

AVALIAÇÃO DE PERFIL LIPÍDICO E SUA RELAÇÃO COM ESTADO OXIDATIVO E PARÂMETRO HEMATOLÓGICO NA TALASSEMIA BETA HETEROZIGOTA

Vanessa Matsumoto Venâncio (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Patrícia de Souza Bonfim de Mendonça (Participante), Fernanda Saori Komagome (Participante), Luana Yukari Chinen (PIC/Uem), Érika Cristina Ferreira (Participante), Heloisa Nakai Kwabara (Participante), Eliana Litsuko Tomimatsu Shimauti (Orientadora), e-mail: elianatomimatsu.elit@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Maringá, PR.

Área: Ciências da saúde. Subárea: Hematologia

Palavras-chave: Hemoglobinopatias, dislipidemia, estresse oxidativo

Resumo:

A talassemia beta heterozigota (AT), classificada clinicamente como talassemia beta menor, é uma anormalidade genética caracterizada pelo excesso de globinas α despareadas nos eritrócitos, decorrente de produção deficiente de globinas β da molécula de hemoglobina (Hb). Estas se auto-oxidam e liberam o ferro (Fe^{3+}) e radicais livres podendo causar estresse oxidativo e danos celulares e teciduais. Este estudo objetivou avaliar o perfil lipídico e sua relação com estresse oxidativo e parâmetro hematológico na AT. Foram selecionadas 29 portadores de AT e 30 de indivíduos saudáveis. Determinou-se os níveis de TBARS, TEAC, ferritina e perfil lipídico, além de parâmetros hematológicos. Os dados foram avaliados pelos testes de *Mann-Whitney* e de *Spearman* ($p=5\%$). Foi observada na AT, aumento significativo de neutrófilos e atividade eritropoética medular ($p<0,05$). Os níveis de perfil lipídico e de TBARS da amostragem de AT foram similares aos de indivíduos saudáveis ($p>0,05$). Entretanto, a TEAC revelou redução significativa ($p<0,05$) quando confrontada com controle saudável, o que indica ocorrência de estresse oxidativo. Análise de correlação evidenciou associação negativa entre TBARS e colesterol. Esses dados indicam que na AT, há tendência para hipocolesterolemia mediado pelo estresse oxidativo, e o mesmo contribuiria possivelmente para agressão oxidativa tecidual e inflamação.

Introdução

A Talassemia beta é uma anormalidade genética caracterizada pelo excesso de globinas α despareadas nos eritrócitos, decorrente de produção deficiente de globinas β da molécula de Hb. Estas se auto-oxidam e se desnaturam, liberando o ferro livre (Fe^{3+}) e radicais livres como seu

subproduto, podendo causar estresse oxidativo e peroxidação lipídica da membrana eritrocitária, o que implica em danos celulares e teciduais. O processo fisiopatológico da talassemia beta está relacionado ao grau de desequilíbrio entre as cadeias globínicas α e β das moléculas de Hb. Assim, o fenótipo da síndrome talassêmica é heterogêneo, varia desde anemia grave dependente de transfusões sanguíneas regulares, à forma assintomática ou oligossintomática (DOMINGOS; SHIMAUTI; SILVA, 2016). A talassemia beta menor está associada a menor taxa de redução da globina beta. Assim, tanto a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos como a eritropoese ineficaz e anemia, são discretas (DOMINGOS; SHIMAUTI; SILVA, 2016). Têm reportado envolvimento de estresse oxidativo no processo fisiopatológico da AT, porém, são poucos os dados disponibilizados, além de controversos. Alguns estudos apontam a ocorrência de hipocolesterolemia e redução de LDL (lipoproteínas de baixa densidade), associando o fato à maior utilização de colesterol plasmático para atender à hiperplasia dos precursores eritróides na medula óssea, sugerindo proteção ao risco de infarto do miocárdio. Outros correlacionam a dislipoproteinemia ao estresse oxidativo, e maior risco à aterogênese. Desse modo, há divergências na literatura quanto à ocorrência de dislipoproteinemia e sua relação com estresse oxidativo. Existem biomarcadores de estresse oxidativo utilizados para triagem clínica tais como: Capacidade Anti-Oxidante em Equivalência ao Trolox (TEAC), por estimar a resposta sistêmica do organismo contra a agressão dos radicais livres, e Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), considerado como indicador de lipoperoxidação da membrana, ou de estresse oxidativo (BLOCK et al., 2002). Este estudo objetivou avaliar o perfil lipídico e sua relação com estado oxidativo e parâmetro hematológico na talassemia beta heterozigota.

Materiais e métodos

Foi realizado estudo, envolvendo indivíduos com o diagnóstico prévio de AT, em estado estável, maiores de 14 anos de idade, sem distinção de gênero, cadastrados no setor de Hematologia Clínica do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC) do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina (DAB) da Universidade Estadual de Maringá (UEM). O grupo controle foi constituído por indivíduos saudáveis, sem hemoglobinopatias (Hb AA). Os critérios de exclusão considerados: fumantes, etilistas, transfusão sanguínea há três meses que antecedeu à coleta sanguínea; diabetes, hipertensão, doença cardíaca, dislipidemia, artrite reumatóide, doença hepática crônica, hemocromatose, disfunção renal, neoplasia, enfarte, processo infeccioso/inflamatório em curso, indivíduos em ferroterapia, gestantes, suplemento de vitamina E com dose superior a 800 IU/dia. Foram colhidas 20 mL de amostras sanguíneas, em jejum, após obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em EDTA K3, heparina e em tubo sem anticoagulante, para determinação de parâmetros hematológicos, TEAC, TBARS, perfil lipídico e ferritina. Os dados

obtidos foram tabulados em planilha do Microsoft Excel 2010 e utilizou-se *Software Statistica 8.0* e *R. 3.5.0* para análise estatística. As amostras foram avaliadas quanto a normalidade e homocedasticidade por meio do teste *Shapiro Wilk*. Como os dados não atenderam às tais suposições, utilizou-se os testes não paramétricos de *Mann-Whitney*. Para análise de correlações foi utilizado teste não paramétrica de *Spearman*. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados e Discussão

Dos 75 pacientes com diagnóstico prévio de AT, 53 concordaram em participar. Destes, somente 41 foram classificados como elegíveis, porém, 12 não compareceram para a coleta de amostras sanguíneas. Assim, o estudo foi conduzido com 29 portadores de AT e 30 indivíduos saudáveis (grupo controle), perfazendo um total de 59 indivíduos. Os portadores de AT eram constituídos por 7 (24%) de gênero masculino; 22 (76%) de feminino; faixa etária mediana de 35 (14-60) anos. Os voluntários saudáveis (controle), constituídos por 11 (37%) masculino; 19 (63%) feminino; faixa etária mediana de 27 anos (18-56). O estado oxidativo e de ferro orgânico, dados hematológicos e lipídicos da amostragem de Talassemia beta menor e grupo controle são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos parâmetros hematológicos, perfil lipídico, marcadores de estresse oxidativo, defesa antioxidante e relação TBARS/TEAC, representado pelo índice R em portadores de Talassemia beta menor-AT (n=29) e grupo controle (sem hemoglobinopatias-AA) (n=30)

	Tal beta menor Média±SD	Controle Média±SD	P
Hb (g/dL)	11,46 ± 0,95	14,19 ± 1,14	<0,01
Neutrófilos/μL	3939 ± 1324	3458 ± 1827	<0,01
Monócitos/μL	352,3 ± 159,8	363,3 ± 148,2	0,6
Reticulócitos (%)	2,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	<0,01
TEAC (mM/L)	2,64 ± 0,3	3,1 ± 0,51	<0,01
TBARS (ng/mL)	250,4 ± 90,2	207,3 ± 121,6	0,05
Ferritina (ng/mL)	130,7 ± 91,9	103,8 ± 108	0,08
Colesterol(mg/dL)	153,6 ± 31,8	168,4 ± 31,2	0,08
HDL (mg/dL)	53,5 ± 14,7	55,8 ± 16,4	0,74
LDL (mg/dL)	80,9 ± 26,9	92,2 ± 27,4	0,09
R (TBARS/TEAC)	98,3	67,3	

teste *Mann-Whitney* considerando nível de significância de 5%.

Foi observada na AT, aumento significativo de atividade eritropoética medular e de neutrófilos ($p < 0,05$), esta última, considerada como célula mediadora de inflamação. Este estudo mostrou que o perfil lipídico da amostragem de AT analisada foi similar ao de indivíduos saudáveis ($p > 0,05$).

Assim, sugere-se que o risco de doença vascular aterosclerótica da AT, em estado estável, é semelhante ao de grupo controle AA. Por outro lado, nota-se que o nível de TBARS, indicador de peroxidação lipídica, em contraposição ao observado pela ONDEI et al. (2013), não apresentou diferença estatisticamente significativa quando confrontado com grupo controle ($p > 0,05$). Entretanto, é importante destacar que na AT, o nível de significância desse biomarcador apresentou-se no limítrofe ($p = 5$), e o índice R mostrou-se maior que o grupo controle, aliado ao valor significativamente mais baixo de TEAC ($p < 0,05$). A redução de TEAC pode ser reflexo do maior consumo de componentes do sistema de defesa antioxidante frente ao estresse oxidativo. O estado de ferro orgânico de AT foi similar ao de indivíduos saudáveis, desse modo, possivelmente não exerce influência significativa sobre TBARS e estresse oxidativo. Os dados apontaram também correlação negativa entre TBARS e colesterol ($r = -0,376$, $p < 0,05$) no grupo de AT, o que leva a sugerir que nessa forma de talassemia, há tendência para hipocolesterolemia mediado pelo estresse oxidativo, e o mesmo contribuiria para agressão oxidativa tecidual e inflamação.

Conclusões

Os dados deste estudo indicaram que o nível de perfil lipídico dos portadores de AT em estado estável, é semelhante aos de indivíduos saudáveis, entretanto, há tendência para hipocolesterolemia mediado pelo estresse oxidativo, e o mesmo, possivelmente, contribuiria para agressão oxidativa tecidual e inflamação.

Agradecimentos

À Fundação Araucária pela concessão da bolsa PIBIC; ao Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina; LEPAC e Laboratório de Hematologia.

Referências

BLOCK, B. et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. **Am J Epidemiol**, Cary, v. 156, n. 3, p. 274-285, 2002

DOMINGOS, C.R.B.; SHIMAUTI, E.L.T.; SILVA, D.B. Talassemia beta da síntese de hemoglobina ao diagnóstico clínico e molecular. In: *Ministério da Saúde. Orientações para o diagnóstico e tratamento das talassemias beta*. 1.ed. Brasília-DF: Ed. MS, 2016. ISBN 978-85-334-2358-9, p. 11-25.

ONDEI, L. S. et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia heterozygote. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 6, p. 409–413, 2013.