao propósito de evitar que as células citotóxicas causem reações imunológicas excessivas que possam ser prejudiciais aos tecidos do corpo. Por esse motivo, as células supressoras são classificadas, junto com as células T auxiliares, como *células T reguladoras*. É provável que o sistema das células T supressoras tenha um papel importante na limitação da capacidade do sistema imune de atacar os tecidos da própria pessoa, a chamada *tolerância imune*, discutida na próxima seção.

Tolerância do Sistema de Imunidade Adquirida aos Tecidos da Própria Pessoa – O Papel do Pré-processamento no Timo e na Medula Óssea

Se um indivíduo ficasse imune aos seus próprios tecidos, o processo da imunidade adquirida poderia destruir suas células. O mecanismo imune normalmente “reconhece” os tecidos da própria pessoa como sendo diferentes de

bactérias e vírus, e o sistema imune dessa pessoa forma poucos anticorpos ou células T ativadas contra seus próprios antígenos.

Grande Parte da Tolerância Resulta da Seleção de Clones durante o Pré-processamento. Acredita-se que grande parte da tolerância se desenvolva durante o pré-processamento dos linfócitos T, no timo, e dos linfócitos B, na medula óssea. O motivo para essa crença se baseia no fato de que a injeção de antígeno potente em um feto, enquanto os linfócitos estão sendo pré-processados nessas duas áreas, impede o desenvolvimento de clones de linfócitos no tecido linfóide que sejam específicos para o antígeno injetado. Experimentos mostraram que linfócitos imaturos específicos no timo, quando expostos a um antígeno potente, tornam-se linfoblásticos, proliferam de forma considerável, e, depois, combinam-se com o antígeno estimulante – acredita-se que esse efeito possa fazer com que essas células sejam destruídas, pelas células epiteliais do timo, antes que possam migrar e colonizar o tecido linfóide em todo o corpo.

Também se acredita que, durante o pré-processamento dos linfócitos no timo e na medula óssea, todos ou a maioria dos clones de linfócitos específicos para atacar as células da própria pessoa se autodestruam, devido à sua exposição continuada aos antígenos do corpo.

Falha do Mecanismo de Tolerância Causa Doenças Auto-imunes. Algumas pessoas perdem a tolerância imune a seus próprios tecidos. Isso ocorre, em grande parte, quando a pessoa envelhece. Esse processo em geral ocorre após a destruição de parte dos tecidos do organismo, o que libera quantidades consideráveis de “auto-antígenos” que circulam pelo corpo, presumivelmente causando imunidade adquirida na forma de células T ativadas ou anticorpos.

Várias doenças específicas, resultantes de auto-imunidade, incluem (1) *febre reumática*, na qual o corpo fica imunizado contra os tecidos nas articulações e no coração, de modo especial as válvulas cardíacas, após a exposição a um tipo específico de toxina estreptocócica que tem um epitopo, em sua estrutura molecular, semelhante à estrutura de alguns dos auto-antígenos do próprio corpo da pessoa; (2) um tipo de *glomerulonefrite*, no qual a pessoa fica imunizada contra as membranas basais dos glomérulos; (3) *miastenia grave*, na qual se desenvolve imunidade contra as proteínas receptoras de acetilcolina da junção neuromuscular, causando paralisia e (4) *lúpus eritematoso*, no qual a pessoa fica imunizada contra vários tecidos corporais diferentes ao mesmo tempo, uma doença que causa dano extenso e em geral morte rápida.

Imunização pela Injeção de Antígenos

A *imunização* foi utilizada, durante muitos anos, para produzir imunidade adquirida contra doenças específicas. Uma pessoa pode ser imunizada pela injeção de microrganismos mortos que não sejam mais capazes de causar doença, mas que possam apresentar parte de seus antígenos químicos. Esse tipo de imunização é utilizado para a proteção contra a febre tifóide, coqueluche, difteria e muitos outros tipos de doenças bacterianas.

A imunidade pode ser obtida contra toxinas que tenham sido tratadas com substâncias químicas, de modo que sua natureza tóxica tenha sido destruída, muito embora seus antígenos permaneçam intactos. Esse procedimento é utilizado na imunização contra o tétano, botulismo e outras doenças tóxicas semelhantes.

Finalmente, um indivíduo pode ser imunizado depois de ter sido infectado com microrganismos vivos que tenham sido “atenuados”. Ou seja, esses microrganismos cresceram em meios de culturas especiais ou passaram por diversos animais até que tenham mudado o suficiente para não causar doença, mas ainda contêm os antígenos específicos necessários para a imunização. Esse procedimento é utilizado para a proteção contra poliomielite, febre amarela, sarampo, catapora e muitas outras doenças virais.

Imunidade Passiva

Até este ponto, toda a imunidade adquirida que se discutiu foi do tipo *imunidade ativa*. Ou seja, o próprio corpo da pessoa desenvolve anticorpos ou células T ativadas, em resposta à invasão de seu corpo por um antígeno estranho. Entretanto, pode ser produzida imunidade temporária em uma pessoa sem a injeção de qualquer antígeno. Isso é feito pela infusão de anticorpos, células T ativadas ou ambos, obtidos do sangue de outra pessoa ou de outro animal que tenha sido ativamente imunizado contra o antígeno.

Os anticorpos perduram no corpo do receptor por duas a três semanas, e, durante esse tempo, a pessoa fica protegida contra a doença invasora. As células T ativadas duram por algumas semanas se forem transfundidas de outra pessoa, mas durante apenas algumas horas ou dias se forem transfundidas de um animal. Essa transfusão de anticorpos ou de linfócitos T para conferir imunidade é chamada de *imunidade passiva*.

ALERGIA E HIPERSENSIBILIDADE

Um importante efeito colateral indesejável da imunidade é o desenvolvimento, sob algumas condições, de *alergia* ou de outros tipos de *hipersensibilidade imune*. Existem vários tipos de alergias e de outras hipersensibilidades, algumas das quais ocorrendo somente em pessoas com tendência alérgica específica.

Alergia Causada por Células T Ativadas: Alergia de Ação Retardada

A alergia de reação retardada é causada por células T ativadas e não por anticorpos. No caso da urtiga (*toxicodendron*), a toxina desse arbusto, por si mesma não causa muito dano aos tecidos. Entretanto, com nova exposição, causa a formação de células T auxiliares e citotóxicas ativadas. A seguir, após nova exposição à toxina da urtiga, em um dia ou mais, as células T ativadas se difundem em

grande número, do sangue circulante para a pele, em resposta à essa toxina. Ao mesmo tempo, essas células T desencadeiam um tipo de reação imune mediada por células. Se lembrarmos de que esse tipo de imunidade pode levar à liberação de muitas substâncias tóxicas pelas células T ativadas, bem como à extensa invasão dos tecidos por macrófagos, junto com seus efeitos subsequentes, pode-se compreender que o resultado final de algumas alergias de ação retardada pode causar danos teciduais sérios. O dano, usualmente, ocorre na área tecidual onde o antígeno instigante está presente, como na pele, no caso da urtiga, ou nos pulmões, causando edema pulmonar ou crises asmáticas, no caso de alguns antígenos transportados pelo ar.

Alergias no Indivíduo “Alérgico” Que Tem Excesso de Anticorpos IgE

Algumas pessoas apresentam tendência “alérgica”. Suas alergias são chamadas *alergias atópicas*, pois são causadas por uma resposta incomum do sistema imune. A tendência alérgica é passada geneticamente dos pais para os filhos, e se caracteriza pela presença de grande quantidade de *anticorpos IgE* no sangue. Esses anticorpos são chamados de *reaginas* ou *anticorpos sensibilizantes*, para distingui-los dos anticorpos IgG mais comuns. Quando um *alérgeno* (definido como um antígeno que reage especificamente a um tipo específico de anticorpo reagina IgE) entra no corpo, ocorre reação alérgeno-reagina, levando à subsequente reação alérgica.

Uma característica especial dos anticorpos IgE (as reaginas) é a forte propensão para o ataque de mastócitos e basófilos. Na verdade, um só mastócito ou basófilo pode se ligar a até meio milhão de moléculas de anticorpos IgE. A seguir, quando o antígeno (um alérgeno) com vários locais de ligação se liga a vários anticorpos IgE que já se ligaram a um mastócito ou basófilo, isso gera alteração imediata na membrana do mastócito ou do basófilo, talvez resultante de um efeito físico das moléculas do anticorpo para deformar a membrana celular. Em qualquer caso, muitos dos mastócitos e basófilos se rompem; outros liberam agentes especiais de imediato ou logo depois, incluindo *histamina*, *protease*, *substância de reação lenta da anafilaxia* (que é uma mistura de leucotrienos tóxicos), *substância quimiotática de eosinófilos*, *heparina* e *fatores ativadores de plaquetas*. Essas substâncias causam efeitos como a dilatação dos vasos sanguíneos locais; a atração de eosinófilos e neutrófilos para o local reativo; aumento da permeabilidade dos capilares com perda de líquido para os tecidos; e contração das células da musculatura lisa. Portanto, podem ocorrer diversas respostas teciduais diferentes, dependendo do tipo de tecido no qual a reação alérgeno-reagina ocorra. Entre os diferentes tipos de reações alérgicas causadas dessa forma, têm-se os seguintes:

Anafilaxia. Quando um alérgeno específico é injetado diretamente na circulação, o alérgeno pode reagir com os basófilos do sangue e com os mastócitos nos tecidos situados imediatamente fora dos pequenos vasos sanguíneos, se os basófilos e mastócitos foram sensibilizados pela fixação às

reaginas IgE. Como resultado, uma reação alérgica disseminada ocorre por todo o sistema vascular e nos tecidos intimamente associados. Essa reação é chamada *anafilaxia*. A *histamina* é liberada na circulação e causa acentuada vasodilatação corporal, bem como maior permeabilidade dos capilares, resultando em perda acentuada de plasma pela circulação. Uma pessoa que ocasionalmente experimente essa reação morre de choque circulatório em alguns minutos, a menos que seja tratada com epinefrina, para se contrapor os efeitos da histamina.

Uma mistura de leucotrienos, chamada *substância de reação lenta da anafilaxia*, também é liberada por basófilos e mastócitos ativados. Esses leucotrienos podem causar o espasmo da musculatura lisa dos bronquíolos, desencadeando um ataque semelhante ao da asma, algumas vezes levando a morte por sufocação.

Urticária. A urticária resulta de antígeno que penetra em áreas específicas, causando reações anafilatóides. A *histamina* liberada localmente causa (1) vasodilatação, que inclui *vermelhidão* imediata e (2) aumento da permeabilidade local dos capilares, levando a áreas circunscritas de edema da pele em alguns minutos. Essas áreas de edema são comumente denominadas urticária. A administração de anti-histamínicos à pessoa, antes da exposição, impede a urticária.

Febre do Feno. Na febre do feno, a reação alérgeno-reagina ocorre no nariz. A *histamina* liberada em resposta à reação causa dilatação vascular intranasal local, com aumento da pressão capilar bem como aumento da permeabilidade capilar. Esses dois efeitos causam perda de líquido para as cavidades nasais e para os tecidos profundos do nariz; o revestimento nasal fica edemaciado e secretório. Novamente, o uso de fármacos anti-histamínicos pode evitar essa reação edematosa. Outros produtos da reação alérgeno-reagina ainda podem causar a irritação da mucosa nasal, desencadeando episódios de espirros.

Asma. A asma, em geral, ocorre em uma pessoa de tipo 'alérgico'. Nessa pessoa, a reação alérgeno-reagina ocorre nos bronquíolos dos pulmões. Aí, acredita-se que um produto importante liberado pelos mastócitos, a *substância de reação lenta da anafilaxia*, cause o espasmo da musculatura lisa do bronquíolo. Conseqüentemente, a pessoa tem dificuldade de respirar, até que os produtos reativos da reação alérgica tenham sido removidos. A administração de anti-histamínicos tem menos efeito sobre o curso da asma, pois a histamina não parece desempenhar papel importante no desencadeamento da reação asmática.

Referências

- Abreu MT, Arditi M: Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. *J Pediatr* 144(4):421, 2004.
- Albert ML: Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? *Nat Rev Immunol* 4:223, 2004.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science, 2002.
- Cheroutre H, Madakamutil L: Acquired and natural memory T cells join forces at the mucosal front line. *Nat Rev Immunol* 4:290, 2004.
- Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K: Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 68:2001, 2003.
- Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 304:242, 2004.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 350:2068, 2004.
- Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med* 10:475, 2004.
- Frossi B, De Carli M, Pucillo C: The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. *J Leukoc Biol* 75:579, 2004.
- Grossman Z, Min B, Meier-Schellersheim M, Paul WE: Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis. *Nat Rev Immunol* 4:387, 2004.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 4:211, 2004.
- La Cava A, Matarese G: The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 4:371, 2004.
- Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 5:133, 2004.
- MacGlashan D Jr: Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 112(4 Suppl):S53, 2003.
- McGeady SJ: Immunocompetence and allergy. *Pediatrics* 113(4 Suppl):1107, 2004.
- Nikolich-Zugich J, Slifka MK, Messaoudi I: The many important facets of T-cell repertoire diversity. *Nat Rev Immunol* 4:123, 2004.
- Petrie HT: Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus. *Nat Rev Immunol* 3:859, 2003.
- Scott CC, Botelho RJ, Grinstein S: Phagosome maturation: a few bugs in the system. *J Membr Biol* 193:137, 2003.
- Theoharides TC, Cochrane DE: Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 146:1, 2004.
- Vivier E, Anfossi N: Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future. *Nat Rev Immunol* 4:190, 2004.

Tipos Sangüíneos; Transfusão; Transplante de Tecidos e de Órgãos



A Antigenicidade Causa Reações Imunes do Sangue

Quando foram tentadas transfusões sangüíneas de uma pessoa para outra, ocorreu, em geral, aglutinação imediata ou retardada, com a hemólise das hemácias resultando em típica reação de transfusão que, com frequência, levava à morte. Após pouco tempo, descobriu-se que o sangue de pessoas diferentes tinha propriedades antigênicas e imunes distintas, de modo que os anticorpos no plasma de um tipo sangüíneo reagem com os antígenos nas superfícies das hemácias de outro tipo sangüíneo. Se forem tomadas precauções adequadas, pode ser determinado se os anticorpos e antígenos presentes nos sangues do doador e do receptor causarão reação de transfusão.

Multiplicidade dos Antígenos nas Células Sangüíneas. Pelo menos 30 antígenos comuns e centenas de outros antígenos raros, cada um deles podendo, ocasionalmente, causar reações antígeno-anticorpo, foram encontrados nas células do sangue humano, em especial nas superfícies das membranas celulares. A maioria dos antígenos é fraca, tendo, assim, importância principalmente para a herança dos genes e para o estabelecimento da paternidade.

Dois tipos particulares de antígenos têm probabilidade muito maior de causar reações nas transfusões sangüíneas. Eles são o sistema de antígenos *ABO* e o sistema *Rh*.

Tipos Sangüíneos ABO

Antígenos A e B — Aglutinogênios

Dois antígenos — tipo A e tipo B — ocorrem nas superfícies das hemácias em uma grande proporção dos seres humanos. São esses antígenos (também chamados *aglutinogênios*, por causarem, com frequência, aglutinação das células sangüíneas) que causam a maioria das reações de transfusão. Devido ao modo de herança desses aglutinogênios, as pessoas podem não ter qualquer um desses antígenos em suas células, podem ter apenas um ou podem ter ambos os antígenos simultaneamente.

Os Principais Tipos Sangüíneos ABO. Ao transfundir sangue de uma pessoa para outra, os sangues do doador e do receptor são normalmente classificados em quatro principais tipos ABO, como mostrado na Tabela 35-1, dependendo da presença ou da ausência dos dois aglutinogênios, os aglutinogênios A e B. Na ausência dos aglutinogênios A e B, o sangue é do tipo *O*. Quando somente o aglutinogênio do tipo A está presente, o sangue é do tipo *A*. Quando somente o aglutinogênio do tipo B está presente, o sangue é do tipo *B*. Na presença dos aglutinogênios A e B, o sangue é do tipo *AB*.

Determinação Genética dos Aglutinogênios. Dois genes, um em cada um dos cromossomos pareados, determinam o tipo sangüíneo ABO. Esses genes podem ser de qualquer um dos três tipos, mas somente de um tipo em cada um dos dois cromossomos: tipo *O*, tipo *A*, ou tipo *B*. O gene do tipo *O* pode ser sem função ou quase sem função, de modo que não determina nenhum aglutinogênio do tipo *O* nas células. Inversa-

Tabela 35-1

Tipos Sangüíneos com Seus Genótipos e Seus Aglutinogênios e Aglutininas Constituintes

Genótipos	Tipos Sangüíneos	Aglutinogênios	Aglutininas
OO	O	—	Anti-A e Anti-B
OA ou AA	A	A	Anti-B
OB ou BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A e B	—

mente, os genes dos tipos A e B determinam fortes aglutinogênios nas células.

As seis possíveis combinações dos genes, mostradas na Tabela 35-1, são OO, OA, OB, AA, BB e AB. Essas combinações gênicas são referidas como os *genótipos*, e cada pessoa é um dos seis genótipos.

Pode-se também notar, na Tabela 35-1, que a pessoa com genótipo OO não produz aglutinogênios e, portanto, seu tipo sangüíneo é O. A pessoa com genótipo OA ou AA produz aglutinogênios do tipo A e, portanto, tem sangue do tipo A. Os genótipos OB e BB produzem sangue do tipo B, e o genótipo AB produz sangue do tipo AB.

Frequências Relativas dos Diferentes Tipos Sangüíneos. A prevalência dos diferentes tipos sangüíneos, estudada em um grupo de pessoas, foi aproximadamente a seguinte:

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

É óbvio, por essas porcentagens, que os genes O e A ocorrem com maior frequência, enquanto o gene B é pouco frequente.

Aglutininas

Quando o aglutinogênio do tipo A *não está presente* nas hemácias de uma pessoa, anticorpos designados como *aglutininas anti-A* se desenvolvem no plasma. Da mesma forma, quando o aglutinogênio do tipo B *não está presente* nas hemácias anticorpos designados como *aglutininas anti-B* se desenvolvem no plasma.

Assim, novamente de acordo com a Tabela 35-1, note que o sangue do tipo O, apesar de não conter aglutinogênios, contém *aglutininas anti-A* e *anti-B*; o tipo A contém aglutinogênios do tipo A e *aglutininas anti-B*; o sangue do tipo B contém aglutinogênio do tipo B e aglutininas anti-A. Por fim, o sangue AB contém aglutinogênios A e B, mas não contém aglutininas.

Titulação das Aglutininas em Diferentes Idades. Logo após o nascimento, a quantidade de aglutininas no plasma é quase zero. Após dois a oito meses de vida pós-natal, o lac-

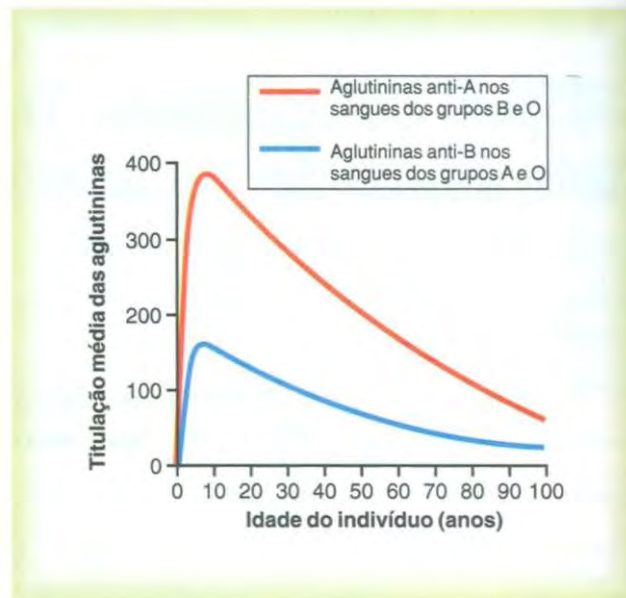


Figura 35-1

Titulações médias das aglutininas anti-A e anti-B nos plasmas de pessoas com diferentes tipos sangüíneos.

tente começa a produzir aglutininas — aglutininas anti-A, quando os aglutinogênios do tipo A não estão presentes nas suas células, e aglutininas anti-B, quando os aglutinogênios do tipo B não estão nas suas células. A Figura 53-1 demonstra a variação das titulações das aglutininas anti-A e anti-B em diferentes idades. A titulação máxima é, em geral, atingida por volta dos oito a 10 anos de idade, declinando gradualmente com o passar dos anos.

Origem das Aglutininas no Plasma. As aglutininas são gamaglobulinas, assim como quase todos os anticorpos, sendo produzidas pelas mesmas células da medula óssea e dos órgãos linfáticos, que produzem anticorpos para qualquer outro antígeno. Em sua maior parte, são moléculas das imunoglobulinas IgM e IgG.

Mas por que essas aglutininas são produzidas em pessoas que não expressam os respectivos aglutinogênios em suas hemácias? A resposta é que pequenas quantidades de antígenos anti-A e anti-B entram no corpo por meio dos alimentos, das bactérias e de outras formas, e essas substâncias iniciam o desenvolvimento das aglutininas anti-A e anti-B.

Por exemplo, a infusão do antígeno do grupo A em pessoa receptora que tenha tipo sangüíneo não-A causa resposta imune típica, com formação de maiores quantidades de aglutininas anti-A. Além disso, o neonato tem pouca ou nenhuma aglutinina, demonstrando que a formação das aglutininas ocorre quase inteiramente, após o nascimento.

Processo da Aglutinação nas Reações de Transfusão

Quando sangues não-compatíveis são misturados, de modo que aglutininas anti-A ou anti-B são misturadas com hemácias que contêm aglutinogênios A ou B, respectiva-

mente, as hemácias se aglutinam como resultado da fixação das próprias aglutininas às hemácias. Como as aglutininas têm dois locais de ligação (tipo IgG) ou 10 locais de ligação (tipo IgM), uma mesma única aglutinina pode se fixar a duas ou mais hemácias ao mesmo tempo, fazendo com que as hemácias se prendam umas às outras por meio da aglutinina. Esse processo forma grumos celulares, que constituem o processo de “aglutinação”. Esses grumos ocluem os vasos mais delgados em todo o sistema circulatório. Durante um período de horas ou dias, a distorção física das células e/ou o ataque pelos leucócitos fagocíticos destroem as membranas das células aglutinadas, liberando hemoglobina no plasma, um processo chamado “hemólise” das hemácias.

A Hemólise Aguda Ocorre em Algumas Reações de Transfusão. Algumas vezes, quando os sangues do receptor e do doador não são compatíveis, ocorre hemólise imediata das hemácias do sangue circulante. Nesse caso, os anticorpos causam a lise das hemácias pela ativação do sistema do complemento, que libera enzimas proteolíticas (o *complexo lítico*) e rompe as membranas celulares, como descrito no Capítulo 34. A hemólise intravascular *imediata* é muito menos comum que a aglutinação seguida por hemólise *tardia*, pois tem que haver não somente um alto título de anticorpos para que a lise ocorra, mas também parece ser requerido um tipo de anticorpo diferente, principalmente os anticorpos IgM; esses anticorpos são chamados de *hemolisinas*.

Tipagem Sangüínea

Antes de se fazer uma transfusão, é necessário determinar o tipo sangüíneo do receptor e do doador, para que os sangues possam ser apropriadamente combinados. Esse processo é chamado de *tipagem sangüínea* ou *combinação sangüínea*, podendo ser realizado de duas formas: primeiro, as hemácias são separadas do plasma e diluídas com solução salina. Parte dessa solução é então misturada com aglutinina anti-A e outra parte com aglutinina anti-B. Após alguns minutos, as misturas são observadas com microscópio. Se as hemácias formaram grumos — ou seja, “aglutinaram” — sabe-se que ocorreu uma reação antígeno-anticorpo.

A Tabela 35-2 lista a presença (+) ou a ausência (–) de aglutinação dos quatro tipos de hemácias. As hemácias do tipo O não têm aglutinogênios e, portanto, não reagem

com as aglutininas anti-A ou anti-B. O sangue do tipo A tem aglutinogênios A e, portanto, aglutina com as aglutininas anti-A. O sangue do tipo B tem aglutinogênios B e aglutina com as aglutininas anti-B. O tipo sangüíneo AB tem aglutinogênios A e B e aglutina com ambos os tipos de aglutininas.

Tipos Sangüíneos Rh

Junto com o sistema sangüíneo ABO, o sistema Rh também é importante para as transfusões sangüíneas. A principal diferença entre o sistema ABO e o sistema Rh é a seguinte: no sistema ABO, as aglutininas plasmáticas responsáveis pelas reações de transfusão se desenvolvem espontaneamente, enquanto, no sistema Rh, quase nunca ocorrem aglutininas espontâneas. Ao invés disso, primeiramente, a pessoa precisa ser maciçamente exposta a um antígeno Rh, tal como por uma transfusão de sangue contendo o antígeno Rh, antes que o desenvolvimento de aglutininas suficientes causem reação de transfusão significativa.

Antígenos Rh — Pessoas “Rh-positivas” e “Rh-negativas”.

Existem seis tipos comuns de antígenos Rh, cada um deles sendo chamado de *fator Rh*. Esses tipos são designados C, D, E, c, d e e. A pessoa que tem o antígeno C não tem o antígeno c, mas a pessoa que não tem o antígeno C sempre tem o antígeno c. O mesmo é verdadeiro para os antígenos D-d e E-e. Além disso, devido ao modo de herança desses fatores, cada pessoa tem três pares de antígenos.

O antígeno do tipo D é muito prevalente na população, sendo consideravelmente mais antigênico do que os outros antígenos Rh. Qualquer pessoa com esse tipo de antígeno é considerada *Rh-positiva*, enquanto uma pessoa que não possua o antígeno D é considerada *Rh-negativa*. Entretanto, deve ser observado que, mesmo em pessoas Rh-negativas, outros antígenos Rh ainda podem causar reações de transfusão, apesar dessas reações, em geral, serem mais brandas.

Aproximadamente, 85% da população branca é Rh-positiva e 15%, Rh-negativa. Nos negros norte-americanos, a porcentagem de Rh-positivos é de aproximadamente 95%, enquanto em negros africanos, é de cerca de 100%.

Resposta Imune Rh

Formação das Aglutininas Anti-Rh. Quando hemácias contendo fator Rh são injetadas em pessoa cujo sangue não contém o fator Rh — ou seja, em uma pessoa Rh-negativa — aglutininas anti-Rh se desenvolvem lentamente, atingindo sua concentração máxima após um período de dois a quatro meses. Essa resposta imune ocorre, em maior grau, em algumas pessoas do que em outras. Com exposições múltiplas ao fator Rh, a pessoa Rh-negativa finalmente pode tornar-se muito “sensibilizada” contra o fator Rh.

Características das Reações de Transfusão Rh. Se uma pessoa Rh-negativa nunca foi exposta a sangue Rh-positivo, a transfusão de sangue Rh-positivo nessa pessoa prova-

Tabela 35-2

Tipagem Sangüínea Demonstrando Aglutinação de Células de Diferentes Tipos Sangüíneos com Aglutininas Anti-A ou Anti-B no Soro

Tipos de Hemácias	Soro	
	Anti-A	Anti-B
O	–	–
A	+	–
B	–	+
AB	+	+

esses antígenos é feita nas membranas dos linfócitos que foram separados do sangue da pessoa. Os linfócitos são misturados com o anti-soro e o complemento apropriados; após a incubação, as células são testadas em relação a dano da membrana, geralmente por meio de teste da intensidade de captação transmembrana de corante especial pelas células linfocíticas.

Alguns dos antígenos HLA não são gravemente antígenicos, motivo pelo qual a combinação precisa entre o doador e o receptor nem sempre é essencial para permitir a aceitação do enxerto. Portanto, pela obtenção da melhor combinação possível entre o receptor e o doador, o procedimento do transplante se tornou muito menos perigoso. O melhor sucesso foi obtido com as combinações de tecidos entre parentes e entre pais e filhos. A combinação entre gêmeos idênticos é exata, de modo que os transplantes entre gêmeos idênticos quase nunca são rejeitados devido às reações imunes.

Prevenção da Rejeição do Enxerto por meio da Supressão do Sistema Imune

Se o sistema imune for completamente suprimido, não deve ocorrer rejeição do enxerto. De fato, em uma pessoa com depressão acentuada do sistema imune, os enxertos podem ser bem-sucedidos sem uso de terapia significativa para impedir a rejeição. Mas, na pessoa normal, mesmo com a melhor classificação possível do tipo de tecido, os aloenxertos raramente resistem à rejeição por mais de alguns dias ou semanas, sem o uso de terapia específica para a supressão do sistema imune. Além disso, como as células T formam o principal componente do sistema imune para a eliminação das células enxertadas, sua supressão é muito mais importante do que a supressão dos anticorpos do plasma. Alguns dos agentes terapêuticos utilizados para esses propósitos são:

1. *Hormônios glicocorticóides isolados do córtex das glândulas supra-renais (ou fármacos com atividade semelhante à dos glicocorticóides)*, que suprimem o crescimento de todo o tecido linfóide e, portanto, diminuem a formação de anticorpos e de células T.
2. *Vários fármacos com efeito tóxico sobre o sistema linfóide* e, portanto, bloqueiam a formação de anticorpos e das células T, especialmente a *azatioprina*.
3. *Ciclosporina*, que exerce efeito inibitório específico sobre a formação das células T auxiliares e, portanto, é especialmente eficaz no bloqueio da reação de rejeição da célula T. Esse fármaco se mostrou ser o mais valioso de todos, por não deprimir outros componentes do sistema imune.

O uso desses agentes com frequência deixa a pessoa desprotegida contra doenças infecciosas; portanto, algumas vezes, infecções bacterianas e virais assumem formas exuberantes. Além disso, a incidência de câncer é maior nas pessoas imunossuprimidas, presumivelmente porque

o sistema imune é importante na destruição das células cancerosas iniciais, antes que comecem a proliferar.

Resumindo, o transplante de tecidos vivos em seres humanos tem tido sucesso limitado, mas muito importante. Quando alguém finalmente for bem-sucedido em bloquear a resposta imune do receptor, sem destruir ao mesmo tempo a imunidade específica do receptor para as doenças, a história mudará do dia para a noite.

Referências

- Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov* 3:152, 2004.
- Altomonte M, Fonsatti E, Visintin A, Maio M: Targeted therapy of solid malignancies via HLA class II antigens: a new biotherapeutic approach? *Oncogene* 22:6564, 2003.
- Avent ND, Reid ME: The Rh blood group system: a review. *Blood* 95:375, 2000.
- Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis. *Transfusion* 43:1661, 2003.
- Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. *Hematol J* 4:87, 2003.
- Gottstein R, Cooke RW: Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88:F6, 2003.
- Heeger PS: T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. *Am J Transplant* 3:525, 2003.
- Horn KD: The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. *Blood Rev* 13:36, 1999.
- Miller J, Mathew JM, Esquenazi V: Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions. *Transplantation* 77:940, 2004.
- Ricordi C, Strom TB: Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. *Nat Rev Immunol* 4:259, 2004.
- Schroeder RA, Marroquin CE, Kuo PC: Tolerance and the "Holy Grail" of transplantation. *J Surg Res* 111:109, 2003.
- Schulak JA: Steroid immunosuppression in kidney transplantation: a passing era. *J Surg Res* 117:154, 2004.
- Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes. *News Physiol Sci* 16:38, 2001.
- Strober S, Lowsky RJ, Shizuru JA, et al: Approaches to transplantation tolerance in humans. *Transplantation* 77:932, 2004.
- Sumpter TL, Wilkes DS: Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L1129, 2004.
- Telen MJ: Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. *Semin Hematol* 37:130, 2000.
- Trigg ME: Hematopoietic stem cells. *Pediatrics* 113(4 Suppl):1051, 2004.
- Triulzi DJ: Specialized transfusion support for solid organ transplantation. *Curr Opin Hematol* 9:527, 2002.

Hemostasia e Coagulação Sangüínea



Eventos na Hemostasia

O termo *hemostasia* significa prevenção da perda sangüínea. Sempre que um vaso é seccionado ou rompido, é provocada hemostasia por meio de diversos mecanismos: (1) constrição vascular, (2) formação de tampão de plaquetas, (3) formação de coágulo sangüíneo, como resultado da coagulação do sangue, e (4) eventual crescimento de tecido fibroso no coágulo, para o fechamento permanente no orifício do vaso.

Constrição Vascular

Imediatamente após corte ou ruptura do vaso sangüíneo, o trauma da própria parede vascular faz com que a musculatura lisa dessa parede se contraia; esse mecanismo reduz, de forma instantânea, o fluxo de sangue do vaso lesado. A contração resulta de (1) espasmo miogênico local, (2) fatores autacóides locais dos tecidos traumatizados e das plaquetas, e (3) reflexos nervosos. Os reflexos nervosos são desencadeados por impulsos nervosos dolorosos ou outros impulsos sensoriais originados no vaso traumatizado ou nos tecidos vizinhos. Entretanto, um grau maior de vasoconstrição provavelmente resulta da *contração miogênica* local dos vasos sangüíneos, iniciada pelo dano direto à parede vascular. Além disso, para os vasos menores, as plaquetas são responsáveis por grande parte da vasoconstrição pela liberação de substância vasoconstritora, o *tromboxano A₂*.

Quanto maior for a gravidade do trauma ao vaso, maior será o grau do espasmo vascular. O espasmo pode durar vários minutos ou mesmo horas, tempo no qual ocorrem os processos de formação dos tampões plaquetários e de coagulação do sangue.

Formação do Tampão Plaquetário

Se o corte no vaso sangüíneo for muito pequeno – na verdade, diversas rupturas vasculares muito pequenas se desenvolvem em todo o corpo a cada dia – ele é, com frequência, selado por um *tampão plaquetário*, em vez de por um coágulo sangüíneo. Para compreender esse mecanismo, é importante que primeiro se entenda a natureza das próprias plaquetas.

Características Físicas e Químicas das Plaquetas

As plaquetas (também chamadas de *trombócitos*) são diminutos discos de 1 a 4 micrômetros de diâmetro. Elas são formadas na medula óssea a partir dos *megacariócitos*, que são células extremamente grandes das séries hematopoiéticas na medula; os megacariócitos se fragmentam nas diminutas plaquetas na medula óssea ou, de modo especial, no momento em que se espremem pelos capilares para entrar no sangue. A concentração normal de plaquetas no sangue fica entre 150.000 e 300.000 por microlitro.

As plaquetas têm diversas características funcionais de células completas, mesmo que elas não tenham núcleos e não possam se reproduzir. No citoplasma das plaquetas, existem fatores ativos como (1) *moléculas de actina e miosina*, que são proteínas contráteis semelhantes às encontradas nas células musculares, além de outra proteína contrátil, a *trombostenina*, que pode causar contração das plaquetas; (2) resíduos do *retículo endoplasmático* e do *complexo de Golgi* que sintetizam várias enzimas e especialmente armazenam grande quantidade de íons cálcio; (3) mitocô-

drias e sistemas enzimáticos capazes de formar *trifosfato de adenosina* (ATP) e *difosfato de adenosina* (ADP); (4) sistemas enzimáticos que sintetizam *prostaglandinas*, ou por hormônios locais que causam várias reações vasculares e outras reações teciduais locais; (5) uma importante proteína, chamada *fator estabilizador de fibrina*, discutido adiante, em relação à coagulação sangüínea e (6), um *fator de crescimento* que faz com que as células do endotélio vascular, células da musculatura lisa vascular e fibroblastos se multipliquem e cresçam, produzindo crescimento celular que, eventualmente, ajuda a reparar as paredes vasculares lesadas.

A membrana celular das plaquetas também é importante. Em sua superfície, existe uma camada de *glicoproteínas* que repele a aderência ao endotélio normal enquanto favorece a aderência às áreas *lesionadas* da parede vascular, especialmente às células endoteliais e ainda mais a qualquer colágeno exposto na profundidade da parede do vaso. Além disso, a membrana plaquetária contém grande quantidade de *fosfolípidios* que ativam múltiplos estágios do processo de coagulação do sangue, como discutido adiante.

Assim, a plaqueta é uma estrutura ativa. Ela tem meia-vida no sangue de 8 a 12 dias, de modo que seus processos vão ocorrer durante várias semanas. A seguir, as plaquetas são eliminadas da circulação, principalmente por meio dos macrófagos. Mais da metade das plaquetas é removida pelos macrófagos no baço, enquanto o sangue passa pelas trabéculas que formam malha bastante fina.

Mecanismo do Tampão Plaquetário

O reparo plaquetário das aberturas vasculares se baseia em várias funções importantes da própria plaqueta. Quando as plaquetas entram em contato com superfície vascular danificada, especialmente com fibras de colágeno da parede vascular, elas alteram suas características de forma drástica. Começam a se dilatar; assumem formas irregulares, com inúmeros pseudópodos que se projetam de suas superfícies; suas proteínas contráteis das plaquetas se contraem fortemente, provocando a liberação de grânulos que contêm vários fatores ativos; esses fatores ficam pegajosos e aderem ao colágeno dos tecidos e à proteína chamada *fator de von Willebrand*, que vaza do plasma para o tecido traumatizado; elas secretam grande quantidade de ADP; e suas enzimas formam o *tromboxano A₂*. O ADP e o tromboxano, por sua vez, atuam nas plaquetas vizinhas, ativando-as; a adesividade dessas plaquetas recém-ativadas faz com que elas se prendam às plaquetas originalmente ativadas.

Portanto, no local de qualquer abertura da parede de um vaso sangüíneo, a parede vascular lesionada ativa um número sucessivamente maior de plaquetas que atraem cada vez mais plaquetas, formando assim um *tampão plaquetário*. Inicialmente, esse tampão fica solto, mas nas condições usuais, consegue bloquear a perda de sangue se a abertura vascular for pequena. A seguir, durante o processo subsequente de coagulação do sangue, são formados *filamentos de fibrina*. Esses filamentos se prendem, de forma muito firme, às plaquetas, construindo um tampão compacto.

Importância do Mecanismo Plaquetário para o Fechamento dos Orifícios Vasculares. O mecanismo de formação dos

tampões plaquetários é extremamente importante para o fechamento de rupturas diminutas em vasos sangüíneos muito pequenos que ocorrem várias centenas de vezes ao dia. Na verdade, vários pequenos orifícios, ocorrendo nas próprias células endoteliais, são com freqüência fechados por plaquetas que se fundem com as células endoteliais para formar uma membrana endotelial adicional. Uma pessoa com poucas plaquetas desenvolve, a cada dia, literalmente centenas de pequenas áreas hemorrágicas sob a pele e em todos os tecidos internos, mas, esse fenômeno não ocorre na pessoa normal.

Coagulação Sangüínea no Vaso Lesado

O terceiro mecanismo para a hemostasia é a formação do coágulo sangüíneo. O coágulo começa a se desenvolver entre 15 a 20 segundos, se o trauma à parede vascular for grave e entre um a dois minutos, se o trauma for pequeno. Substâncias ativadoras, produzidas pela parede vascular traumatizada, pelas plaquetas e pelas proteínas sangüíneas que se aderem à parede vascular traumatizada iniciam o processo de coagulação. Os eventos físicos desse processo são mostrados na Figura 36-1, e a Tabela 36-1 enumera os fatores de coagulação mais importantes.

Dentro de três a seis minutos após a ruptura do vaso, se a abertura não for muito grande, toda a abertura ou a extremidade aberta do vaso é preenchida pelo coágulo. Após um período de 20 minutos a uma hora, o coágulo se retrai; essa retração fecha ainda mais o vaso. As plaquetas também têm um papel importante nessa retração do coágulo, como discutido adiante.

Organização Fibrosa ou Dissolução do Coágulo Sangüíneo

Assim que o coágulo se forma, ele pode seguir um entre dois cursos: (1) pode ser invadido por *fibroblastos*, subse-

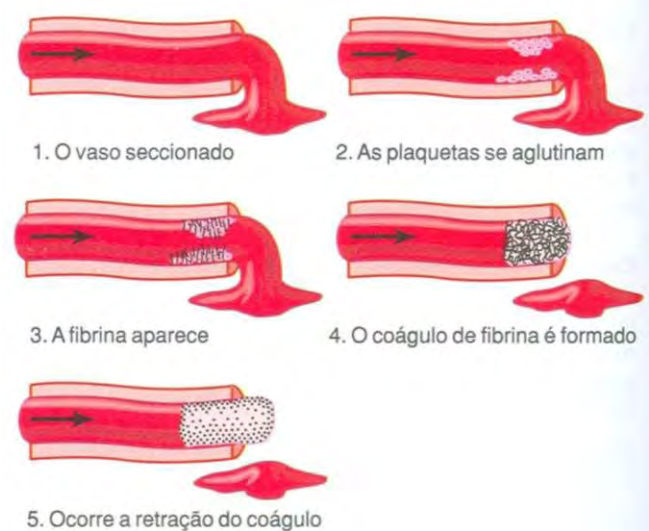


Figura 36-1

Processo de coagulação em um vaso sangüíneo traumatizado. (Modificada de Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Cortesia de Charles C Thomas, Editor, Ltd., Springfield, IL.)

Tabela 36-1

Fatores da Coagulação no Sangue e Seus Sinônimos

Fator da Coagulação	Sinônimos
Fibrinogênio	Fator I
Protrombina	Fator II
Fator tecidual	Fator III; tromboplastina tecidual
Cálcio	Fator IV
Fator V	Pró-acelerina; fator lábil; globulina Ac (Ac-G)
Fator VII	Acelerador da conversão sérica da protrombina (ACSP); pró-convertina; fator estável
Fator VIII	Fator anti-hemofílico (FAH); globulina anti-hemofílica (GAH); fator anti-hemofílico A
Fator IX	Componente da tromboplastina plasmática (CTP); fator de Christmas; fator anti-hemofílico B
Fator X	Fator de Stuart; fator de Stuart-Prower
Fator XI	Antecedente da tromboplastina plasmática (ATP); fator anti-hemofílico C
Fator XII	Fator de Hageman
Fator XIII	Fator estabilizador da fibrina
Pré-caliceína	Fator de Fletcher
Cinínogênio de alto peso molecular	Fator de Fitzgerald, cinínogênio de APM (alto peso molecular)
Plaquetas	

qüentemente formando tecido conjuntivo por todo o coágulo, ou (2) pode se dissolver. O curso usual para o coágulo formado em um pequeno orifício de um vaso é a invasão por fibroblastos, começando algumas horas após a formação do coágulo (que é promovida, pelo menos em parte, pelo *fator de crescimento* liberado pelas plaquetas). Essa invasão continua até a completa organização do coágulo em tecido fibroso, no período de aproximadamente uma a duas semanas.

De modo inverso, quando uma quantidade excessiva de sangue vazou para os tecidos e os coágulos teciduais ocorreram onde não eram necessários, substâncias especiais no interior do próprio coágulo são usualmente ativadas. Essas substâncias atuam como enzimas para a dissolução do coágulo, como discutido mais adiante neste capítulo.

Mecanismo da Coagulação Sangüínea

Teoria Básica. Mais de 50 substâncias importantes que causam ou afetam a coagulação do sangue foram encontradas no sangue e nos tecidos – algumas que promovem a coagulação, chamadas *pró-coagulantes*, e outras que inibem a coagulação, chamadas *anticoagulantes*. A coagulação ou a não-coagulação do sangue depende do equilíbrio entre esses dois grupos de substâncias. Na corrente sangüínea, normalmente predominam os anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula enquanto está circulando dentro dos vasos sangüíneos. Quando o vaso é rompido, pró-coagulantes da área da lesão tecidual são “ativados” e predominam sobre os anticoagulantes, com o conseqüente desenvolvimento de coágulo.

Mecanismo Geral. Todos os pesquisadores no campo da coagulação sangüínea concordam que a coagulação ocorre

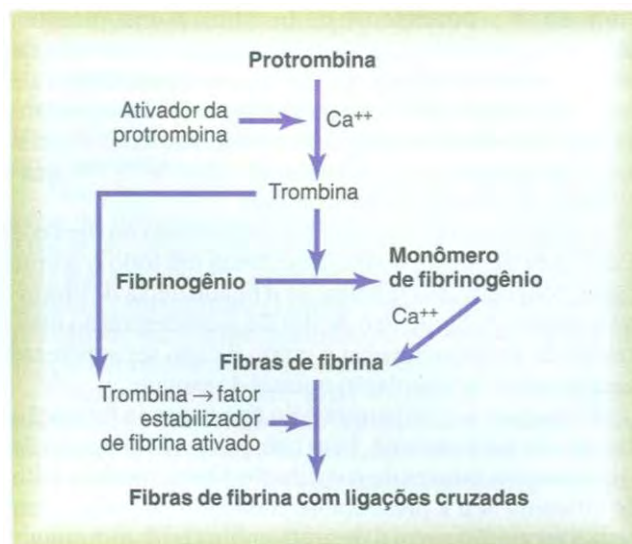


Figura 36-2

Esquema para a conversão da protrombina em trombina e polimerização do fibrinogênio para formar as fibras de fibrina.

em três etapas essenciais: (1) em resposta à ruptura do vaso ou a problemas relacionados ao próprio sangue, ocorre no sangue uma complexa cascata de reações químicas, com participação de mais de uma dúzia de fatores de coagulação sangüínea. O resultado efetivo é a formação de um complexo de substâncias ativadas chamado *ativador da protrombina*. (2) O ativador da protrombina catalisa a conversão da *protrombina* em *trombina*. (3) A trombina atua como uma enzima, convertendo o *fibrinogênio* em *fibras de fibrina*, formando um emaranhado de plaquetas, células sangüíneas e plasma, para formar o coágulo.

Discutiremos, inicialmente, o mecanismo pelo qual o coágulo sangüíneo se forma, começando com a conversão da protrombina em trombina; a seguir voltaremos para os estágios desencadeadores do processo de coagulação pelo qual é formado o ativador da protrombina.

Conversão de Protrombina em Trombina

Primeiro, o ativador da protrombina é formado como resultado da ruptura de um vaso sangüíneo ou da liberação de substâncias especiais no sangue. Segundo, o ativador da protrombina, em presença de quantidade suficiente de Ca^{++} iônico, causa a conversão da protrombina em trombina (Fig. 36-2). Terceiro, a trombina causa a polimerização das moléculas de fibrinogênio em fibras de fibrina, dentro de 10 a 15 segundos. Assim, o fator limitador da coagulação sangüínea é usualmente a formação do ativador da protrombina e não as reações subseqüentes além desse ponto, pois essas etapas terminais normalmente ocorrem com muita rapidez para formar o coágulo.

As plaquetas têm, também, um papel importante na conversão da protrombina em trombina, pois grande parte da protrombina se fixa inicialmente aos receptores de protrombina nas plaquetas já ligadas ao tecido lesado.

Protrombina e Trombina. A protrombina é uma proteína plasmática, uma alfa 2-globulina, com peso molecular de 68.700, presente no plasma normal na concentração de cerca de 15 mg/dl. Ela é uma proteína instável que pode se dividir facilmente em compostos menores, um dos quais sendo a *trombina*, que tem peso molecular de 33.700, quase a metade do peso da protrombina.

A protrombina é continuamente formada no fígado, e é utilizada de forma também contínua em todo o corpo, para a coagulação sangüínea. Se o fígado deixa de produzir a protrombina, dentro de um dia a concentração plasmática de protrombina cai a ponto de não ser suficiente para produzir a coagulação normal do sangue.

A vitamina K é requerida pelo fígado para a formação normal de protrombina, bem como para a formação de alguns outros fatores de coagulação. Desse modo, a falta de vitamina K e a presença de doença hepática que impeça a formação normal de protrombina podem diminuir o nível de protrombina a valores tão baixos que resultam em aumento da tendência a sangramento.

Conversão do Fibrinogênio em Fibrina – Formação do Coágulo

Fibrinogênio. O fibrinogênio é uma proteína de alto peso molecular (PM = 340.000) que ocorre no plasma na concentração de 100 a 700 mg/dl. O fibrinogênio é formado no fígado, e a doença hepática pode diminuir a concentração do fibrinogênio circulante, bem como a concentração de protrombina, destacada anteriormente.

Devido a seu grande tamanho molecular, pouca quantidade de fibrinogênio normalmente sai dos vasos sangüíneos para os líquidos intersticiais, e como o fibrinogênio é um dos fatores essenciais do processo de coagulação, os líquidos intersticiais não coagulam. Além disso, quando a permeabilidade dos capilares é patologicamente elevada, o fibrinogênio vaza, em quantidade suficiente para os líquidos teciduais, permitindo a coagulação desses líquidos da mesma forma como o plasma e o sangue total podem coagular.

Ação da Trombina sobre o Fibrinogênio para Formar Fibrina.

A trombina é uma *enzima* protéica com fracas capacidades proteolíticas. Ela atua sobre o fibrinogênio, removendo quatro peptídeos de baixo peso molecular de cada molécula de fibrinogênio, formando uma molécula de *monômero de fibrina* que tem capacidade automática de se polimerizar com outros monômeros de fibrina para formar fibras de fibrina. Portanto, muitas moléculas de monômero de fibras polimerizam-se em questão de segundos, em *longas fibras de fibrina* que constituem o *retículo* do coágulo sangüíneo.

Nos estágios iniciais da polimerização, os monômeros de fibrina são mantidos unidos por ligação fraca de hidrogênio não-covalente, e as fibras recém-formadas não têm ligações cruzadas entre si; por conseguinte, o coágulo resultante é fraco e pode se romper com facilidade. Mas, dentro dos próximos segundos, ocorre outro processo que fortalece enormemente o retículo de fibrina. Esse pro-

cesso envolve a substância chamada *fator estabilizador de fibrina*, presente em pequena quantidade nas globulinas normais do plasma, mas que é liberada também pelas plaquetas retidas no coágulo. Antes de o fator estabilizador de fibrina ter efeito sobre as fibras de fibrina, ele deve ser ativado. A mesma trombina que causa a formação de fibrina, também ativa o fator estabilizador da fibrina. A seguir, essa substância ativada atua como enzima para criar *ligações covalentes* entre um número crescente de monômeros de fibrina, bem como ligações cruzadas entre as fibras adjacentes de fibrina, aumentando muito a força tridimensional da rede de fibrina.

Coágulo Sangüíneo. O coágulo é composto por rede de fibras de fibrinas que cursam em todas as direções e que retêm células sangüíneas, plaquetas e plasma. As fibras de fibrina também aderem às superfícies lesadas dos vasos sangüíneos; desse modo, o coágulo sangüíneo fica aderido a qualquer abertura vascular, impedindo a continuação da perda de sangue.

Retração do Coágulo – Soro. Alguns minutos após a formação do coágulo, ele começa a se contrair e usualmente expõe grande parte do líquido do coágulo dentro de 20 a 60 minutos. O líquido eliminado é chamado *soro*, porque todo o fibrinogênio e a maioria dos outros fatores de coagulação foram removidos; dessa forma, o soro difere do plasma. O soro não pode coagular, por não conter esses fatores.

As plaquetas são necessárias para a retração do coágulo. Assim, falha na retração do coágulo indica que o número de plaquetas no sangue circulante deve estar baixo. Micrografias eletrônicas das plaquetas nos coágulos sangüíneos demonstram que elas se prendem às fibras de fibrinas de tal modo que, na verdade, elas ligam fibras diferentes. Ainda mais, as plaquetas retidas no coágulo continuam a liberar substâncias pró-coagulantes, sendo que uma das mais importantes é o fator estabilizador da fibrina, que cria mais ligações cruzadas entre as fibras de fibrina adjacentes. Além disso, as próprias plaquetas contribuem diretamente para a contração do coágulo, pela ativação da trombostenina da actina e da miosina plaquetárias, que são proteínas contráteis, causadoras de forte contração das espículas plaquetárias presas à fibrina. Esse efeito também auxilia a compressão da malha de fibrina até um volume menor. A contração é ativada e acelerada pela trombina e pelos íons cálcio liberados dos reservatórios de cálcio na mitocôndria, no retículo endoplasmático, e no complexo de Golgi das plaquetas.

Com a retração do coágulo, as bordas da abertura do vaso sangüíneo são tracionadas, contribuindo, ainda mais, para o estado final da hemostasia.

Círculo Vicioso de Formação do Coágulo

Assim que o coágulo sangüíneo começa a se formar, ele normalmente se estende, em questão de minutos, para o sangue ao seu redor. Ou seja, o coágulo, por si só, desencadeia um círculo vicioso (*feedback* positivo) para promover mais coagulação. Uma das causas mais importantes

desse *feedback* positivo é o fato de a ação proteolítica da trombina permitir que ela atue sobre vários dos outros fatores da coagulação além do fibrinogênio. Por exemplo, a trombina tem efeito proteolítico direto sobre a própria protrombina, tendendo a convertê-la em mais trombina, e isto atua sobre alguns dos fatores da coagulação responsáveis pela formação do ativador da protrombina. (Esses efeitos, discutidos nos parágrafos a seguir, incluem a aceleração das ações dos Fatores VIII, IX, X, XI e XII e a agregação plaquetária.) Assim que uma quantidade crítica de trombina é formada, um círculo vicioso se desenvolve, causando coagulação sangüínea ainda maior e maior formação de trombina; conseqüentemente, o coágulo sangüíneo continua a crescer até que o vazamento de sangue seja interrompido.

Desencadeamento da Coagulação: Formação do Ativador da Protrombina

Agora que discutimos o processo de coagulação propriamente dito, devemos nos concentrar nos mecanismos mais complexos que iniciam a coagulação. Esses mecanismos são desencadeados por (1) trauma à parede vascular e tecidos adjacentes, (2) trauma ao sangue, ou (3) contato do sangue com as células endoteliais lesionadas ou com colágeno e outros elementos teciduais fora do vaso sangüíneo. Cada um desses casos leva à formação do *ativador da protrombina*, que, por sua vez, provoca a conversão da protrombina em trombina e todas as etapas subseqüentes da coagulação.

Considera-se, em geral, que o ativador da protrombina seja formado por duas vias, mas, na realidade, essas duas vias interagem constantemente entre si: (1) pela *via extrínseca* que começa com o trauma à parede vascular e aos tecidos vizinhos e (2) pela *via intrínseca* que começa no próprio sangue.

Tanto na via extrínseca como na via intrínseca, uma série de diferentes proteínas plasmáticas, chamadas de *fatores da coagulação sangüínea*, tem um papel primordial. Em sua maioria, esses fatores são *formas inativas* de enzimas proteolíticas. Quando convertidas em suas formas ativas, suas ações enzimáticas causam as sucessivas reações em cascata do processo da coagulação.

Grande parte dos fatores da coagulação, enumerados na Tabela 36-1, é designada por algarismos romanos. Para indicar a forma ativada do fator, uma letra minúscula "a" é acrescentada ao algarismo romano, como o Fator VIIa, para indicar o estado ativado do Fator VII.

Via Extrínseca para o Desencadeamento da Coagulação

A via extrínseca para o desencadeamento da formação do ativador da protrombina começa com o trauma da parede vascular ou com o trauma dos tecidos extravasculares que entram em contato com o sangue. Isso leva às seguintes etapas, demonstradas na Figura 36-3:

1. *Liberção do fator tecidual.* O tecido traumatizado libera um complexo de diversos fatores, chamado *fator tecidual* ou *tromboplastina tecidual*. Esse fator é composto, de modo especial, por *fosfolipídios* das membranas dos tecidos mais um *complexo lipoprotéico* que atua principalmente como *enzima proteolítica*.

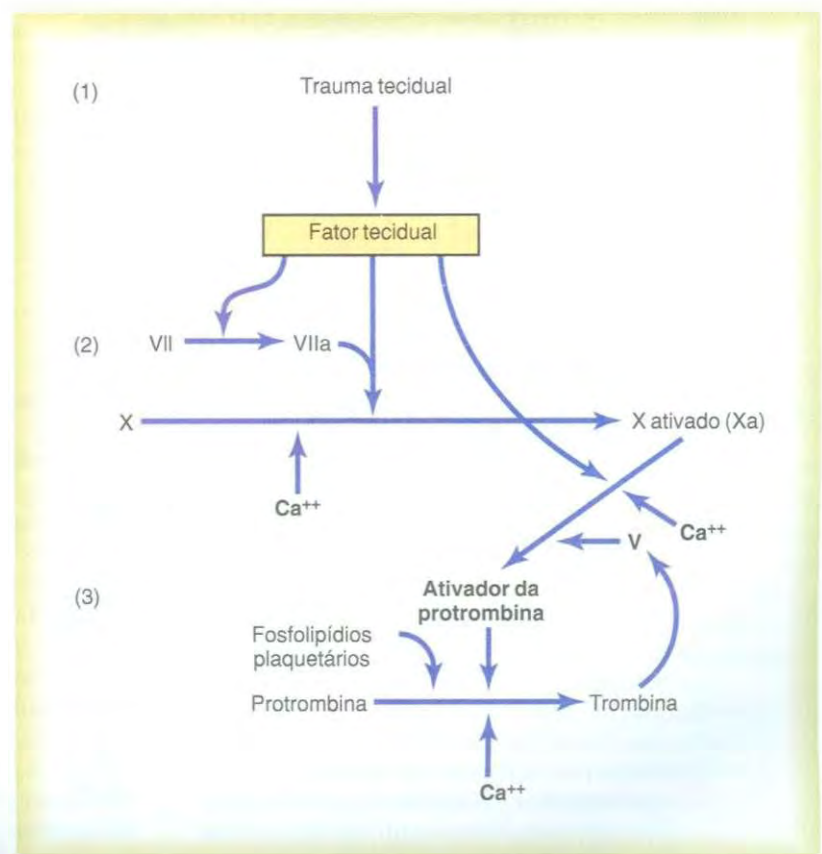


Figura 36-3

Via extrínseca para o desencadeamento da coagulação sangüínea.

2. **Ativação do Fator X – papel do fator VII e do fator tecidual.** O complexo lipoprotéico do fator tecidual se combina com o Fator VII da coagulação sangüínea e, em presença de íons cálcio, atua enzimaticamente sobre o Fator X, para formar o *Fator X ativado (Xa)*.
3. **Efeito do Fator X ativado (Xa) para formar o ativador da protrombina – o papel do fator V.** O Fator X ativado combina-se imediatamente com os fosfolípídios teciduais que fazem parte do fator tecidual, ou com fosfolípídios adicionais liberados pelas plaquetas, além de com o Fator V, para formar o complexo chamado *ativador da protrombina*. Em alguns segundos, em presença de íons cálcio (Ca^{++}), essa combinação cliva a protrombina para formar a trombina, e o processo de coagulação prossegue do modo já explicado. De início, o Fator V, no complexo ativador da protrombina, está inativo, mas assim que o processo de coagulação se inicia e a trombina começa a se formar, a ação proteolítica da trombina ativa o Fator V, que, por sua vez, passa ser um potente acelerador adicional da ativação da protrombina. Conseqüentemente, no complexo ativador da protrombina final, o Fator X ativado é a

verdadeira protease causadora da clivagem da protrombina para a formação da trombina: o Fator V ativado acelera enormemente essa atividade de protease, e os fosfolípídios das plaquetas atuam como um veículo que acelera ainda mais o processo. Note especialmente que o efeito de *feedback positivo* da trombina, atuando sobre o Fator V, acelera todo o processo, depois de seu desencadeamento.

Via Intrínseca para o Desencadeamento da Coagulação

O segundo mecanismo para o desencadeamento da formação do ativador da protrombina, e portanto para o início da coagulação, *começa com o trauma ao próprio sangue ou a exposição do sangue ao colágeno* da parede vascular traumatizada. A seguir, o processo continua através de uma série de reações em cascata, mostrado na Figura 36-4.

1. O trauma sangüíneo causa (1) ativação do Fator XII e (2) liberação dos fosfolípídios das plaquetas. O trauma ao sangue ou a exposição do sangue ao colágeno da parede vascular altera dois importantes fatores da coa-

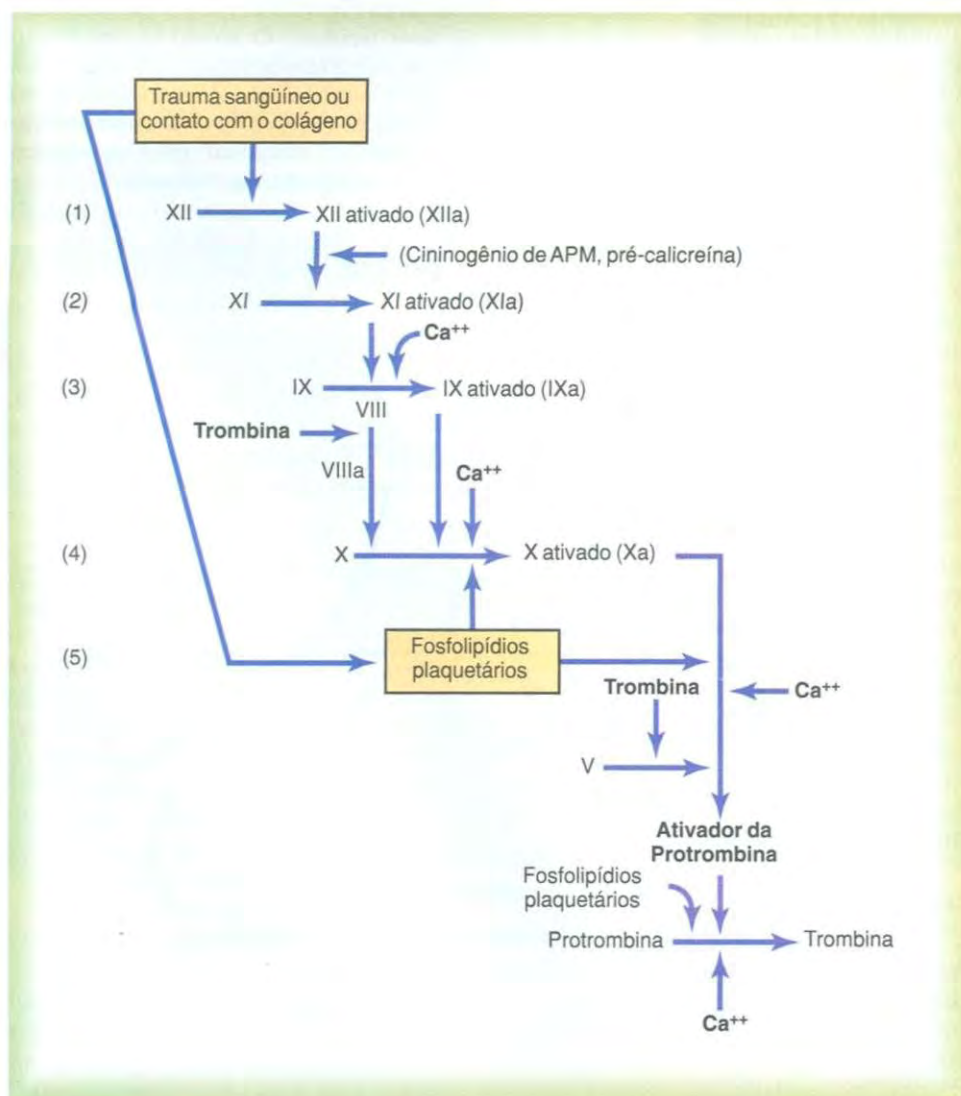


Figura 36-4

Via intrínseca para o desencadeamento da coagulação sangüínea.

gulação do sangue: o Fator XII e as plaquetas. Quando o Fator XII é alterado, tal como ao entrar em contato com o colágeno ou com uma superfície molhável, como o vidro, ele assume nova configuração molecular que o converte na enzima proteolítica chamada “Fator XII ativado”.

Simultaneamente, o trauma sangüíneo também lesa as plaquetas, devido à sua aderência ao colágeno ou a uma superfície molhável (ou por outros tipos de lesão), causando a liberação de fosfolípidios plaquetários, que contêm a lipoproteína chamada *fator plaquetário 3*, que também tem participação nas reações de coagulação subseqüentes.

2. **Ativação do Fator XI.** O Fator XII ativado atua enzimaticamente sobre o Fator XI, ativando-o também, sendo essa a segunda etapa da via intrínseca. Essa reação também necessita do *cininogênio de alto peso molecular-APM* – (*high-molecular-weight* [HMW]) e é acelerada pela pré-caliceína.
3. **Ativação do Fator IX pelo Fator XI ativado.** O Fator XI ativado atua enzimaticamente sobre o Fator IX para provocar sua ativação.
4. **Ativação do Fator X – o papel do Fator VIII.** O Fator IX, atuando em conjunto com o Fator VIII ativado e com os fosfolípidios plaquetários e com o fator 3 das plaquetas traumatizadas, ativa o Fator X. É claro que, na falta do Fator VIII ou das plaquetas, esta etapa é deficiente. O Fator VIII é o fator ausente em uma pessoa com *hemofilia* clássica, motivo pelo qual ele é chamado de *fator anti-hemofílico*. As plaquetas constituem o fator ausente da coagulação na doença hemorrágica chamada *trombocitopenia*.
5. **Ação do Fator X ativado na formação do ativador da protrombina – o papel do Fator V.** Essa etapa na via intrínseca é a mesma etapa final da via extrínseca. Ou seja, o Fator X ativado se combina com o Fator V e com as plaquetas ou com fosfolípidios teciduais para formar o complexo *ativador da protrombina*. O ativador da protrombina, por sua vez, desencadeia, em questão de segundos, a clivagem da protrombina para formar trombina, iniciando a etapa final do processo da coagulação, descrito anteriormente.

Função dos Íons Cálcio nas Vias Intrínseca e Extrínseca

Exceto pelas duas primeiras etapas da via intrínseca, os íons cálcio são necessários para a promoção ou aceleração de todas as reações da coagulação sangüínea. Portanto, na ausência de íons cálcio, a coagulação sangüínea não ocorre por nenhuma das vias.

No corpo vivo, a concentração de íons cálcio raramente cai a níveis significativos, que afetem a cinética da coagulação sangüínea. Mas, quando o sangue é removido de uma pessoa, pode-se evitar sua coagulação pela redução dos níveis de íon cálcio até valores abaixo do limiar para a coagulação, pela desionização do cálcio, fazendo-o reagir com substâncias como o *íon citrato*, ou pela precipitação do cálcio, com o uso de substâncias como o *íon oxalato*.

Interação entre as Vias Extrínseca e Intrínseca – Resumo do Desencadeamento da Coagulação Sangüínea

Está claro, pelos esquemas dos sistemas intrínseco e extrínseco, que após a ruptura do vaso sangüíneo, a coagulação ocorre, de forma simultânea, pelas duas vias simultaneamente. O fator tecidual desencadeia a via extrínseca, enquanto o contato do Fator XII e das plaquetas com o colágeno na parede vascular desencadeia a via intrínseca.

Uma diferença especialmente importante entre as vias extrínseca e intrínseca, é que a *via extrínseca* pode ser explosiva; uma vez iniciada, sua velocidade até a formação do coágulo final é limitada apenas pela quantidade de fator tecidual liberada pelos tecidos traumatizados, e pelas quantidades dos Fatores X, VII e V no sangue. Com trauma tecidual grave, a coagulação pode ocorrer em 15 segundos. A via intrínseca prossegue muito mais lentamente, em geral necessitando de um a seis minutos para causar a coagulação.

Prevenção da Coagulação Sangüínea no Sistema Vascular Normal – Anticoagulantes Intravasculares

Fatores da Superfície Endotelial. Provavelmente, os fatores mais importantes para a prevenção da coagulação no sistema vascular normal são: (1) a *maciez* (*smoothness*) da superfície de células endoteliais, que impede a ativação por contato do sistema intrínseco da coagulação; (2) a camada de *glicocálice* do epitélio (glicocálice é um mucopolissacarídeo adsorvido às superfícies das células endoteliais), que repele os fatores da coagulação e as plaquetas, impedindo assim a ativação da coagulação; e (3) uma proteína ligada à membrana endotelial, *trombomodulina*, que liga a trombina. A ligação da trombina com a trombomodulina não apenas lentifica o processo de coagulação pela remoção da trombina, mas também o complexo trombomodulina-trombina ativa uma proteína plasmática, a *proteína C*, que atua como anticoagulante ao *inativar* os Fatores V e VIII ativados.

Quando a parede endotelial é lesada, sua maciez e sua camada de glicocálice-trombomodulina se perdem, ativando o Fator XII e as plaquetas, iniciando assim a via intrínseca da coagulação. Se o Fator XII e as plaquetas entram em contato com o colágeno subendotelial, a ativação é ainda mais forte.

Ação Antitrombina da Fibrina e da Antitrombina III. Entre os mais importantes *anticoagulantes* existentes no sangue, encontram-se os que removem as trombinas do organismo. Os mais potentes desses agentes de remoção, são (1) as *fibras de fibrina*, formadas durante o processo de coagulação e (2) uma alfa-globulina, chamada *antitrombina III* ou *co-fator antitrombina-heparina*.

Enquanto o coágulo está sendo formado, aproximadamente, 85 a 90% da trombina formada pela protrombina fica adsorvida nas fibras de fibrina que estão se desenvolvendo. Isso ajuda a impedir a disseminação da trombina para o restante do sangue e, portanto, previne o crescimento excessivo do coágulo.

A trombina que não é adsorvida nas fibras de fibrina logo se combina com a antitrombina III, que bloqueia ainda mais o efeito da trombina sobre o fibrinogênio, além de também inativar a própria trombina durante os próximos 12 a 20 minutos.

Heparina. A heparina é outro potente anticoagulante, mas sua concentração no sangue normalmente é baixa, de modo que somente em condições fisiológicas especiais a heparina exerce efeitos anticoagulantes significativos. Entretanto, a heparina é muito utilizada como um agente farmacológico na prática médica em concentrações muito mais elevadas para a prevenção da coagulação intravascular.

A heparina é um polissacarídeo conjugado com forte carga negativa. Por si própria, tem pouca ou nenhuma propriedade anticoagulante, mas quando se combina com a antitrombina III, a eficácia da antitrombina para a remoção de trombina, aumenta por cem a mil vezes, e, dessa forma, ela atua como anticoagulante. Assim, em presença de heparina em excesso, a remoção da trombina livre do sangue circulante pela antitrombina III é quase instantânea.

O complexo heparina-antitrombina III remove vários outros fatores ativados da coagulação além da trombina, aumentando ainda mais a eficácia da anticoagulação. Os outros fatores incluem os Fatores XII, XI, X e IX ativados.

A heparina é produzida por várias células diferentes do corpo, mas quantidades particularmente grandes são formadas pelos *mastócitos* basofílicos localizados no tecido conjuntivo pericapilar de todo o corpo. Essas células secretam continuamente pequena quantidade de heparina que se difunde para o sistema circulatório. Os *basófilos* do sangue, que são funcionalmente quase idênticos aos mastócitos, liberam pequena quantidade de heparina no plasma.

Os mastócitos são abundantes nos tecidos que circundam os capilares dos pulmões, e, em menor grau, os capilares do fígado. É fácil compreender porque grandes quantidades de heparina são necessárias nessas áreas, pois os capilares dos pulmões e do fígado recebem muitos coágulos embólicos formados lentamente no sangue venoso; a formação de quantidade suficiente de heparina impede o crescimento mais acentuado desses coágulos.

Lise dos Coágulos Sangüíneos – Plasmina

As proteínas do plasma contêm uma euglobulina, chamada *plasminogênio* (ou *pró-fibrinolína*), que, quando ativada, se transforma na substância chamada *plasmina* (ou *fibrinolína*). A plasmina é uma enzima proteolítica semelhante à tripsina, a enzima digestiva proteolítica mais importante da secreção pancreática. A plasmina digere as fibras de fibrina e algumas outras proteínas coagulantes, como o fibrinogênio, o Fator V, o Fator VIII, a protrombina e o Fator XII. Assim, sempre que a plasmina é formada, ela pode causar a lise do coágulo pela destruição de muitos dos fatores da coagulação, podendo, algumas vezes, causar a hipocoagulabilidade do sangue.

Ativação do Plasminogênio para Formar a Plasmina: Lise dos Coágulos. Quando um coágulo é formado, grande quantidade de plasminogênio fica retida no coágulo, junto com

outras proteínas do plasma. O plasminogênio não irá se transformar em plasmina ou causar lise do coágulo até que seja ativado. Os tecidos lesados e o endotélio vascular liberam lentamente um poderoso ativador, chamado *ativador do plasminogênio tecidual* (AP-t), que, alguns dias mais tarde, depois que o coágulo interrompeu o sangramento, por fim converte o plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, remove os restos inúteis do coágulo sangüíneo. De fato, muitos pequenos vasos sangüíneos, nos quais o fluxo sangüíneo fica bloqueado por coágulos, são reabertos por esse mecanismo. Conseqüentemente, uma função especialmente importante do sistema da plasmina é a de remover diminutos coágulos de milhões de pequenos vasos periféricos que possivelmente ficariam ocluídos em locais onde não haveria outra possibilidade de desobstrução.

Condições Que Causam Sangramento Excessivo nos Seres Humanos

O sangramento excessivo pode resultar da deficiência de qualquer um dos fatores da coagulação do sangue. Três tipos particulares de tendência ao sangramento, estudados exaustivamente, são discutidos neste capítulo: sangramento causado (1) pela deficiência de vitamina K, (2) a hemofilia e (3) a trombocitopenia (deficiência de plaquetas).

Diminuição dos Níveis de Protrombina, Fator VII, Fator IX e Fator X Causada pela Deficiência de Vitamina K

Com poucas exceções, quase todos os fatores da coagulação do sangue são formados no fígado. Portanto, doenças do fígado como *hepatite*, *cirrose* e *atrofia amarela aguda* podem, algumas vezes, deprimir o sistema de coagulação de forma tão intensa que o paciente desenvolve grave tendência ao sangramento.

Outra causa de diminuição da formação de fatores da coagulação pelo fígado é a deficiência de vitamina K. A vitamina K é necessária para a formação hepática de cinco importantes fatores da coagulação: *protrombina*, *Fator VII*, *Fator IX*, *Fator X* e *proteína C*. Na ausência de vitamina K, a insuficiência subsequente desses fatores da coagulação no sangue pode levar à séria tendência ao sangramento.

A vitamina K é sintetizada continuamente no trato intestinal por bactérias, de modo que a deficiência de vitamina K só raramente ocorre em uma pessoa normal, como o resultado da falta de vitamina K na dieta (exceto em neonatos, antes que sua flora intestinal se estabeleça). Entretanto, em presença de doença gastrointestinal, a deficiência de vitamina K ocorre, em geral, como resultado da má-absorção de gorduras pelo trato gastrointestinal. O motivo é que a vitamina K é lipossolúvel e comumente é absorvida pelo sangue juntamente com outros lipídios.

Uma das causas mais prevalentes da deficiência de vitamina K é a falha do fígado em secretar bile no trato gastrointestinal (o que ocorre como resultado da obstrução dos ductos biliares ou como o resultado de doença

hepática). A ausência de bile impede a digestão e a absorção adequadas de gorduras e, portanto, deprime a absorção de vitamina K também. Assim, a doença hepática causa a diminuição da produção de protrombina e de outros fatores da coagulação, tanto pela má-absorção da vitamina K quanto pela doença das células hepáticas. Por esse motivo, a vitamina K é injetada em todos os pacientes cirúrgicos com doença hepática ou com ductos biliares obstruídos, antes do procedimento cirúrgico. Ordinariamente, a vitamina K é administrada ao paciente com deficiência, entre quatro a oito horas antes da cirurgia, e se as células parenquimatosas do fígado apresentarem pelo menos a metade de sua função, quantidades suficientes de fatores da coagulação serão produzidas para a prevenção de sangramento excessivo durante a cirurgia.

Hemofilia

A hemofilia é uma doença hemorrágica que ocorre quase exclusivamente em homens. Em 85% dos casos, ela é causada por *anormalidade ou deficiência do Fator VIII*; esse tipo de hemofilia é chamado de *hemofilia A* ou *hemofilia clássica*. Aproximadamente 1 em cada 10.000 homens nos Estados Unidos são portadores de hemofilia clássica. Em outros 15% dos pacientes com hemofilia, a tendência ao sangramento é causada por uma deficiência do Fator IX. Esses dois fatores são geneticamente transmitidos por meio do cromossomo feminino. Portanto, quase nunca se encontra mulher com hemofilia, porque pelo menos um de seus dois cromossomos X apresenta os genes apropriados. Se um de seus cromossomos X for deficiente, ela será *portadora de hemofilia*, transmitindo a doença para a metade de seus descendentes do sexo masculino, e o estado de portadora, para a metade de seus descendentes do sexo feminino.

O traço hemorrágico na hemofilia pode ter graus variados de gravidade, dependendo do caráter da deficiência genética. Em geral, não há sangramento, exceto após trauma, mas, em alguns pacientes, o grau de trauma necessário para causar sangramento prolongado e grave pode ser tão leve que o trauma raramente é notado pelo paciente. Por exemplo, o sangramento pode durar dias após a extração de um dente.

O Fator VIII tem dois componentes ativos, um componente grande, com peso molecular de milhões, e um componente menor, com peso molecular de aproximadamente 230.000. O componente menor é o mais importante na via intrínseca para a coagulação, e a deficiência dessa parte do Fator VIII é a causa da hemofilia clássica. Outra doença hemorrágica com características pouco diferentes, chamada doença de von Willebrand, resulta da ausência do componente maior.

Quando a pessoa com hemofilia clássica experimenta um sangramento prolongado e grave, a única terapia verdadeiramente eficaz é a injeção de Fator VIII purificado. O custo do Fator VIII é alto e sua disponibilidade é limitada, por só poder ser obtido do sangue humano e apenas em quantidades extremamente pequenas.

Trombocitopenia

Trombocitopenia significa a presença de concentrações muito baixas de plaquetas no sangue circulante. Pessoas

com trombocitopenia apresentam tendência hemorrágica, como os hemofílicos, exceto pelo fato de que o sangramento ocorre em geral em muitas vênulas diminutas ou em capilares, em vez de ocorrer em grandes vasos, como na hemofilia. Como resultado, ocorrem várias pequenas hemorragias puntiformes em todos os tecidos do corpo. A pele dessa pessoa apresenta várias manchas arroxeadas, dando à doença o nome de *púrpura trombocitopênica*. Como dito anteriormente, as plaquetas são especialmente importantes para o reparo de diminutas rupturas nos capilares e em outros vasos pequenos.

Ordinariamente, o sangramento não vai ocorrer antes que a concentração de plaquetas caia abaixo de 50.000/ μ l, em vez dos níveis normais de 150.000 a 300.000. Níveis abaixo de 10.000/ μ l freqüentemente são fatais.

Mesmo sem a realização de exames específicos para a determinação da concentração plasmática de plaquetas, algumas vezes pode-se suspeitar da existência de trombocitopenia se o sangue da pessoa não se retrai, porque, como destacado anteriormente, a retração do coágulo normalmente depende da liberação de vários fatores da coagulação pelo grande número de plaquetas retidas na rede de fibrina do coágulo.

A maioria das pessoas com trombocitopenia tem a doença conhecida como *trombocitopenia idiopática*, que significa trombocitopenia de causa desconhecida. Na maioria dessas pessoas, descobriu-se que, por motivos desconhecidos, são formados anticorpos específicos que reagem com as plaquetas, destruindo-as. Interrupção dos sangramentos, durante um a quatro dias, pode ser produzida em um paciente com trombocitopenia, por *transfusões de sangue total fresco* que contenham grande número de plaquetas. Além disso, a *esplenectomia* é com freqüência útil, levando algumas vezes à cura quase completa, pois o baço remove grandes quantidades de plaquetas do sangue.

Condições Tromboembólicas no Ser Humano

Trombos e Êmbolos. Um coágulo anormal que se desenvolva no vaso sangüíneo é chamado *trombo*. Após o desenvolvimento do trombo, o fluxo contínuo do sangue que passa pelo coágulo, provavelmente vai soltá-lo e causar seu escoamento pelo sangue; esses coágulos, que circulam livremente, são conhecidos como *êmbolos*. Além disso, os êmbolos originados em grandes artérias ou no lado esquerdo do coração podem circular para a periferia e ocluir artérias ou arteríolas no cérebro, nos rins e em outros locais. Os êmbolos originados no sistema venoso ou no lado direito do coração geralmente fluem para os pulmões e causam embolia arterial pulmonar.

Causa das Condições Tromboembólicas. As causas de condições tromboembólicas no ser humano geralmente são duas: (1) qualquer *superfície endotelial áspera de um vaso* – como a causada pela arteriosclerose, infecção ou trauma – provavelmente desencadeará o processo de coagulação. (2) O sangue, em geral, coagula *quando flui muito lentamente* pelos vasos sangüíneos, onde pequenas quantidades de trombina e outros pró-coagulantes sempre estão sendo formados.

Uso do AP-t no Tratamento dos Coágulos Intravasculares. Já é possível a fabricação do AP-t (ativador do plasminogênio tecidual) pela engenharia genética. Quando liberado diretamente em uma área trombosada através de um cateter, ele é eficiente na ativação do plasminogênio em plasmina que, por sua vez, pode dissolver alguns coágulos intravasculares. Por exemplo, se for utilizado durante a primeira hora ou após oclusão trombótica de uma artéria coronária, o coração é com frequência poupado de dano mais sério.

Trombose Venosa Femoral e Embolia Pulmonar Maciça

Como a coagulação quase sempre ocorre quando o fluxo sangüíneo é bloqueado durante muitas horas em qualquer vaso do corpo, a imobilidade do paciente confinado ao leito, somada à prática de apoiar os joelhos sobre almofadas, com frequência causa coagulação intravascular devida à estase sangüínea em uma ou mais veias da perna. A seguir, o coágulo cresce, principalmente na direção do sangue que se move lentamente, algumas vezes crescendo por todo o comprimento da veia da perna e podendo chegar até a veia ilíaca comum e veia cava inferior. Então, na proporção de 1 para 10, uma grande parte do coágulo se solta da parede do vaso e circula livremente com o sangue venoso através do lado direito do coração e das artérias pulmonares, causando bloqueio maciço dessas artérias, a conhecida *embolia pulmonar maciça*. Se o coágulo for suficientemente grande para ocluir as duas artérias pulmonares ao mesmo tempo, a morte é imediata. Na oclusão de somente uma das artérias, a morte pode não ocorrer, ou a embolia pode levar à morte em questão de horas ou dias, devido ao maior crescimento do coágulo, dentro dos vasos pulmonares. Novamente, a terapia com AP-t pode salvar a vida.

Coagulação Intravascular Disseminada

Ocasionalmente, o mecanismo de coagulação é ativado em áreas disseminadas da circulação, dando origem à condição chamada *coagulação intravascular disseminada*. Esse processo, com frequência, resulta da presença de grande quantidade de tecido traumatizado ou necrótico no corpo, liberando grande quantidade de fator tecidual no sangue. Frequentemente, os coágulos são pequenos, mas numerosos, e obstruem grande parte dos pequenos vasos periféricos. Isso ocorre especialmente em pacientes com septicemia disseminada, nos quais as bactérias circulantes ou as toxinas bacterianas – especialmente as *endotoxinas* – ativam os mecanismos da coagulação. A obstrução dos vasos periféricos diminui, de modo acentuado, a oferta de oxigênio e outros nutrientes para os tecidos – situação que desencadeia ou exacerba o choque circulatório. Essa é a razão principal pela qual o *choque septicêmico* é letal em mais de 85% dos pacientes.

Um efeito peculiar da coagulação intravascular disseminada é que o paciente nessa situação começa a sangrar. Esse sangramento é explicado pela remoção de vários dos fatores da coagulação, causada pela coagulação dissemi-

nada, fazendo com que poucos pró-coagulantes permaneçam na circulação, sendo insuficientes para a hemostasia normal do sangue circulante.

Anticoagulantes para Uso Clínico

Em algumas condições tromboembólicas, é desejável retardar no processo de coagulação. Vários anticoagulantes foram desenvolvidos para esse propósito. Os mais utilizados na clínica são a *heparina* e os *cumarínicos*.

Heparina como Anticoagulante Intravenoso

A heparina comercial é extraída de vários tecidos animais diferentes e preparada em sua forma quase pura. A injeção de quantidades relativamente pequenas, de aproximadamente 0,5 a 1 mg/kg do peso corporal, faz com que o tempo de coagulação sangüínea aumente do valor normal de 6 minutos para 30 ou mais minutos. Além disso, essa alteração no tempo de coagulação ocorre instantaneamente, impedindo de imediato ou diminuindo a continuidade de desenvolvimento da condição tromboembólica.

A ação da heparina dura cerca de 1,5 a 4 horas. A heparina injetada é destruída por uma enzima no sangue conhecida como *heparinase*.

Cumarínicos como Anticoagulantes

Quando um cumarínico, como a *varfarina*, é administrado ao paciente, os níveis plasmáticos de protrombina e dos Fatores VII, IX e X, todos formados no fígado, começam a cair, indicando que a *varfarina* exerce potente efeito depressor sobre a formação desses compostos pelo fígado. A varfarina produz esse efeito por competir com a vitamina K pelos locais reativos no processo enzimático da formação da protrombina e dos outros três fatores da coagulação, conseqüentemente bloqueando a ação da vitamina K.

Após a administração de uma dose efetiva de varfarina, a atividade anticoagulante do sangue diminui para cerca de 50% da normal após 12 horas, e para cerca de 20% da normal após 24 horas. Em outras palavras, o processo de coagulação não é bloqueado imediatamente, mas deve esperar pelo consumo natural da protrombina e dos outros fatores da coagulação afetados que já estão presentes no plasma. A coagulação normal retorna, em geral, entre um e três dias, após a suspensão da terapia com cumarínicos.

Prevenção da Coagulação Sangüínea fora do Corpo

Embora o sangue removido do corpo e colocado em um tubo de ensaio de vidro coagule normalmente dentro de cerca de seis minutos, o sangue coletado em *bolsas siliconizadas* não coagula antes de uma hora ou mais. O motivo para essa diferença de tempo é que a preparação das superfícies das bolsas com silicone impede a ativação pelo

contato das plaquetas e do Fator XII, os dois principais fatores que desencadeiam o mecanismo intrínseco da coagulação. Inversamente, os recipientes de vidro não tratado permitem a ativação por contato das plaquetas e do Fator XII, com o rápido desenvolvimento de coágulos.

A *heparina* pode ser utilizada para a prevenção da coagulação do sangue fora do corpo, da mesma forma como é utilizada no corpo. A heparina é especialmente útil em procedimentos cirúrgicos, nos quais o sangue deve passar por máquina coração-pulmão ou por rim artificial, circulando de volta para a pessoa.

Diversas substâncias que *diminuem a concentração dos íons cálcio* no sangue também podem ser utilizadas para a prevenção da coagulação do sangue *fora* do corpo. Por exemplo, um composto solúvel de *oxalato*, misturado em pequenas quantidades com uma amostra de sangue, causa precipitação do oxalato de cálcio do plasma, diminuindo a concentração do íon cálcio até o ponto que leva ao bloqueio da coagulação.

Qualquer substância que *desioniza* o cálcio sangüíneo impedirá a coagulação. O *íon citrato com carga negativa* é especialmente valioso para esse propósito, quando misturado ao sangue na forma de *citrato de sódio*, de *amônia* ou de *citrato de potássio*. O íon citrato combina-se com o cálcio no sangue, gerando um composto de cálcio não-ionizado, e a falta de cálcio *iônico* impede a coagulação. Os anticoagulantes citratados apresentam uma vantagem importante sobre os anticoagulantes oxalatados, pois o oxalato é tóxico ao organismo, enquanto quantidades moderadas de citrato podem ser injetadas por via intravenosa. Após a injeção, o íon citrato é removido do sangue em minutos pelo fígado, sendo polimerizado a glicose ou metabolizado diretamente para a produção de energia. Conseqüentemente, 500 mililitros de sangue que ficaram incoaguláveis pela presença de citrato, podem, ordinariamente, ser transfundidos para o receptor em alguns minutos sem grandes conseqüências. Mas em presença de doença hepática ou se grandes quantidades de sangue ou plasma com citrato forem administradas muito rapidamente (em frações de minuto), o íon citrato pode não ser removido com a velocidade necessária, e o citrato pode, nessas condições, deprimir muito o nível de íons cálcio no sangue, o que pode levar à tetania e à morte por convulsões.

Testes de Coagulação Sangüínea

Tempo de Sangramento

Quando um instrumento pontiagudo é utilizado para perfurar a ponta de um dedo ou o lóbulo da orelha, o sangramento, em geral, dura entre um e seis minutos. O tempo depende, em grande parte, da profundidade da incisão e do grau de hiperemia no dedo ou no lóbulo da orelha, no momento do teste. A ausência de qualquer um dos fatores da coagulação pode prolongar o tempo de sangramento, mas esse tempo está, de forma especial, prolongado na ausência de plaquetas.

Tempo de Coagulação

Muitos métodos foram criados para a determinação dos tempos de coagulação do sangue. O mais utilizado é feito

pela coleta de sangue em um tubo de ensaio de vidro quimicamente limpo, e sacudindo-se a ponta do tubo para frente e para trás, a cada 30 segundos, até que o sangue tenha coagulado. Por esse método, o tempo normal de coagulação é de 6 a 10 minutos. Procedimentos que utilizam vários tubos de ensaio também foram criados para a determinação mais precisa do tempo de coagulação.

Infelizmente, o tempo de coagulação varia muito, dependendo do método utilizado para sua medida, de modo que esse teste não é mais utilizado em muitos serviços. Em vez dele, é feita a dosagem dos próprios fatores da coagulação por sofisticados procedimentos químicos.

Tempo de Protrombina

O tempo de protrombina dá uma indicação da concentração de protrombina no sangue. A Figura 36-5 mostra a relação da concentração de protrombina com o tempo de protrombina. O método para a determinação do tempo de protrombina é o seguinte:

O sangue removido do paciente é imediatamente oxalatado, de modo que a protrombina não possa se transformar em trombina. A seguir, grandes quantidades de íons cálcio e de fator tecidual são rapidamente misturadas ao sangue oxalatado. O excesso de íons cálcio anula o efeito do oxalato, e o fator tecidual ativa a reação protrombina-trombina por meio da via extrínseca da coagulação. O tempo necessário para a coagulação é conhecido como *tempo de protrombina*. A *duração desse tempo* é determinada, principalmente, pela concentração de protrombina. O tempo de protrombina normal é de cerca de 12 segundos. Em cada laboratório, uma curva padrão, relacionando a concentração de protrombina com o tempo de

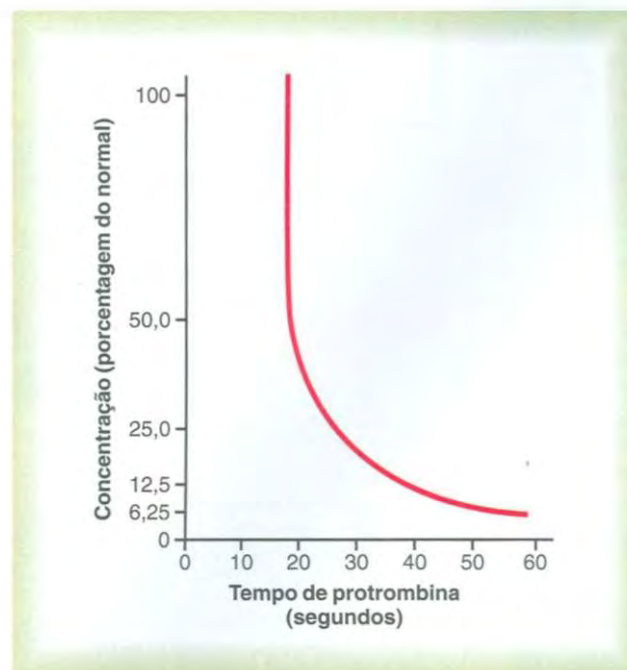


Figura 36-5

Relação da concentração de protrombina no sangue com o "tempo de protrombina".

protrombina, como a mostrada na Figura 36-5, é traçada para o método utilizado, de modo que a protrombina no sangue possa ser quantificada.

Testes semelhantes ao do tempo de protrombina foram criados para determinar as quantidades de outros fatores da coagulação do sangue. Em cada um desses testes, excessos de íons cálcio e de todos os outros fatores *além do fator que está sendo testado* são acrescentados ao sangue oxalatado de uma só vez. A seguir, o tempo necessário para a coagulação é determinado da mesma forma utilizada para o tempo de protrombina. Se o fator testado for deficiente, o tempo de coagulação será prolongado. O tempo pode ser utilizado para quantificar a concentração do fator.

Referências

- Brass LF: Thrombin and platelet activation. *Chest* 124(3 Suppl):18S, 2003.
- Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K: Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 109(12 Suppl 1):I4, 2004.
- Dorsam RT, Kunapuli SP: Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 113:340, 2004.
- Fisher M, Brott TG: Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. *Stroke* 34:359, 2003.
- Geddis AE, Kaushansky K: Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. *Curr Opin Pediatr* 16:15, 2004.
- Kahn SR, Ginsberg JS: Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 164:17, 2004.
- Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, Key NS: Measurement of bleeding severity: a critical review. *Transfusion* 44:605, 2004.
- Levi M: Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 124:567, 2004.
- Lindsberg PJ, Kaste M: Thrombolysis for acute stroke. *Curr Opin Neurol* 16:73, 2003.
- Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589, 2002.
- Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA: Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology* 100:722, 2004.
- Saenko EL, Ananyeva NM, Shima M, et al: The future of recombinant coagulation factors. *J Thromb Haemost* 1:922, 2003.
- Solum NO: Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2841, 1999.
- Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ* 327:974, 2003.
- Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 14:1072, 2003.
- Tsai HM: Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388, 2003.
- VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK: Gene therapy for the hemophilias. *J Thromb Haemost* 1:1550, 2003.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 140:112, 2004.
- White RH, Ginsberg JS: Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol* 121:12, 2003.