

MECANISMOS ERITROCITÁRIOS DE ADAPTAÇÃO À HIPÓXIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

J. MARTINS E SILVA

Instituto de Bioquímica. Faculdade de Medicina de Lisboa. Av. Egas Moniz. 1600 Lisboa.

RESUMO

São revistos os principais mecanismos eritrocitários de adaptação à hipóxia na anemia da insuficiência renal crónica. É analisado o eventual efeito do fosfato inorgânico (Pi) e pH sanguíneos no aumento dos níveis eritrocitários em 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e adenosinotriposfato (ATP). Embora o pH e Pi, ao afectarem a glicólise eritrocitária, se apresentem como factores importantes na determinação da concentração daqueles fosfatos orgânicos, admite-se a existência de outros mecanismos ainda desconhecidos. Por sua vez, é desconhecido o efeito exercido pela variação do 2,3-DPG e ATP eritrocitários na modulação da afinidade da hemoglobina para o oxigénio e conseqüente adaptação à hipóxia, nos doentes urémicos.

SUMMARY

Red cell mechanisms of adaptation to anemia in chronic uremics

A review on the red cell mechanism of adaptation to anemia in chronic uremics is presented. The increase of red cell 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) and adenosinetriposphate (ATP) levels is discussed, in relationship with the probable effects of plasma inorganic phosphate (Pi) concentration and pH levels. Although Pi and pH by affecting red cell glycolysis, could be the main determinants of 2,3-DPG and ATP levels, some conflicting results suggest the contribution of other uncovered factors. Finally, the role of 2,3-DPG and ATP in the hemoglobin oxygen affinity of chronic uremics and related adaptation to hypoxia is a question still open to further studies.

A generalidade dos doentes com insuficiência renal crónica exhibe anemia grave, de causa multifactorial. Entre outras origens, a anemia tem sido atribuída ao encurtamento da vida-média eritrocitária,¹ deficiência em ferro² ou ácido fólico³ e/ou esclerose medular.⁴ Todavia, a hipótese que parece mais consistente é a da falência funcional da medula óssea, quer por deficiência na produção de eritropoietina⁵ ou devido à presença no soro de substâncias inibidoras da eritropoiese.⁶

Qualquer que seja a causa da anemia nos urémicos, é de prever a ocorrência de mecanismos compensadores eritrocitários que tendam a limitar a hipóxia subsequente.

ACÇÃO DO FOSFATO INORGÂNICO

A par do défice em hemoglobina, a hiperfosfatémia, frequentemente associada à insuficiência renal crónica, estaria na origem do aumento do 2,3-DPG.^{7, 8} Na realidade não parece existirem dúvidas quanto ao efeito do Pi na glicólise eritrocitária.⁷ O Pi em excesso, *in vitro*^{8, 9} ou *in vivo*,⁹ estimula a glicólise eritrocitária e a síntese do 2,3-DPG em eritrocitos normais e de urémicos,^{10, 11} verificando-se o oposto na hipofosfatémia.¹²

Considerando que o Pi plasmático aumenta proporcionalmente à gravidade da insuficiência renal,¹³ quanto maior fosse a fosfatémia mais elevada seria a actividade glicolítica eritrocitária e produção do 2,3-DPG, com reflexos na diminuição da afinidade de hemoglobina para o oxigénio. Na prática, os doentes renais graves compensariam mais facilmente a hipóxia que doentes com insuficiência renal crónica

menos acentuada. Esta hipótese seria posta em dúvida ao verificar-se que, a par de estudos em que o aumento do 2,3-DPG estava associado à diminuição da afinidade da hemoglobina para o oxigénio,^{11, 14, 16} outros negavam qualquer alteração¹⁷ ou evidenciavam modificações diferentes.¹⁸ A controvérsia seria agudizada ao verificar-se que a redução brusca do Pi plasmático (durante a hemodiálise ou após transplantação renal) pouco ou nada afectava a concentração de fosfatos orgânicos eritrocitários^{17, 19, 20} ou a afinidade da hemoglobina para o oxigénio.¹⁷

As oscilações periódicas das condições metabólicas no decurso das sessões de hemodiálise, poderiam justificar algumas das discrepâncias referidas nos mecanismos de adaptação do transporte de oxigénio, em anémicos renais.^{11, 17}

Em hiper- ou hipofosfatémia mantidas durante 6 h de hemodiálise, as concentrações de 2,3-DPG ou ATP permaneciam correlacionadas com o valor de Pi; entretanto a P50, normal em hiperfosfatémia, diminuía ligeiramente em normofosfatémia.¹¹ A concentração de Pi, inalterável durante a hemodiálise, justificaria também os níveis sensivelmente constantes do 2,3-DPG, ATP e P50 em estudos semelhantes.²¹ Pelo contrário, a redução acentuada do Pi intra- e extra-eritrocitário após a hemodiálise não era acompanhada por alterações nos níveis de 2,3-DPG, ATP ou nucleótidos fosforilados totais,¹⁹ em evolução sobreponível à observada após transplantação renal.²⁰ Em urémicos sob diálise peritoneal contínua, em que são evitadas as flutuações bioquímicas próprias da hemodiálise, a concentração da ATP aumentava enquanto a afinidade da hemoglobina para o oxigénio diminuía, sem que os níveis de 2,3-DPG eritrocitário ou Pi plasmático diferissem do normal.¹⁸

No conjunto, os trabalhos referidos conduzem a duas situações antagonicas: aos que apoiam a hipótese de que o Pi plasmático (e eritrocitário) é um factor determinante dos níveis de fosfatos orgânicos nos eritrocitos de urémicos,^{10, 11, 17, 18, 21} opõem-se outros estudos, em que a inexistência de correlação entre o Pi e o ATP e/ou 2,3-DPG, pressupõe outros tipos de mecanismos.^{17, 19, 20, 22}

Pi:	fosfato inorgânico
2,3-DPG:	2,3-difosfoglicerato
ATP:	adenosinotriposfato
P50:	pressão de oxigénio que satura 50% da hemoglobina em O ₂ ; (representa a afinidade da hemoglobina para o oxigénio)
ATPase:	adenosinotriposfatase (enzima com actividade hidrolítica sobre a ATP)

EFEITOS DO PH

Um desses mecanismos de alternativa centrar-se-ia no efeito exercido pelo pH na glicólise e concentração do 2,3-DPG eritrocitário.²⁴ estimuladas a pH elevado e reduzidas a pH ácido. Em diversas anomalias do equilíbrio ácido-base é notória a correlação indirecta entre o pH e os níveis de 2,3-DPG eritrocitário ou P50.²⁵ Nesta base, a acumulação compensadora do 2,3-DPG na anemia crónica seria induzida essencialmente pela alcalose e aumento da percentagem da desoxiemoglobina nos sectores venosos da circulação.²⁶

A inexistência de elevação²³ (ou valores desproporcionalmente baixos para a gravidade da anemia¹⁷) para o 2,3-DPG em doente com insuficiência renal crónica resultariam da acidose incidente. A manutenção da acidemia em urémicos sob diálise peritoneal contínua justificaria também a ausência de elevação do 2,3-DPG¹⁸; o aumento do 2,3-DPG após transplantação renal seria atribuído à elevação do pH arterial.²⁰

Todavia, a acidose metabólica não impede a elevação do 2,3-DPG em anémicos renais,^{11, 20} nem os níveis de 2,3-DPG diferem constantemente entre urémicos e doentes com anemias de causas extra-renal.²² Por sua vez, a correlação entre o pH e o 2,3-DPG ou ATP pode considerar-se uma ocorrência rara em anémicos com doença renal,^{11, 17} embora seja observada na sequência de transplantação renal mas apenas para o 2,3-DPG. Ao contrário do que fora proposto,¹⁷ o desequilíbrio ácido-base detectado em outros estudos de doentes urémicos não seria responsável pela falência da elevação significativa do 2,3-DPG ou níveis da ATP.¹¹

Pelo exposto poderá concluir-se que, tal como sucede para o Pi, as interações exactas entre o pH e o 2,3-DPG e ATP estão ainda por esclarecer. Admitindo que o pH afecta a actividade glicolítica eritrocitária, é surpreendente que esse efeito não seja também extensivo à concentração do ATP, pelo menos em doentes renais.

A activação da glicólise nos eritrocitos de urémicos é, em diversos estudos,^{10, 11, 13, 15, 17, 20, 22, 23, 27} caracterizada por níveis exageradamente elevados da ATP, superiores aos detectados em doentes não renais com anemia de gravidade comparável.^{17, 22, 23} Acessoriamente, a produção de ATP parece ser favorecida em relação à do 2,3-DPG, quer em urémicos com anemia moderada e níveis de Pi nos limites superiores da normalidade,¹⁸ ou anemia grave decorrendo com hiper ou hipofosfatemia.¹¹ Observações semelhantes foram evidenciadas em doentes com anemia hemolítica, em que a elevação do 2,3-DPG era menos acentuada que a de ATP, ADP e Pi eritrocitários.²⁸

FORMAÇÃO DO ATP E HEMÓLISE

Uma das hipóteses consideradas para o aumento de ATP nos eritrocitos de urémicos baseava-se na inibição da ATPase que, ao reduzir a utilização do ATP, ocasionava a acumulação daquele metabolito.²⁹ Contudo, não só a actividade da ATPase nos eritrocitos de urémicos se revelou idêntica ao normal¹⁰ como a utilização ou formação de ATP eram nitidamente superiores aos valores de controlo.²⁷ Na sequência deste estudo, foi proposto que o aumento da síntese do ATP estaria relacionado com a hemólise aguda que se associa frequentemente à doença renal activa.¹

Atendendo à reconhecida elevação da actividade de algumas enzimas em eritrocitos jovens,³⁰ o incremento do ATP (e também do 2,3-DPG) nos urémicos reflectiria o predomi-

nio em circulação de uma população globular mais jovem, por eliminação precoce dos eritrocitos envelhecidos.^{27, 31} Esta hipótese seria reforçada pela semelhança de comportamento enzimático observado entre os eritrocitos de urémicos²⁷ e glóbulos jovens de normais,³⁰ justificado pelo aumento da actividade glicolítica em ambas as condições.^{10, 13, 16, 32, 33}

As características metabólicas dos eritrocitos de urémicos poderiam ser atribuídas ao aumento da fracção reticulocitária. De facto, quer a actividade glicolítica quer o conteúdo de principais metabolitos estão reconhecidamente elevados nos reticulocitos.^{33, 34} Todavia, na anemia de urémicos, a percentagem de reticulocitos é habitualmente baixa e não se correlaciona com a actividade glicolítica ou com as concentrações do 2,3-DPG e ATP.^{10, 13, 20, 32}

Na sequência destes estudos verificou-se que o aumento exagerado da concentração de ATP nos eritrocitos de urémicos era independente da hiperfosfatemia ou outros factores plasmáticos,²⁷ o que estaria de acordo com um comportamento metabólico peculiar das hemácias em doentes com insuficiência renal crónica. Nesta situação a sobrevivência eritrocitária estaria encurtada devido a um mecanismo hemolítico dependente da idade globular;³¹ pela destruição sistemática de eritrocitos mais envelhecidos restaria uma população com características metabólicas semelhantes às dos reticulocitos, justificando a elevação do ATP para níveis relativamente mais acentuados que os detectados em outras anemias.^{22, 26, 31}

A prevalência do ATP sobre os níveis de 2,3-DPG nas anemias de urémicos, em contraste com a relação inversa comum noutros tipos de anemia, é ainda uma questão em aberto. É de admitir que diversos substractos acumulados no sangue de urémicos, devido à falência da função renal, possam afectar de forma ainda desconhecida o metabolismo eritrocitário.

P50 E OXIGENAÇÃO TECIDUAL

A importância fisiológica do efeito exercido pelo aumento do 2,3-DPG e ATP na curva de dissociação da oxiemoglobina de urémicos é discutível. Ao aumento da P50 observado em alguns estudos^{11, 16, 18} opõem-se valores sobreponíveis ao normal em outros.^{17, 25} Em parte, esta discrepância talvez possa ser atribuída aos efeitos combinados, por vezes antagonísticos, do pH e 2,3-DPG na curva de dissociação da oxiemoglobina.²⁵ Relativamente ao ATP, não parece haver qualquer contribuição significativa sobre a afinidade da hemoglobina para o oxigénio em doentes urémicos.¹⁰

A diminuição da P50 para valores subnormais após a hemodiálise^{11, 35} representaria um agravamento nas condições de oxigenação tecidual em doentes gravemente anémicos. Esta alteração, a par de outras modificações químicas subsequentes, à diálise poderiam exercer uma acção significativa na patogénese do síndrome de *desequilíbrio pós-diálise*.³⁵

Nestas condições seriam de prever ajustamentos hemodinâmicos, (e. g. aumento do débito cardíaco) muito mais acentuados que os registados em anémicos não-renais, em que se regista franca elevação da P50.²³ Embora esse tipo de compensação hemodinâmica possa ocorrer, não se confirma durante a hemodiálise: a par da ausência de alterações da P50, observou-se diminuição do débito cardíaco e aumento da diferença arterio-venosa em oxigénio.²¹ A oxigenação tecidual seria mantida por uma maior extracção de oxigénio, face à restrição de fluxo sanguíneo local. Em consequência, os níveis de P50 não se afiguram como um índice válido do transporte e oxigenação tecidual nos urémicos, pelo menos durante períodos de desequilíbrio metabólico transitório.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a colaboração de D. Emília Alves na preparação dactilográfica do texto.

Este trabalho integra-se no projecto INIC-MbL2.

BIBLIOGRAFIA

1. DESFORGES, J. F.: Anemia in uremia. *Arch. Int. Med.*, 1970; 126: 808.
2. CARTER, R. A.; HAWKINS, J. B.; ROSINSON, B. H. B.: Iron metabolism in the anemia of chronic renal failure. Effect of dialysis and parenteral iron. *Brit. Med. J.*, 1969; 3: 206.
3. HAMPERS, C. L.; STREIFF, R.; NATHAN, D. G.; SNYDER, D.; MERRILL, S. P.: Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 1967; 267: 551.
4. MASSEY, S. G.: Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron*, 1977; 19: 125.
5. ERSLEV, A. F.: The effect of uremic toxins on the production and metabolism of erythropoietin. *Kidney Int.*, 1975; 7: 129.
6. WALLNER, S. F.; VAUTRIN, R. M.: Evidence that inhibition of erythropoiesis is important in the anemia of chronic renal failure. *J. Lab. Clin. Med.*, 1981; 97: 170.
7. ROSE, I. A.; WARMS, J. V.; O'CONNELL, E. L.: Role of inorganic phosphate in stimulating the glucose utilization of human red blood cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1964; 15: 33.
8. MINAKAMI, S.; YOSHIKAWA, H.: Inorganic phosphate and erythrocyte glycolysis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1965; 99: 175.
9. BRAIN, M. C.; CARD, R. T.: Effect of inorganic phosphate on red cell metabolism. In vivo and in vitro studies. In: Haemoglobin and Red Cell Structure and Function (Advances in Experimental Medicine and Biology), vol. 28; C. T. Brewer (ed) *Plenum. Press.*, New York, 1972, pag. 145-154.
10. LICHTMAN, M. A.; MILLER, D. R.: Erythrocyte glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration in uremic subjects: relationship to extracellular phosphate concentration. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970; 76: 267.
11. BURSAUX, E.; BROYER, M.; POYART, C.; BOHN, B.; JEAN, G.: Oxygen transport in children on maintenance haemodialysis. *Clin. Sc. Molec. Med.*, 1978; 54: 85.
12. TRAVIS, S. F.; SUGERMAN, H. J.; RUBERO, M. L.; DUDRICK, S. J.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.; MILLER, L. D.; OSKI, F. A.: Alterations of red cell glycolytic intermediates and oxygen transport as consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285: 763.
13. NATHAN, D. G.; BECK, L. H.; HAMPERS, C. L.; MERRILL, J. P.: Erythrocyte production and metabolism in anephric and uremic men. *Ann N. Y. Acad. Sc.*, 1968; 149: 539.
14. MITCHELL, T. R.; PEGRUM, G. D.: The oxygen affinity of hemoglobin in chronic renal failure. *Brit. J. Haematol.*, 1971; 21: 463.
15. BLEMBERG, A.; MARTI, H. R.: Adaptation to anemia by decreased oxygen affinity of hemoglobin in patients on dialysis. *Kidney Inter.*, 1972; 4: 263.
16. SZWED, J. J.; LUFT, F. C.; BOYKIN, J. R.; FARBER, M. O.; KLEIN, S. A.: Effect of hemodialysis on oxygen hemoglobin affinity in chronic uremics. *Chest.*, 1974; 66: 278.
17. LICHTMAN, M. A.; MURPHY, M. S.; BYER, B. J.; FREEMAN, R. B.: Hemoglobin affinity for oxygen in chronic renal disease: the effect of hemodialysis. *Blood*, 1974; 43: 417.
18. AGRAFIOTIS, A.; CAMUS, F.; ROTTEMBOURG, J.; EUGENE, L.; LEGRAIN, M.: Erythrocyte organic phosphates and whole blood oxygen affinity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1982; 12: 463.
19. GOODMAN, J.; BESSMAN, A. N.: Effect of hemodialysis on red cell organic and inorganic phosphates. *Amer. J. Med. Sc.*, 1975; 270: 447.
20. BARCENAS, C. G.; UYEDA, K.; PETERS, P. C.; HULL, A. R.: Erythrocyte adenosine triphosphate and 2,3-diphosphoglycerate after human renal transplantation: dissociation from hypophosphataemia. *Clin. Sc. Molec. Med.*, 1977; 52: 413.
21. SZWED, J. J.; HANDT, A.; FARBER, M. O.; KESLER, P.: The effect of hemodialysis on oxygen transport in chronic uremics. *Amer. J. Med. Sc.*, 1982; 283: 50.
22. BARROCA, J. P.; FREITAS, J. P.; BOTAS, L.; MARTINS, SILVA, J.: Fosfatos organicos eritrocitários na anemia de insuficiencia renal crónica e de outras etiologias. *J. do Médico*, 1984; 140: 91.
23. LICHTMAN, M. A.; MURPHY, M. S.; WHITBECK, A. A.; KEARNEY, E. A.: Oxygen binding to haemoglobin in subjects with hypoproliferative anemia with and without chronic renal disease: role of pH. *Brit. J. Haematol.*, 1974; 27: 439.
24. RAPOPORT, S.: Regulation of metabolism in red cells. *Bibli Haematol.*, 1968; 29: 133.
25. ASTRUP, P.: Dependence of oxyhemoglobin dissociation and intra-erythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and acid-base status of blood. II Clinical experimental studies. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1970; 6: 67.
26. TORRANCE, J.; JACOBS, J. P.; RESTREPO, A.; ESCHBACH, J.; LENFANT, C.; FINCH, C. A.: Intra-erythrocytic adaptation to anemia. *N. Engl. J. Med.*, 1970; 283: 165.
27. WALLAS, H.: Metabolic studies on the erythrocyte from patients with chronic renal disease on haemodialysis. II. ATP metabolism *Brit. J. Haematol.*, 1974; 27: 147.
28. JEZUITA, J.: Phosphate compounds in the erythrocytes of the newborn with haemolytic disease. *Clin. Chim. Acta*, 1976; 66: 303.
29. WELT, L. C.; SACHS, J. L.; MCMANUS, T. J.: Anion transport defect in erythrocytes from uremic patients. *Trans. Assoc. Amer. Physicians*, 1964; 77: 169.
30. SASS, M. D.; VORSANGER, E.; SPEAR, P. W.: Enzyme activity as an indicator of red cell age. *Clin. Chim. Acta.*, 1964; 10: 21.
31. LICHTMAN, M. A.; MURPHY, M. S.: Red cell adenosine-triphosphate in hypoproliferative anemia with and without chronic renal disease: relationship to haemoglobin deficit and plasma inorganic phosphate. *Blood Cells.*, 1975; 1: 467.
32. WALLAS, C. H.: Metabolic studies in red cells from patients with chronic renal disease on hemodialysis. *Brit. J. Haematol.*, 1974; 26: 71.
33. BERNSTEIN, R. E.: Alteration in metabolic energetic and cation transport during aging of red cells. *J. Clin. Invest.*, 1959; 38: 1572.
34. BROK, F.; RAMOT, B.; ZWANT, E.; DANON, D.: Enzyme activities in human red blood cells of different ages. *Israel J. Med. Sci.*, 1966; 2: 291.
35. EGGER, U.; BLUMBERG, A.; MARTI, H. R.: Acid-base balance and oxygen affinity of hemoglobin in patients on maintenance dialysis. *Clin. Nephrol.*, 1973; 1: 70.

Pedido de separatas: J. Martins e Silva
 Instituto de Bioquímica
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 Av. Egas Moniz
 1600 Lisboa. Portugal