

## A PRESENÇA DE ERITROBLASTOS NO SANGUE PERIFÉRICO COMO BIOMARCADOR DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM SEPSE – REVISÃO

Aldray Almeida Marques, Thiago de Arruda Souza  
Área Temática: Biomedicina

### RESUMO

Em condições normais, um indivíduo adulto produz em torno de 200 bilhões de hemácias por dia, substituindo número equivalente de células destruídas diariamente, para manter estável a quantidade total de hemácias do organismo. A proporção de hemácias produzidas e destruídas diariamente corresponde a cerca de 0,83% do total, e em condições normais, esta produção ocorre exclusivamente na medula óssea (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2005). Após o período embrionário e fetal, a eritropoese pode ocorrer fora da medula óssea em duas circunstâncias: resposta a um estímulo proliferativo intenso ou como parte de um quadro de proliferação neoplásica do tecido mielóide (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2005). Entretanto, em condições não fisiológicas, pode ser detectada a presença de eritroblastos (NRBC - Nucleated Red Blood Cells) no sangue periférico, que remete à um prognóstico pobre, como nos processos hemolíticos e pós-hemorragias agudas, caracterizando um aspecto reacional. No entanto, a presença destas células em indivíduos que não apresentam doenças hemolíticas e não sofreram hemorragias, o que justificaria a presença do eritroblasto, pode ser considerado um péssimo prognóstico. De acordo com o estudo realizado por Desai et al (2012), a presença de eritroblastos no sangue periférico foi considerado um biomarcador precoce de mortalidade em indivíduos com sepse cirúrgica, quando comparado a indivíduos que não os apresentavam no sangue. Segundo "Society of Critical Care Medicine" e o "American College of Chest Physicians", a Sepse é uma Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) acompanhada de um foco infeccioso. A sepse tem ganhado importância epidemiológica a cada ano por conta dos seus altos índices como causa de mortalidade em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) nas últimas décadas. As aplicações clínicas dos biomarcadores são baseadas nos processos reacionais e regenerativos do sistema imune, sendo possível detectar de maneira precoce mudanças que possam ocorrer de sinais fisiológicos e a sua utilização no diagnóstico e monitoramento de processos infecciosos, como nos casos de sepse. Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar, através de uma revisão da literatura, a presença de eritroblastos no sangue periférico como biomarcador precoce de mortalidade em pacientes com sepse e descrever os principais biomarcadores de sepse. A metodologia utilizada para esta revisão ocorreu por meio de busca eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, nas quais foram selecionados para serem utilizados neste estudo, artigos nacionais e internacionais, baseando-se no uso de palavras-chave como: eritroblastos, NRBC, sepse, inflamação, biomarcador e mortalidade. De acordo com Desai et al (2012), ao realizar um estudo retrospectivo, com 275 pacientes com sepse cirúrgica, observou a presença de NRBC positivo em 48 pacientes (17,5%). Ao comparar com aqueles NRBC negativo, notou-se taxa de mortalidade tanto na unidade de terapia intensiva (UTI), (27% vs 12%,  $p = 0,007$ ), quanto naqueles que estavam no período de internação (35,4% vs 15%,  $p = 0,001$ ). Desta forma, espera-se encontrar através de uma revisão da literatura dados semelhantes. Além dos eritroblastos, outros testes feitos para biomarcadores estudam as características fenotípicas em células sanguíneas, do tecido endotelial e séricas, visando através destes a detecção e acompanhamento precoce, além da sequência de eventos celulares gerados em uma resposta imune e lesão tecidual, como ocorre nos casos de SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) e sepse. As aplicações clínicas dos biomarcadores são baseadas nos processos reacionais e regenerativos do sistema imune, sendo possível detectar de maneira precoce mudanças que possam ocorrer de sinais fisiológicos e a sua utilização no diagnóstico e monitoramento de processos infecciosos, como nos casos de sepse. O sangue periférico de adultos, em condições fisiológicas normais, é livre de eritroblastos. Entretanto, como dito anteriormente, os eritroblastos foram detectados principalmente no sangue periférico de pacientes que sofrem de doenças graves, o que leva à um prognóstico extremamente pobre. A fisiopatologia em relação ao aparecimento de eritroblastos no sangue periférico de pacientes com alta taxa de mortalidade intra-hospitalar ainda precisa ser esclarecido (STACHON et al, 2002). A presença de eritroblastos no sangue periférico em pacientes com sepse é considerado um biomarcador podendo ser observado através de uma extensão sanguínea, apesar do seu mecanismo não estar ainda muito claro. Um estudo feito por Stachon A. et al (2005), revelou que a detecção de eritroblastos no sangue periférico está associado a um aumento da eritropoetina ( $P < 0,01$ ) e da concentração das Interleucinas 3, 6 e 12p70 quando comparados entre pacientes com eritroblastos positivo e negativo. Neste mesmo, foi realizada uma análise univariada que mostrou um aumento significativo na concentração da eritropoetina, IL-3, IL-6 e IL-12p70 em pacientes com eritroblastos positivos quando comparados aos pacientes com eritroblastos negativos. A eritropoetina e as interleucinas 3, 6, 12p70 podem ser membros de uma rede funcional, na qual cada um influencia a concentração dos outros. Porém, não seria possível elucidar esse papel por uma análise univariada, sendo assim, Stachon et al (2005) realizou também uma análise multivariada de regressão logística que contorna esta interdependência. Desta forma, nesta análise foi revelada uma significante associação entre o aparecimento de eritroblastos no sangue e a idade, eritropoetina, IL-3, IL-6, respectivamente. Entretanto, em contraste as razões de chances de gênero e IL-12p70 não tiveram resultados significativos. Segundo Stachon et al (2005), a produção de eritropoetina ocorre quase completamente no rim, estimulado pela tensão de oxigênio que ali ocorre. Desta forma, em conjunto, com esses resultados sobre eritropoetina e outras citocinas, eritroblastos no sangue pode ser considerado como um parâmetro que resume hipóxia (eritropoetina) e lesões inflamatórias (IL-3 e IL-6) como suposto em outro estudo realizado pelo mesmo autor no ano de 2003. Esta pode ser a razão pela qual o aparecimento de eritroblastos no sangue periférico é um forte marcador de mortalidade intra-hospitalar. Além disso, tendo em consideração os parâmetros como idade, sexo, eritropoetina, IL-3, IL-6 e IL-12p70 os eritroblastos teve uma relação significativa de probabilidade de 15,2. Porém, para a identificação de pacientes de alto risco, a contagem de eritroblastos não pode ser substituída pela medição das concentrações de eritropoetina, IL-3, IL-6 ou IL-12p70. A hipótese de que o aumento de eritroblastos no sangue periférico está relacionado com uma má função da medula óssea não é confirmada pelo estudo realizado por Stachon et al (2005), pois o aumento de eritroblastos foi comparado com o aumento de reticulócitos o qual não houve diferença de concentração entre pacientes falecidos e sobreviventes com eritroblastos positivo no sangue, sendo assim o aumento de reticulócitos é induzido pelo aumento da concentração de eritropoetina e IL-3 em pacientes eritroblastos positivos. Desta forma, o estudo realizado por Stachon et al (2005) revelou que o aumento de eritroblastos no sangue periférico está relacionado com o aumento da concentração da eritropoetina e das IL-3 e IL-6. Sendo assim, a detecção de eritroblastos é um marcador de alto risco de mortalidade de pacientes em situações de hipóxia e lesões inflamatórias. Entretanto, ainda é completamente desconhecido o mecanismo fisiopatológico que provoca o aparecimento de eritroblastos no sangue periférico de pacientes com sepse. São necessárias mais pesquisas para elucidar melhor esse mecanismo da eritroblastose na sepse e nos processos inflamatórios. Sabe-se que além da eritroblastose, outros marcadores que agregam valores ao prognóstico da sepse e auxiliam nas condutas médicas, também são apresentados neste trabalho, sendo eles marcadores de superfície celular, receptores solúveis, citocinas, marcadores de fase aguda, mediadores da coagulação, procalcitonina, marcadores do ciclo celular e detecção de novos genes através da técnica de PCR em tempo real da biologia molecular.

### REFERÊNCIAS

- DESAI, Sapan et al. Nucleated Red Blood Cells are associated with a higher mortality rate in patients with surgical sepsis. *Surgical Infections*, Houston, v. 13, n. 6, p.360-365, 2012.
- S.A., Diagnósticos da América. Diagnóstico Laboratorial da Sepse. São Paulo: [s.n.], 2007. 33 p. Disponível em: <<http://www.limic.xpg.com.br/arquivos/texto/BookMedicoSEPSE.pdf>>. Acesso em: 02 ago. 2014.
- STACHON, Axel et al. Nucleated red blood cells indicate high risk for in-hospital mortality. *The Journal Of Laboratory And Clinical Medicine*, Bochum, v. 140, n. 6, p.407-412, ago. 2002.
- STACHON, Axel et al. Association between nucleated red blood cells in blood and the levels of erythropoietin, interleukin 3, interleukin 6, and interleukin 12p70. *Shock*, Bochum, v. 24, n. 1, p.34-39, 25 mar. 2005.
- ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. *Hematologia Fundamentos e Prática*. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2005. 1081 p.