

ELEMENTOS FIGURADOS DO SANGUE/BLOOD CELL COMPONENTS

Os glóbulos brancos, os vermelhos e as plaquetas constituem os elementos figurados do sangue para os quais a hematopoiese e as características histológicas, fisiológicas e bioquímicas são relativamente bem conhecidas. As interações e influências estabelecidas entre eles nos processos imunológicos, hemostáticos, inflamatórios e hemorreológicos começam a despontar.

O movimento axial dos glóbulos vermelhos no fluxo sanguíneo permite às plaquetas e aos glóbulos brancos deslocarem-se para as margens dos vasos sanguíneos. Este perfil cinético altera-se na microcirculação, onde eritrócitos e neutrófilos se alongam para atravessar a rede vascular como resultado da reorganização do citoesqueleto, com a formação de pseudópodos no caso dos neutrófilos, em dadas circunstâncias.

No que respeita às plaquetas, a aproximação à parede endotelial propicia a intervenção na coagulação primária. A agregação plaquetária na parede vascular depende directamente, entre múltiplos factores, do valor do hematócrito¹; a capacidade hemostática plaquetária pode estar diminuída após uma transfusão de glóbulos vermelhos armazenados que configuram equinócitos e apresentam menor deformabilidade². No entanto, a perda de assimetria fosfolipídica da membrana eritrocitária cria mais uma superfície pró-coagulante que favorece a cascata da coagulação.

As plaquetas activadas, por exemplo, na circulação extra-corporal, ou pelos factores da coagulação ou, ainda, em estados avançados de sepsis através da proteína 140, normalmente resguardada nos seus grânulos alfa, ligam-se aos neutrófilos e monocitos, originando microagregados que entopem os vasos e ou diminuem a filtração sanguínea³,

A aproximação dos glóbulos brancos ao endotélio pode iniciar a resposta a estímulos pró-inflamatórios, locais ou em circulação sanguínea, com consequente activação dos neutrófilos e entrada para os tecidos, para combater, por exemplo, a infecção bacteriana.

O rolamento dos neutrófilos, mediado pelas selectinas, é dependente da tensão de cisalhamento e da pressão hidrostática, mas a velocidade desse rolamento passa por valores de quase imobilidade, em sequência de ligações transientes, na dependência da deformação dos neutrófilos na parede endotelial, demonstrado em vénulas de cremaster de ratinhos.

As plaquetas são sensíveis à infecção sistémica através dos seus receptores TLR4 (*Toll-like receptors 4*) que, ao reconhecerem os ligandos do TLR4, adquirem aptidão para a ligação aos neutrófilos, activando-os e induzindo-os à formação de redes extracelulares com actividade proteolítica passíveis de eliminar bactérias³. Os neutrófilos, ao serem activados pelas plaquetas, crescem ao seu ar-

senal de defesa inata imune (já descritos de fagocitose e secreção de antimicrobicidas) aquele processo. Na interacção plaqueta activada e neutrófilo activado decorrem transferência de metabolitos e pode observar-se, em circulação, a fagocitose das plaquetas pelos neutrófilos⁴. Este mecanismo, descrito e visualizado em doentes com enfarte agudo do miocárdio, está associado a diminuta expressão de mieloperoxidase nos neutrófilos, resultante do seu efluxo.

Há como que uma “conversa à distância” entre os neutrófilos e os eritrocitos, mediada pela IL-8 que, ao ligar-se aos receptores DARC (*receptor Duffy antigénio/anticorpo*) eritrocitários, estaria indisponível para activar a migração dos neutrófilos na resposta inflamatória⁵. Continuando com esta analogia, pode ocorrer uma “conversa a curta distância” mediada pelos receptores do complemento-1, os CD35 dos eritrocitos, que captam os complexos antigénio – anticorpo e os levam aos linfócitos T⁷. Os eritrocitos

humanos impedem a auto-fagocitose dos neutrófilos, por mecanismo dependente das enzimas antioxidantes, que eliminam as espécies reactivas libertadas na actividade fagocitária dos neutrófilos de eliminação dos complexos imunes⁶. No entanto, a deformabilidade eritrocitária é influenciada pelo “burst” oxidativo e pelo monóxido de azoto dos neutrófilos activados^{8,9}. Os eritrocitos e os neutrófilos participam num processo de biosíntese transcelular, nomeadamente, em que o leucotrieno A4 produzido e libertado pelos neutrófilos é reconvertido pelos eritrocitos em leucotrieno B4; este mecanismo explicaria a utilidade da hidrolase do leucotrieno A4 existente nos glóbulos vermelhos¹⁰.

Apesar da especificidade das funções atribuídas, de modo lato, a cada um dos elementos figurados do sangue, ela esbate-se no pormenor do mecanismo.

Desejo um novo ano cheio de conhecimento e inovação.

Carlota Saldanha
Presidente da SPHM

REFERÊNCIAS

1. Eugster M, Reinhar WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in v. *Thromb Haemost* 2005;94:1213-1218.
2. Reinhart WH, Zehnder L, Schulzki T. stored erythrocytes have less capacities than normal erythrocytes to support primary haemostasis. *Thromb Haemost* 2009;101:720-723.
3. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, Patel KD Chakrabarti S, McAvoy E, Sinclair GD, Keys EM, Allen-Vercoe E, DeVinney R, Doig C j, Green FHY, Kubes P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensare bacteria in septic blood. *Nature Medicine*. 2004; 13: 463-469.
4. Maugeri N, Rovere-Querini P, Evangelista V, Covino C, Capobianco A, Bertilaccio T S, Piccoli A, Totani L, Cianflone D, Maseri A, Manfred AA, Neutrophils phagocytose activated platelets in vivo: a phosphatidilserine P-selectin , and $\beta 2$ integrin-dependent cell clearance program. *Blood* 2009;113: 5254-5265.
5. Siegel I, Liu T L, Gleicher N. The red-cell immune system. *Lancet* 1981; 318: 556-559.
6. Forslid J , Hed J, Stendahl O, Erythrocyte enhancement of C3b-mediated phagocytosis by human neutrophils in vivo: a combined effect of the erythrocyte complement receptors CR1 and erythrocyte scavengers to reactive oxygen metabolites (ROM) *Immunol* 1985;55:97-103.
7. Lan Z, Bai-gen Z, Ji-wei Z, Hao Z. Immune function of erythrocytes in patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Clin Med J* .2007;120: 2224-2228.
8. Higson FK, Kikuchi Y, Jones OT, Hughes GM. Effects of respiratory-burst stimuli on the flow properties of pig blood neutrophils. *J Cell Science* 1983; 64:323-330.
9. Korbut R , Gryglewski R J Nitric oxide from polymorphonuclear leukocytes modulates red blood cell deformability in v. *Eur J Pharmacol* 1993; 234: 17-22.
10. McGee JE, Fitzpatrick FA, Erythrocyte-neutrophil interactions: formation of leukotriene B4 by transcellular biosynthesis. *PNAS* 1986; 83:1349-1353.