



Hematologia

Eritropoese

Prof. Me. Yuri Albuquerque

Eritropoese



Células sanguíneas

Todas as células circulantes derivam de células-tronco pluripotentes na medula óssea. Elas se dividem em três tipos principais.

- Os leucócitos (**glóbulos brancos**);
- As plaquetas; e
- As mais numerosas são os **eritrócitos (glóbulos vermelhos)**, que são especializados no transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos e do dióxido de carbono no sentido inverso. Os eritrócitos têm uma sobrevivência periférica de 4 meses, ao passo que as menores células do sangue, as plaquetas, envolvidas na hemostasia, circulam por apenas 10 dias. A cada dia, são produzidos em torno de 10^{12} novos eritrócitos por meio de um processo complexo e finamente regulado, a eritropoese.

Células sanguíneas

Eritropoese



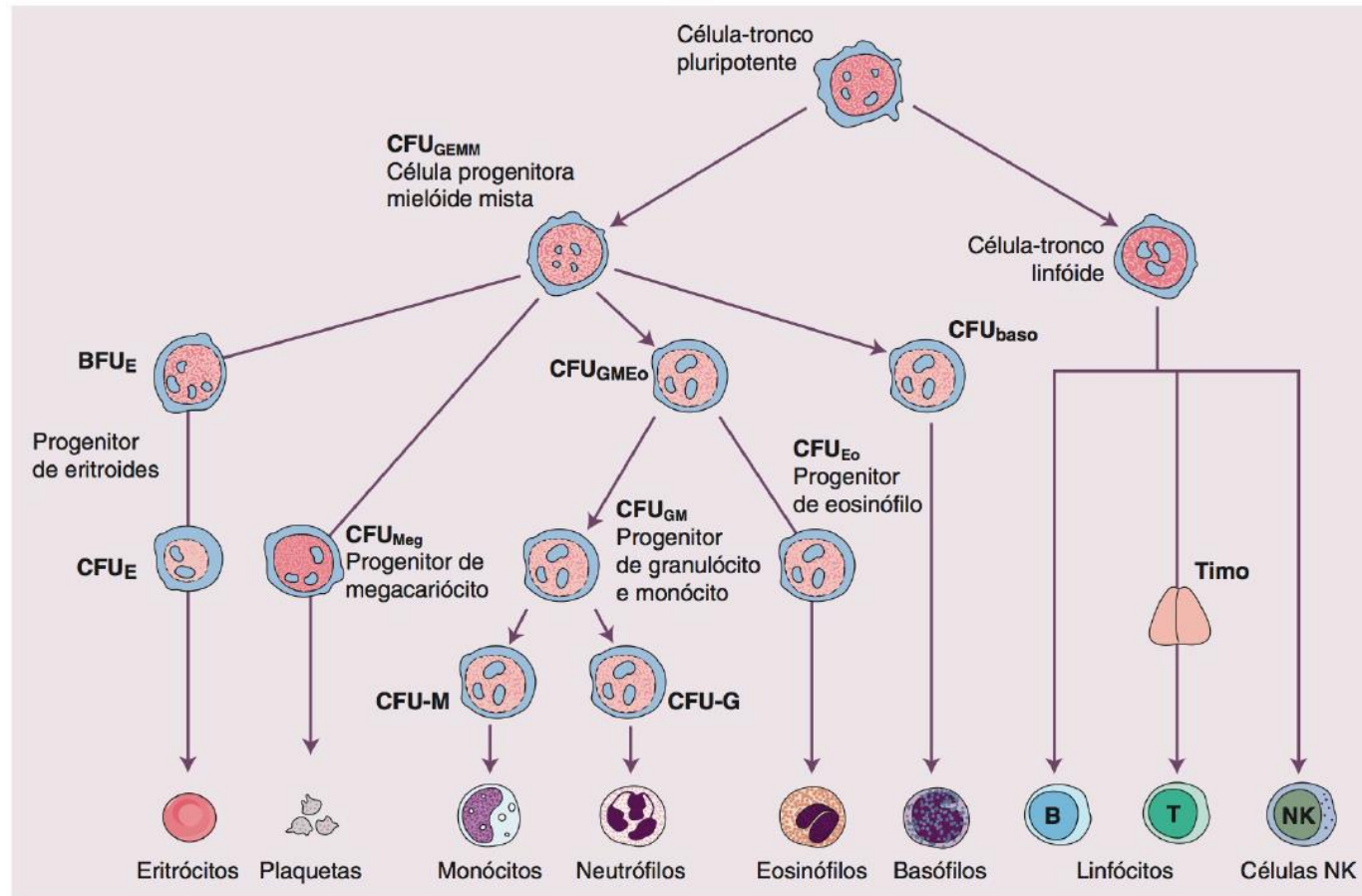
Célula	Diâmetro (µm)	Sobrevida no sangue	Número	Função
Eritrócitos 	6-8	120 dias	Homens: $4,5-6,5 \times 10^6/\mu\text{L}$ Mulheres: $3,9-5,6 \times 10^6/\mu\text{L}$	Transporte de oxigênio e dióxido de carbono
Plaquetas 	0,5-3,0	10 dias	$140-400 \times 10^3/\mu\text{L}$	Hemostasia
Fagócitos				
Neutrófilos 	12-15	6-10 horas	$1,8-7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$	Proteção contra bactérias e fungos
Monócitos 	12-20	20-40 horas	$0,2-0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$	Proteção contra bactérias e fungos
Eosinófilos 	12-15	Dias	$0,04-0,44 \times 10^3/\mu\text{L}$	Proteção contra parasitas
Basófilos 	12-15	Dias	$0,01-0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$	
Linfócitos B  T 	7-9 (em repouso) 12-20 (ativos)	De semanas a anos	$1,5-3,5 \times 10^3/\mu\text{L}$	Células B: síntese de imunoglobulinas Células T: proteção contra vírus; funções imunes.



Eritropoese



Diagrama mostrando a célula-tronco pluripotente da medula óssea e as linhagens celulares que dela se originam



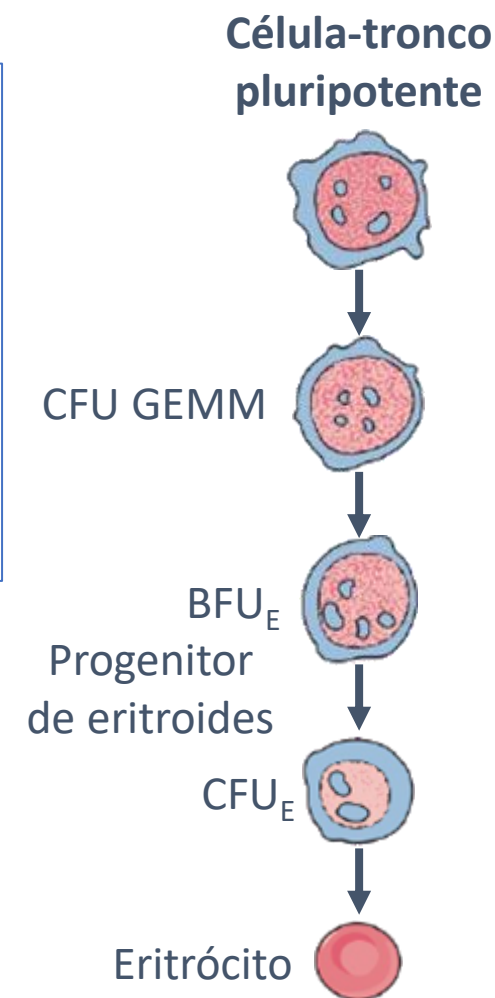


Eritropoese



Células sanguíneas

A partir da **célula-tronco**, a eritropoese passa pelas células progenitoras, unidade formadora de colônias granulocíticas, eritroides, monocíticas e megacariocíticas (CFU GEMM), unidade de formação explosiva eritroide (BFU) e CFU eritroide (CFU), até o primeiro precursor eritroide com estrutura identificável na medula óssea, o proeritroblasto. Esse processo ocorre em um nicho eritroide, no qual cerca de 30 células eritroides em vários estágios de desenvolvimento cercam um macrófago central.

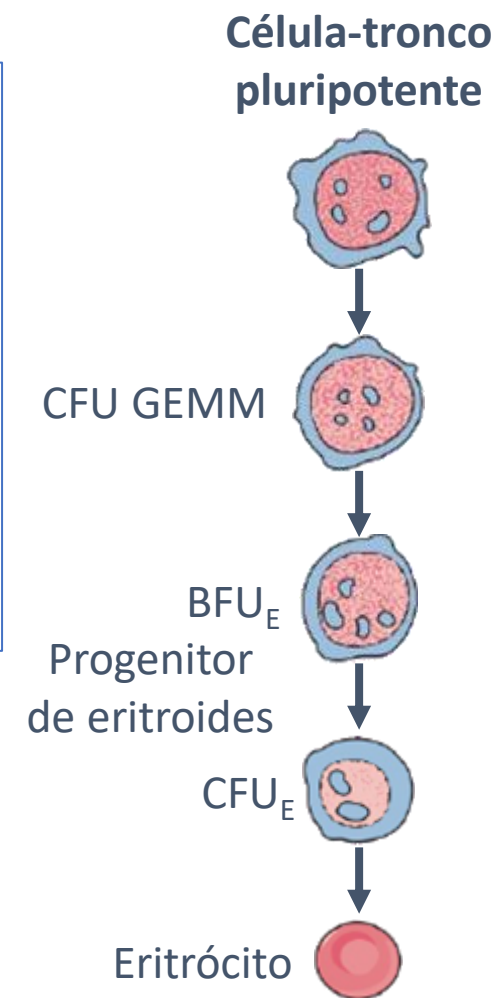


Eritropoese



Células sanguíneas

O proeritroblasto é uma célula grande, com citoplasma azul-escuro, núcleo central com nucléolo e cromatina um pouco conglomerada. O proeritroblasto, por meio de várias divisões celulares, origina uma série de eritroblastos (ou normoblastos) progressivamente menores, mas com conteúdo hemoglobínico gradualmente maior no citoplasma (que se cora em cor-de-rosa); o citoplasma vai perdendo sua tonalidade azul-clara à medida que perde seu RNA e o aparelhamento de síntese proteica, ao passo que a cromatina nuclear se torna mais condensada.

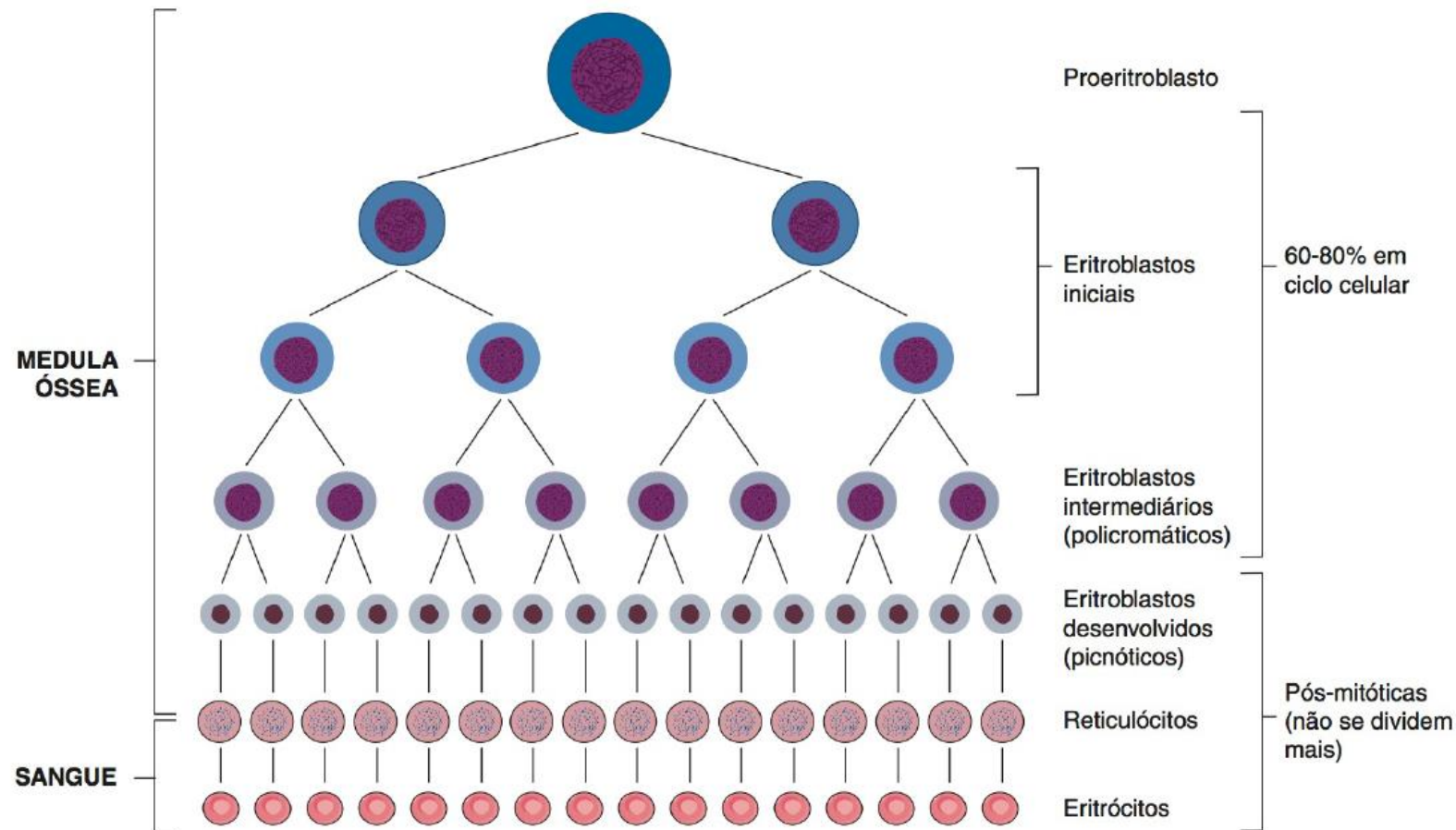




Eritropoese



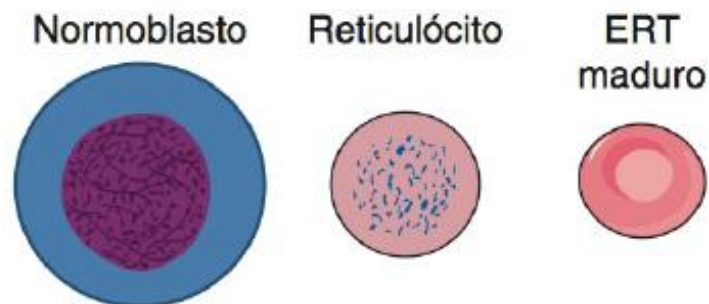
Sequência de amplificação e maturação no desenvolvimento de eritrócitos maduros a partir do proeritroblasto



Eritropoese



Comparação do conteúdo de DNA e RNA e da distribuição na medula e no sangue periférico de eritroblastos, reticulócitos e eritrócitos maduros (ERT)



DNA nuclear	Sim	Não	Não
RNA no citoplasma	Sim	Sim	Não
Na medula óssea	Sim	Sim	Sim
No sangue	Não	Sim	Sim



Eritropoese



Eritropoetina

- É o processo pelo qual as células vermelhas originam-se na medula óssea pela proliferação e maturação dos eritroblastos;
- A eritropoese é regulada pelo hormônio eritropoetina;
- Eritropoetina é um polipeptídeo pesadamente glicosilado. Normalmente, 90% do hormônio é produzido nas células intersticiais peritubulares renais, e 10%, no fígado e em outros locais;
- Não há reservas pré-formadas, e o estímulo para produção de eritropoetina é a tensão de oxigênio (O_2) nos tecidos do rim.
- A hipoxia induz fatores ($HIF-2\alpha$ e β) que estimulam a produção de eritropoetina, neoformação vascular e síntese de receptores de transferrina, e também reduz a síntese hepática de hepcidina, aumentando a absorção de ferro.

Eritropoese



Eritropoetina

- A produção de eritropoetina, portanto, **aumenta na anemia** e também quando a **hemoglobina é incapaz de liberar O_2** normalmente por motivo metabólico ou estrutural, quando o O_2 atmosférico está baixo ou quando há disfunção cardíaca, pulmonar ou lesão na circulação renal que afete a entrega de O_2 ao rim.
- A eritropoetina estimula a eritropoese pelo aumento do número de células progenitoras comprometidas com a eritropoese. O fator de transcrição GATA-2 está envolvido no estímulo inicial à diferenciação eritroide a partir das células pluripotentes. Subsequentemente, os fatores de transcrição GATA-1 e FOG-1 são ativados pelo estímulo ao receptor de eritropoetina e são importantes por intensificarem a expressão de genes eritroides específicos (p. ex., da biossíntese de heme, globina e proteínas da membrana) e também por intensificarem a expressão de genes antiapoptóticos e do receptor da transferrina (CD71).



Eritropoese



Eritropoetina

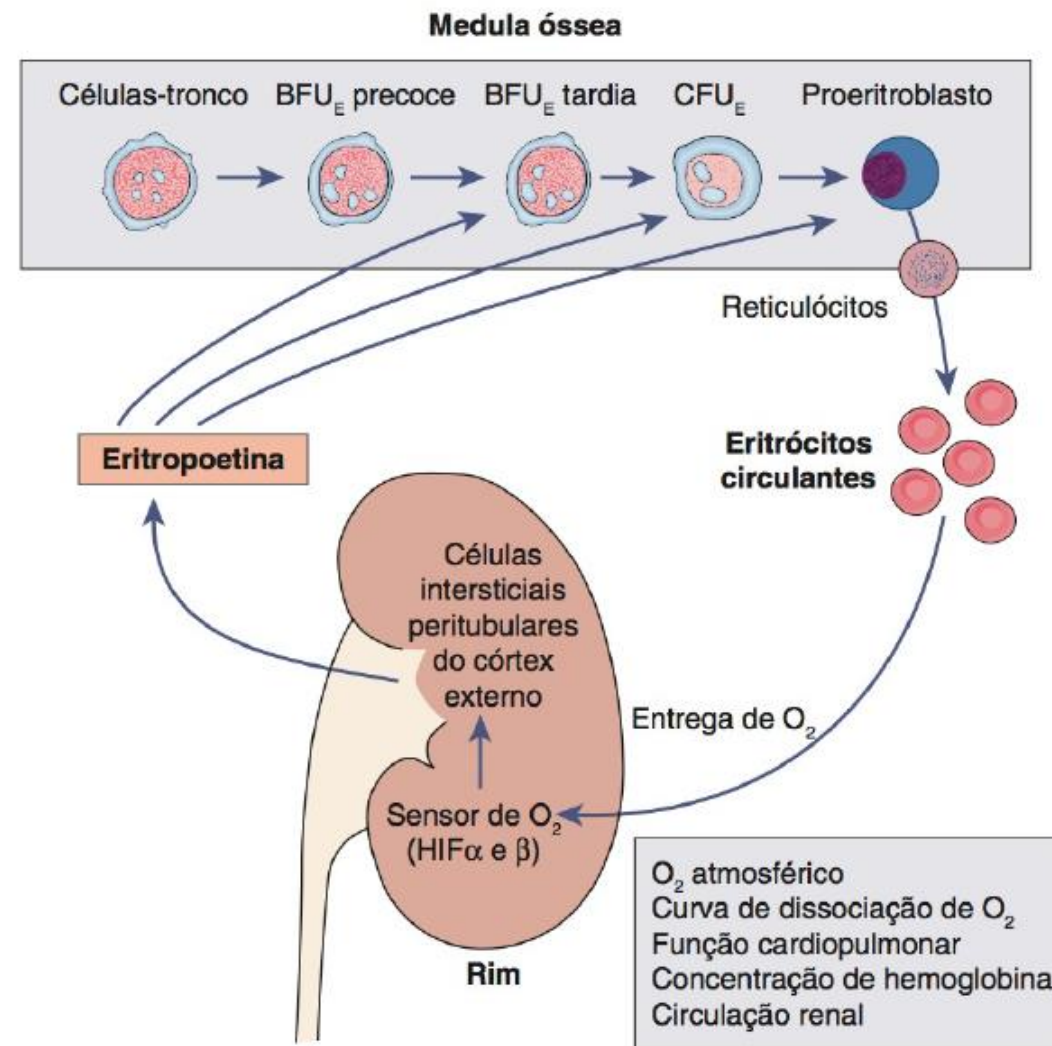
- BFU_E e CFU tardias, que já têm receptores de eritropoetina, são estimuladas a proliferar, diferenciar-se e produzir hemoglobina. A proporção de células eritroides na medula óssea aumenta e, em estados de estímulo eritropoetínico crônico, há expansão anatômica da eritropoese na medula gordurosa e, às vezes, em sítios extra- medulares. Em lactentes, a cavidade da medula pode expandir-se até o osso cortical, causando deformidades com bossa frontal e protrusão dos maxilares.
- Em contrapartida, o aumento de fornecimento de O₂ aos tecidos (por aumento de massa eritroide ou porque a hemoglobina é capaz de liberar O₂, mais prontamente que o normal) diminui o estímulo para a produção de eritropoetina. O nível plasmático de eritropoetina pode ter utilidade diagnóstica e está aumentado na anemia, a menos que está se deva à insuficiência renal e se houver um tumor secretor de eritropoetina, e baixa em nefropatia grave e na policitemia vera.



Eritropoese



Produção de eritropoetina pelo rim em resposta a seu suprimento de oxigênio (O_2). A eritropoetina estimula a eritropoese e, assim, aumenta o aporte de O_2 . BFU_E , unidade de formação expansiva eritroide; CFU_E , unidade formadora de colônias eritroides. A hipoxia induz fatores HIF (α e β) que estimulam a produção de eritropoetina. A proteína von-Hippel-Lindau (VHL) destrói HIFs. A PHD2 (propil-hidroxilase) hidroxila o HIF-2 α , permitindo ligação de VHL aos HIFs. Mutações em VHL, PHD2 ou HIF-2a são causas de poliglobulia congênita

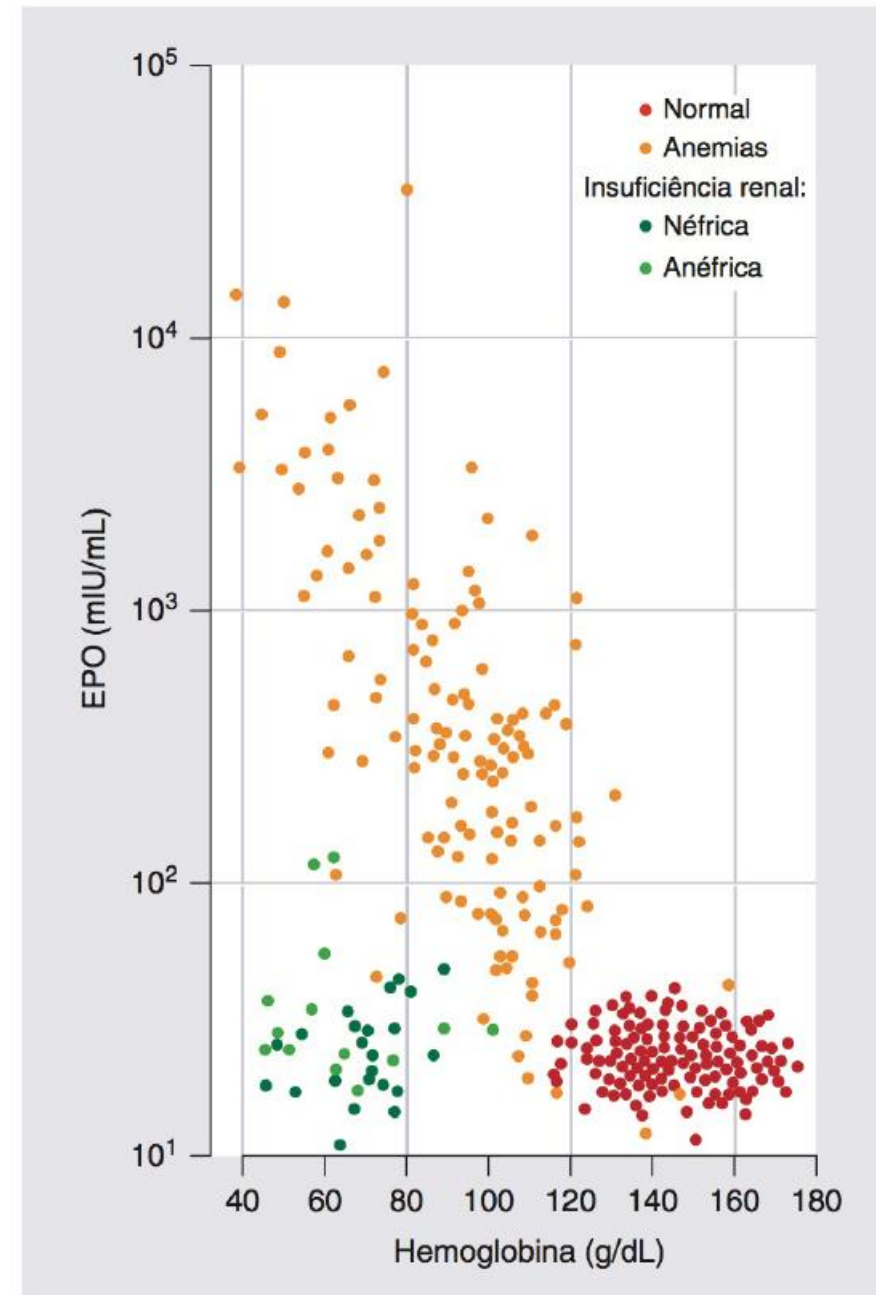




Eritropoese



Relação entre dosagens de eritropoetina (EPO) no plasma e concentração de hemoglobina. As anemias (pontos em cor de laranja) excluem doenças associadas à diminuição de produção de EPO. (Fonte: modificada de M. Pippard et al., (1992) B J Haematol 82: 445. Reproduzida, com permissão, de John Wiley & Sons.)



Eritropoese



Indicações para tratamento com eritropoetina

A eritropoetina recombinante é necessária para o tratamento de anemia causada por nefropatia e por várias outras causas. É administrada por via subcutânea 3 vezes por semana, ou 1 vez a cada 1 ou 2 semanas, ou a cada 4 semanas, dependendo da indicação e da preparação utilizada:

- Eritropoetina Alfa α ;
- Eritropoetina Beta β ;
- Darbepoetina alfa (uma forma muito glicosilada, de ação mais longa), ou Micera (a preparação de ação mais longa de todas).

A hemoglobina (Hb) é uma proteína normalmente presente nas hemácias (glóbulos vermelhos do sangue), cuja função é transportar O_2 para os tecidos. Hemoglobina glicosilada ou glicada (HbA1c) é a fração da hemoglobina que se liga à glicose que ela incorpora a partir do sangue. Assim, quanto mais altas as taxas de glicose livre no sangue, maiores os valores da hemoglobina glicosilada.

Eritropoese



Indicações para tratamento com eritropoetina

A principal indicação é a nefropatia em estágio final (com ou sem diálise). Os pacientes geralmente necessitam de uso simultâneo de ferro oral ou intravenoso.

Outros usos estão listados na tabela abaixo:

Usos clínicos da eritropoetina
Anemia de doença renal crônica
Síndromes mielodisplásicas
Anemia associada a câncer e quimioterapia
Anemia das doenças crônicas (p. ex., artrite reumatoide)
Anemia da prematuridade
Usos perioperatórios



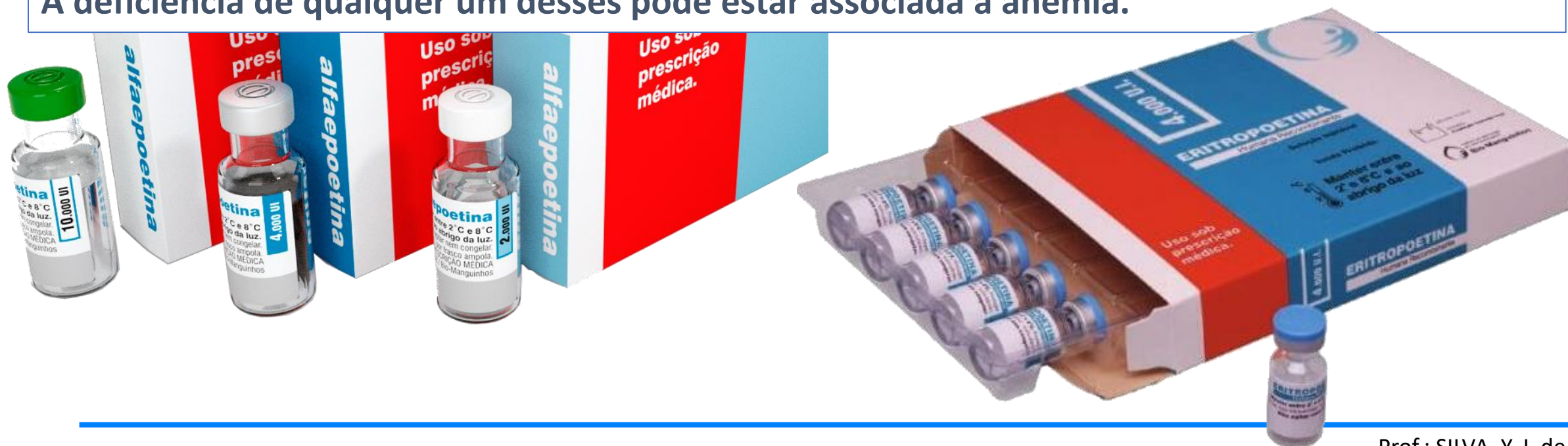
Eritropoese



Indicações para tratamento com eritropoetina

A medula óssea necessita de muitos outros precursores para uma eritropoese eficaz, incluindo metais, como **ferro** e **cobalto**, **vitaminas** (principalmente B₁₂, folato, C, E, B6, tiamina e riboflavina) e **hormônios**, como androgênios e tiroxina.

A deficiência de qualquer um desses pode estar associada à anemia.





Eritropoese

Produção de hemácias – manutenção da massa eritrocitária do organismo

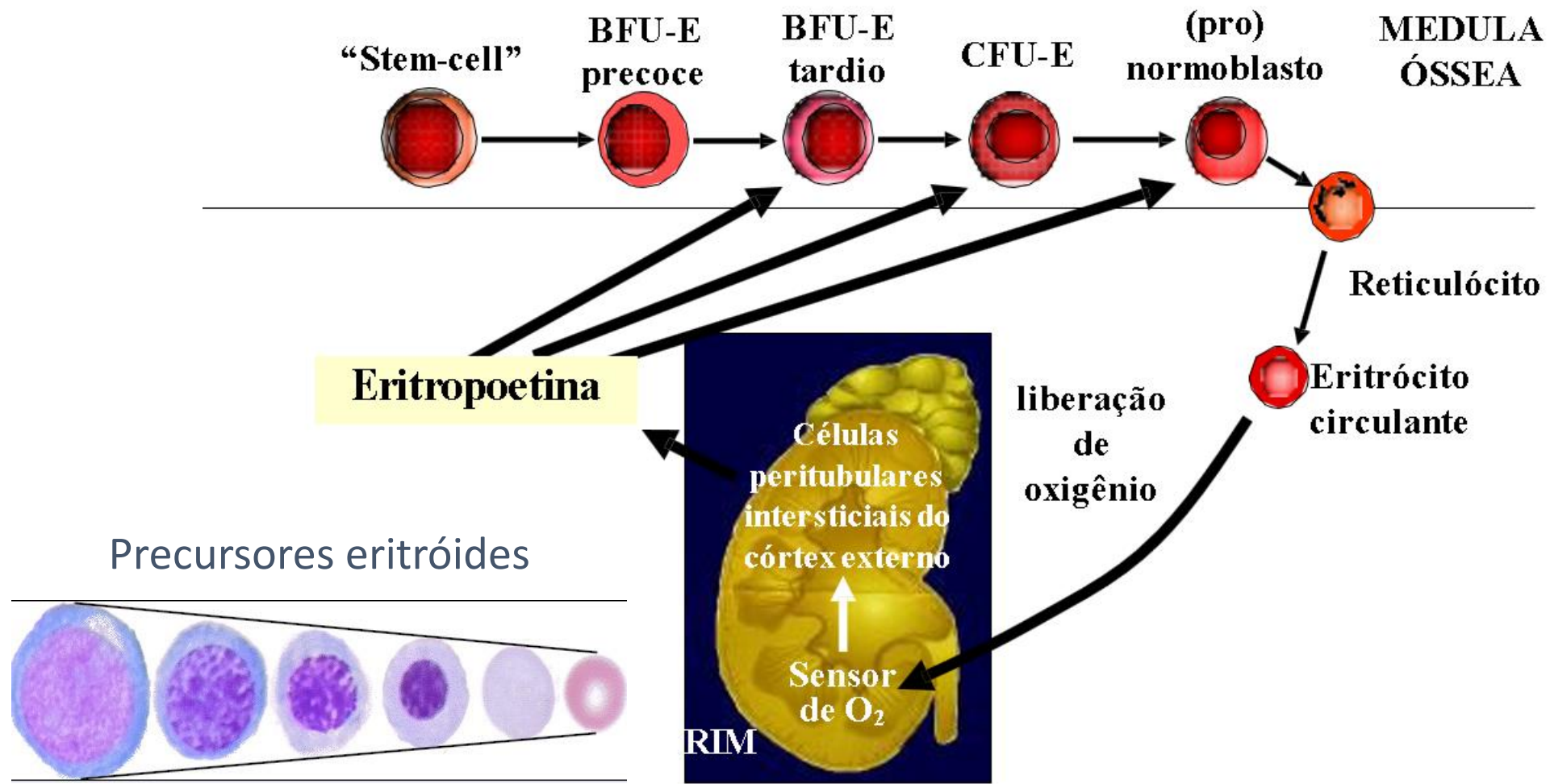
- 200 bilhões de eritrócitos são produzidas por dia substituindo aquelas que foram destruídas (0,83% do total);
- Tempo de vida médio entre 90 à 120 dias;
- Formato de disco bicôncavo, flexível, capaz de atravessar a pequena circulação;
- Regulada pela eritropoetina;
- 90% produzida no tecido renal; e
- Altamente sensível à hipóxia.



Eritropoese



Eritropoese

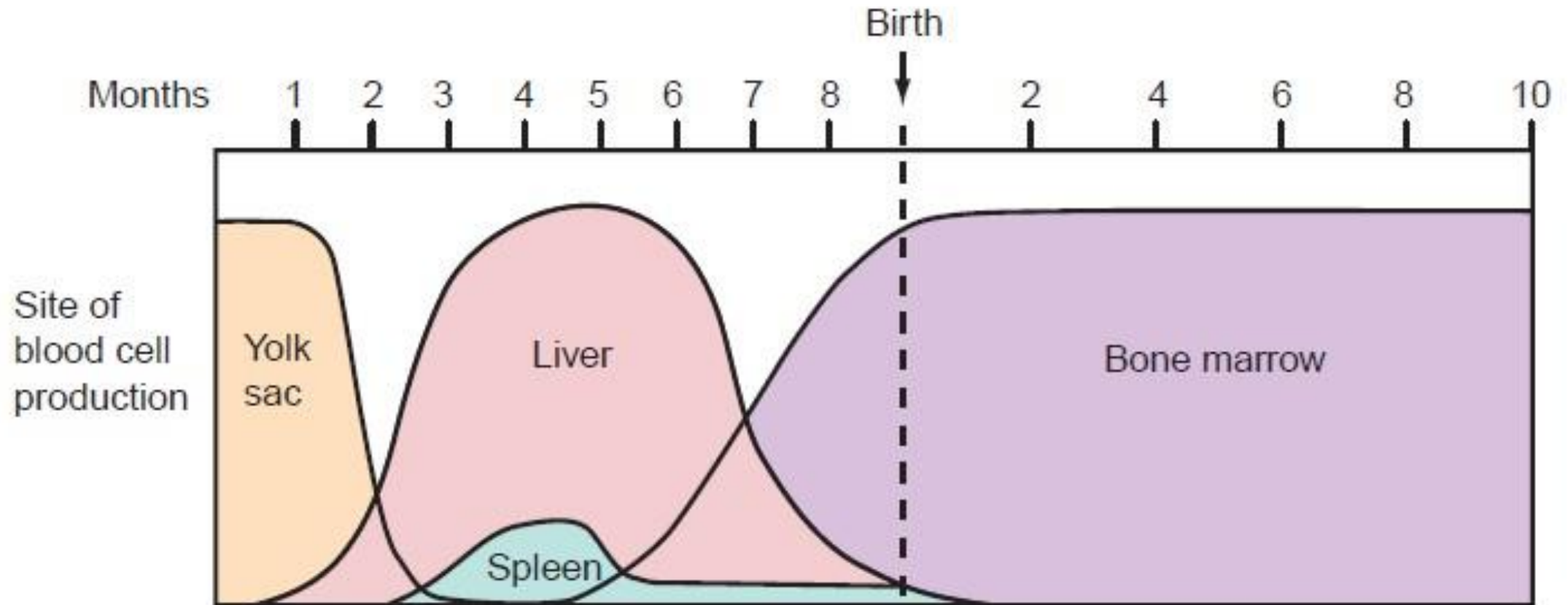




Eritropoese



Locais da eritropoese

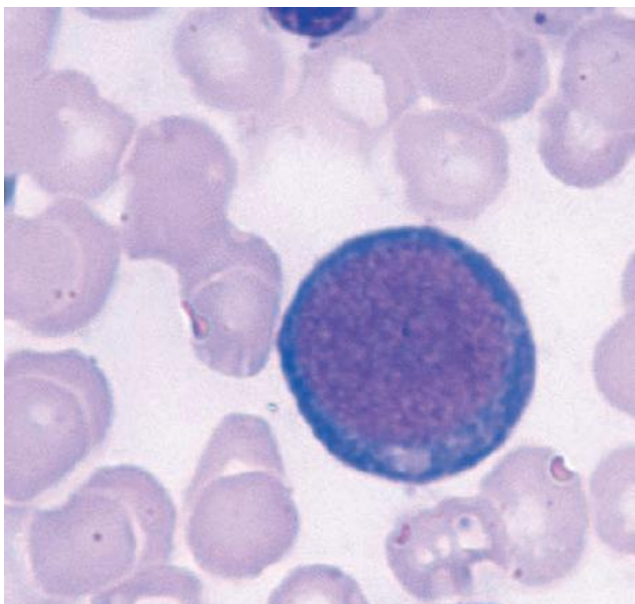


Eritropoese

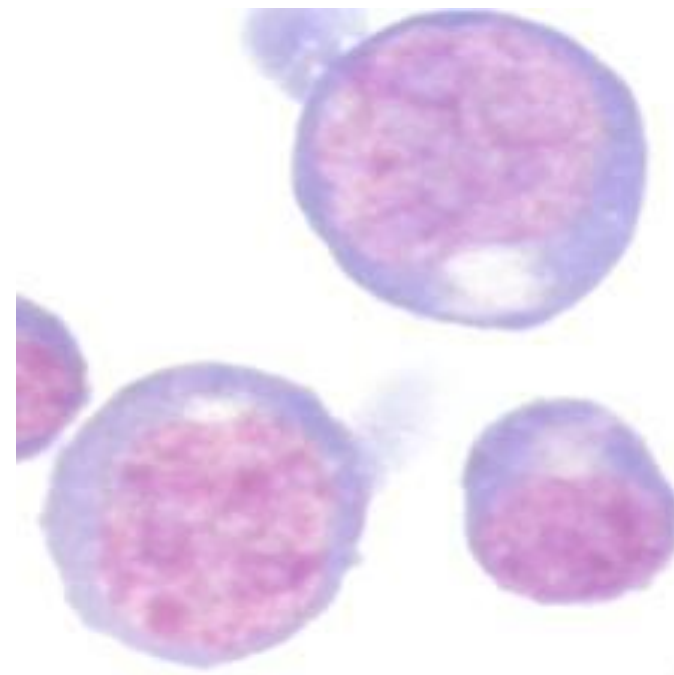


Pró-eritroblasto

- **Núcleo:** cromatina avermelhada, homogenia, frouxa
- **Relação:** N/C 8:1
- **Citoplasma:** azul por causa da concentração de organelas



Aspirado de MO

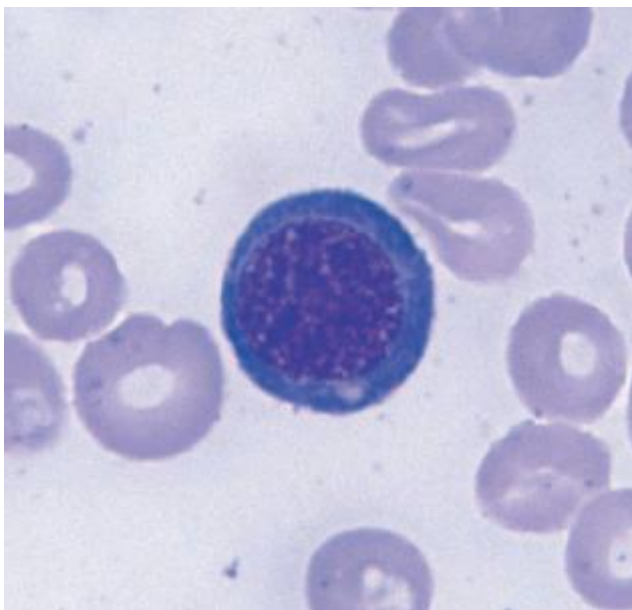


Eritropoese

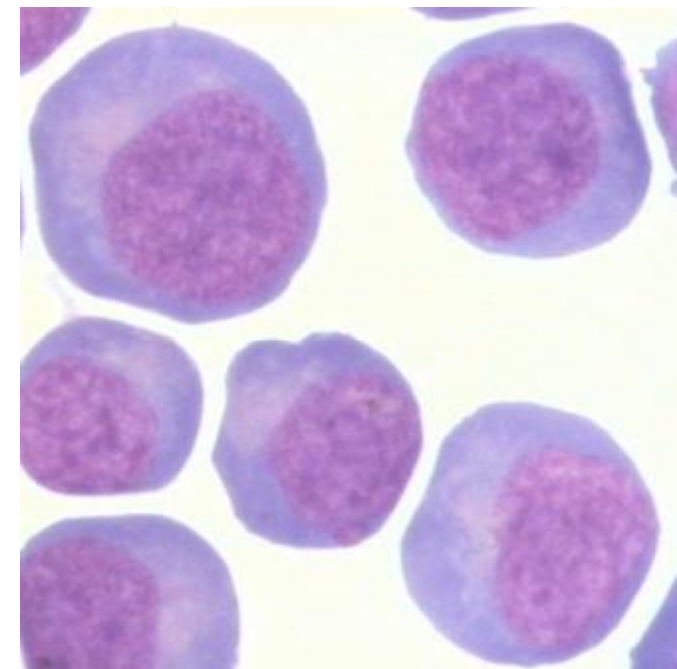


Eritroblasto basófilo

- **Núcleo:** cromatina começa a condensação
- **Relação:** N/C 6:1
- **Citoplasma:** mais azulado que estágio anterior, por isso o nome basófilo



Aspirado de MO

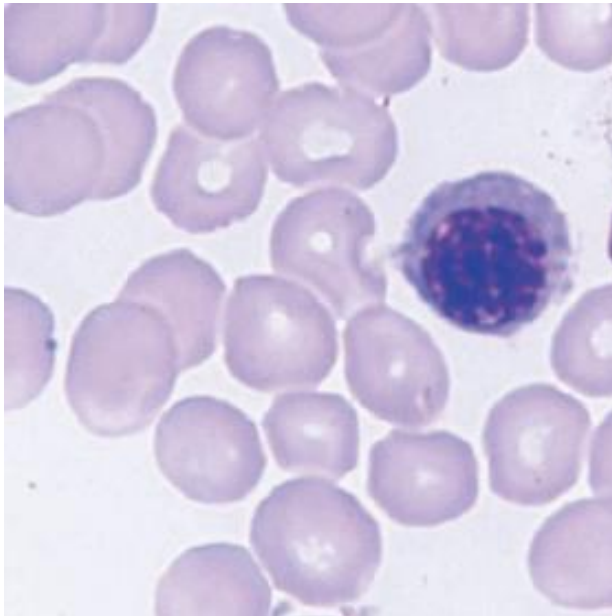


Eritropoese



Eritroblasto policromático

- **Núcleo:** condensação reduz tamanho do núcleo
- **Relação:** N/C 4:1
- **Citoplasma:** evidente vermelho associado com a Hb.



Aspirado de MO

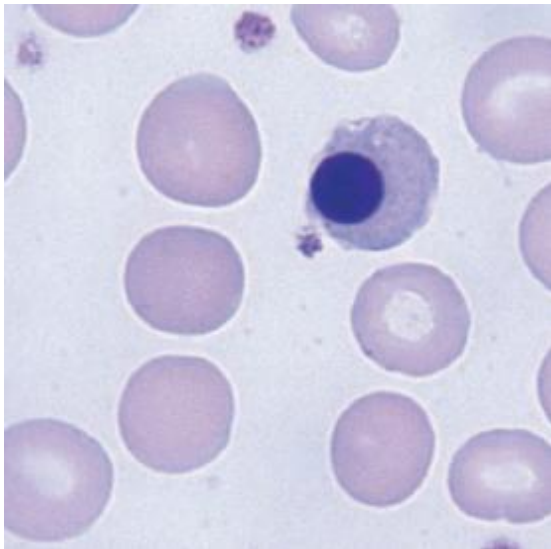


Eritropoese

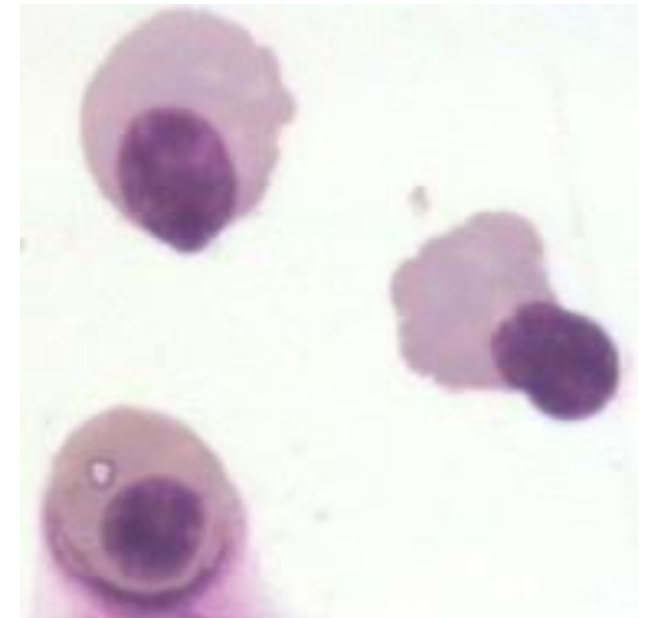


Eritroblasto ortocromático

- **Núcleo:** completamente condensado
- **Relação:** N/C 1:2
- **Citoplasma:** reflete a produção quase completamente de Hb.
- Perde núcleo num processo ativo de extrusão



Aspirado de MO

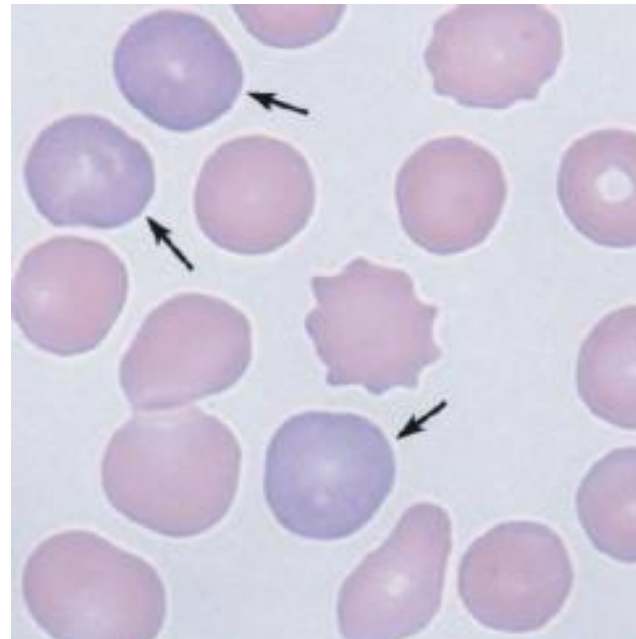


Eritropoese



Hemácia policromatófila

- Não há núcleo
- **Citoplasma:** característico da presença de Hb.
- **Localização:** reside na MO por 1 dia e move-se para a circulação periférica (1 dia)





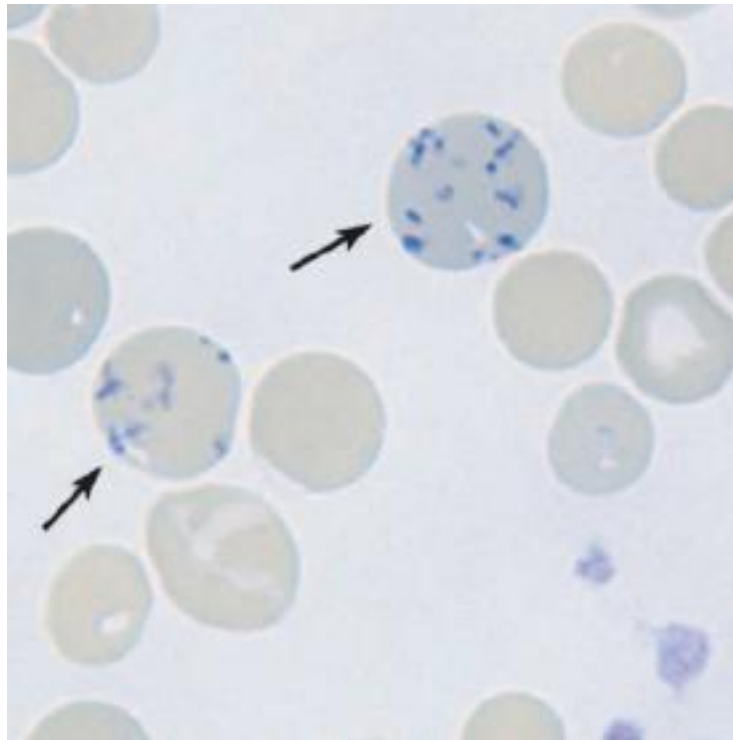
UNISÃO MIGUEL

Eritropoese



Reticulócito

- Restos de material reticular que não apresentam afinidade por corante comum



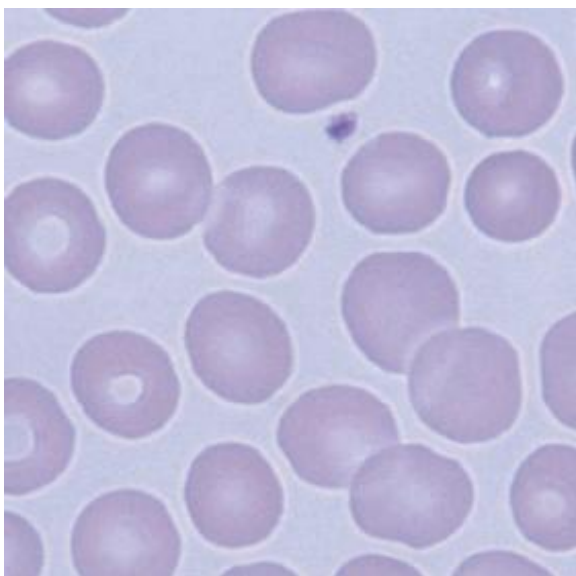
Corante supra-vital (Azul de Cresil Brilhante)

Eritropoese

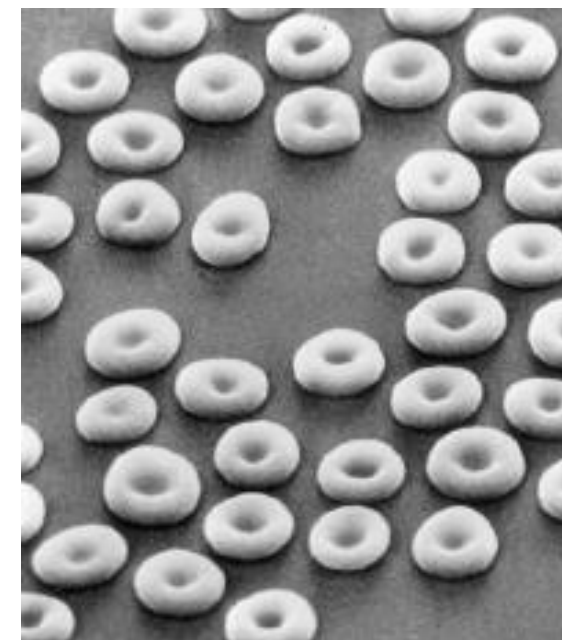


Eritrócito

- Disco bicôncavo, flexível, capaz de atravessar a pequena circulação
- Não há núcleo
- **Tempo de vida médio:** 90-120 dias



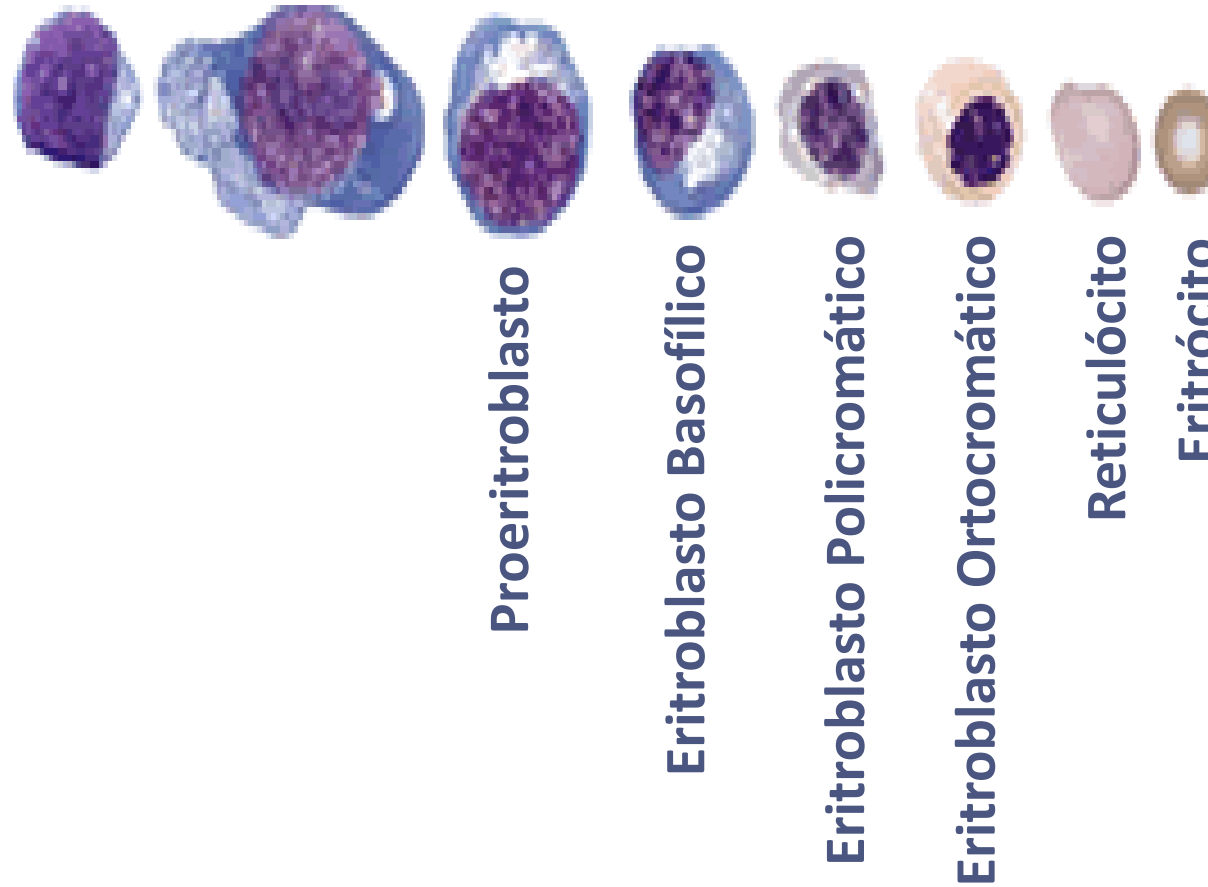
Sangue periférico



Eritropoese



Precursores eritróides





Eritropoese



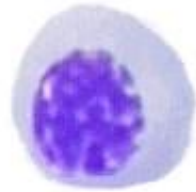
Precursores eritróides



Pró-eritroblasto



Eritroblasto
Basófilo



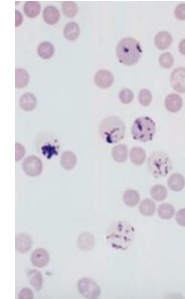
Eritroblasto
Policromático



Eritroblasto
Ortrocromático



Eritrócito
Policromático



Reticulócito



Eritrócito

REFERÊNCIAS

- Hoffbrand, A. V.; Moss, P. A. H. **Fundamentos da Hematologia de Hoffbrand**. 7ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

DOWNLOAD DO
CONTEÚDO DA AULA

<https://yurialb.github.io>



CONTATOS



E-mail: yuri.albuquerque@outlook.com

