

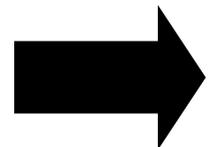
Departamento de Biologia Celular e Molecular

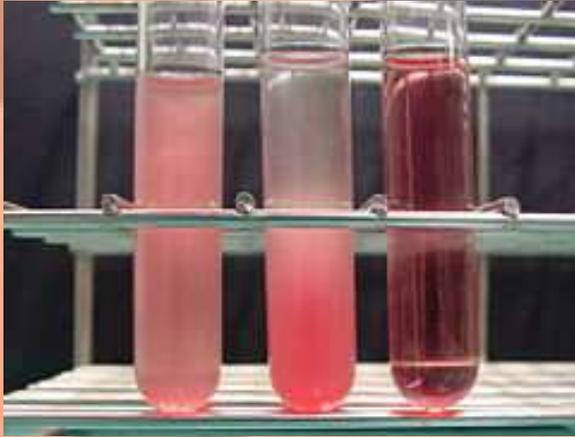
Projeto: Desenvolvimento de Casos Clínicos para
Aplicação no Ensino de Biologia Celular e Molecular
para Medicina

Tema: Metabolismo do Ferro e Anemias

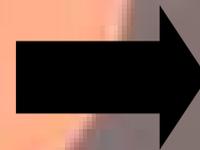
Monitores: Rafael Erthal de Paula

Orientadores: Profas. Lídia Maria da Fonte Amorim e Patricia
Burth





Metabolismo do Ferro & Anemias



Metabolismo do Ferro

Qual é o papel do ferro?

As principais fontes alimentares de ferro.

A absorção e o transporte

Os eritrócitos

Anemias

Anemias por deficiências nutricionais

Talassemias

Bibliografia

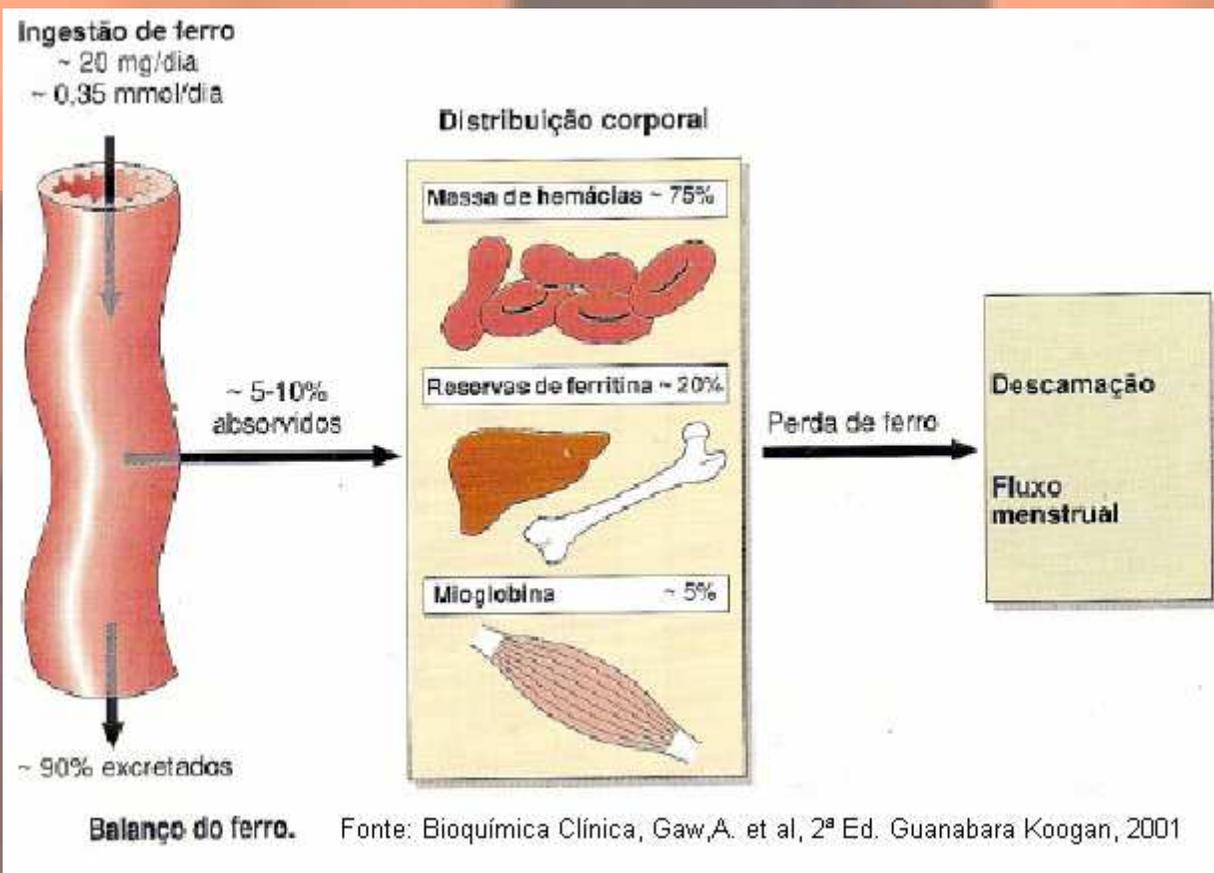
Casos clínicos

O papel do ferro no organismo

- transporte do oxigênio (Hemoglobina)
- armazenamento de O₂ (Mioglobina)
- componente das proteínas envolvidas no processo de transporte de elétrons mitocondrial (Citocromos e Proteínas Fe-S)
- componente das enzimas participantes do processo de desintoxicação do organismo (Citocromos P450).

MENU

Balanço do Ferro



Fontes

Ferro mg/100g de alimento

Fígado bovino grelhado	5,8
Alcatra grelhada sem gordura	3,2
Feijão preto cozido	1,5
Brócolis cru	0,6
Frango inteiro sem pele assado	0,6
Espinafre cozido	0,6
Açaí com guaraná e glicose	0,3
Beterraba	0,2
Figo	0,2
Laranja	0,1

[Mais informações](#)



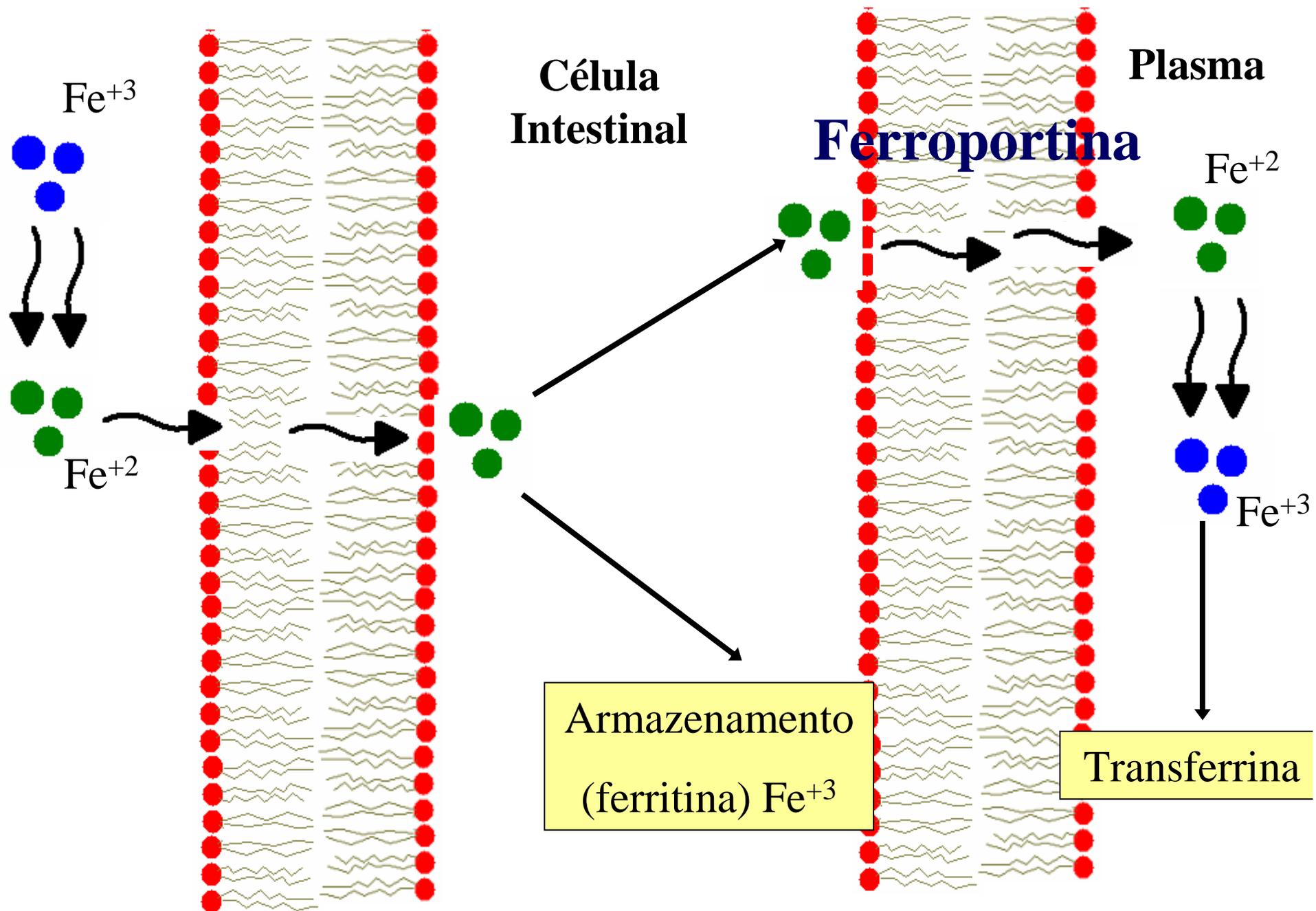
Necessidades nutricionais mínimas diárias de ferro

	Idade (anos) de, a	Peso kg	lb	Altura cm	pol.	Ferro mg
Lactentes	0,0–0,5	6	14	60	24	10
	0,5–1,0	9	20	71	28	15
Crianças	1–3	13	28	86	34	15
	4–6	20	44	110	44	10
	7–10	30	66	135	54	10
Homens	11–14	44	97	158	63	18
	15–18	61	134	172	69	18
	19–22	67	147	172	69	10
	23–50	70	154	172	69	10
	51+	70	154	172	69	10
Mulheres	11–14	44	97	155	62	18
	15–18	54	119	162	65	18
	19–22	58	128	162	65	18
	23–50	58	128	162	65	18
	51+	58	128	162	65	10
Gestantes	18 ^A	
Nutrizes	18	

Fonte: Nutrição Humana B.T. Burton Ed. McGraw-Hill, 1979

A microscopic view of several red blood cells, which are biconcave discs, appearing as orange-red circles against a dark blue background. The cells are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the background.

Absorção e transporte do ferro



Fe^{+3}

Célula Intestinal

Plasma

Ferroportina

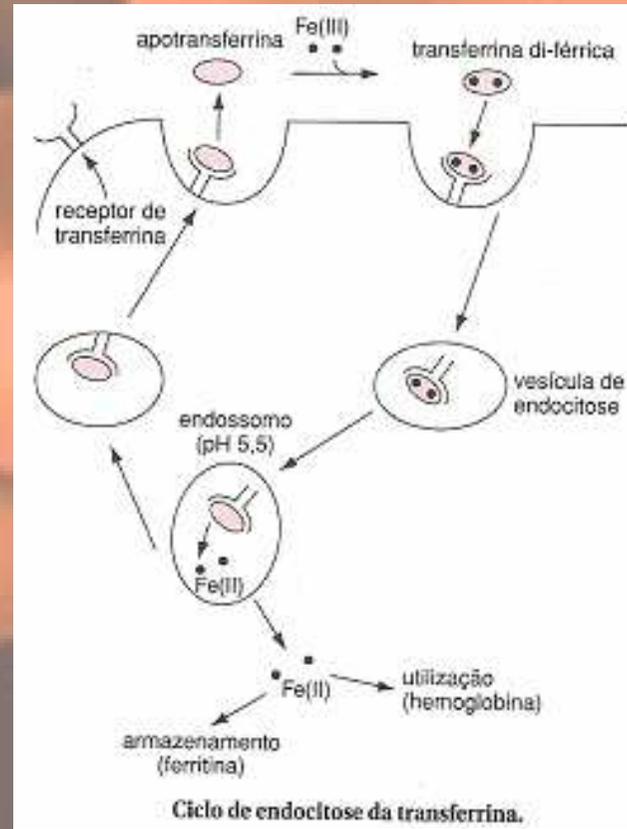
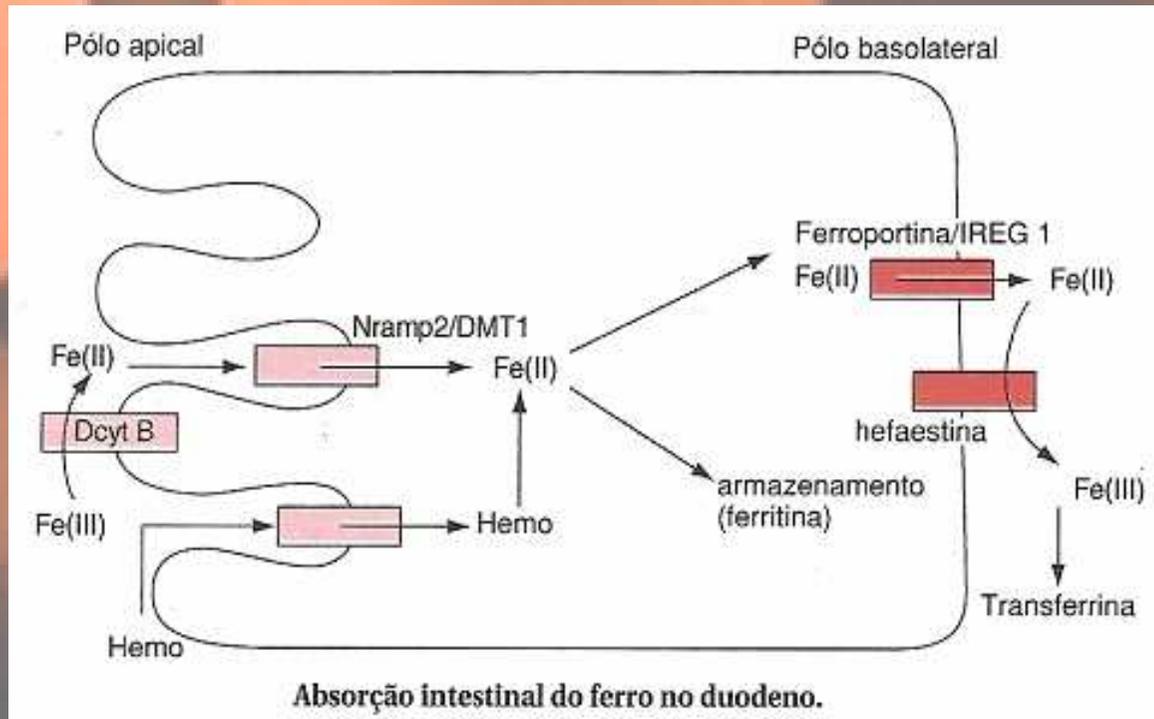
Fe^{+2}

Fe^{+2}

Fe^{+3}

Armazenamento (ferritina) Fe^{+3}

Transferrina



Fonte: Bioquímica e Biologia Molecular Kamoun, P. Guanabara Koogan, 2006

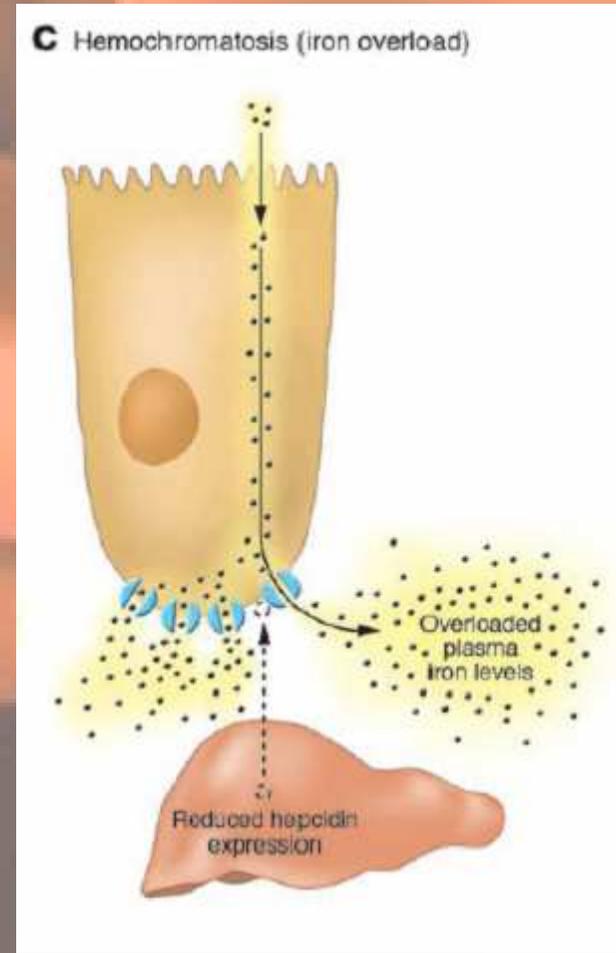
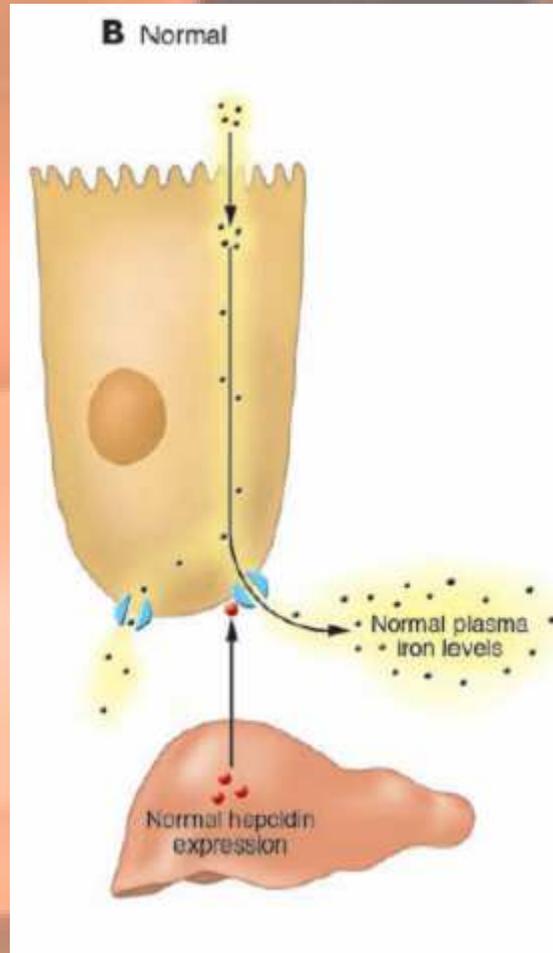
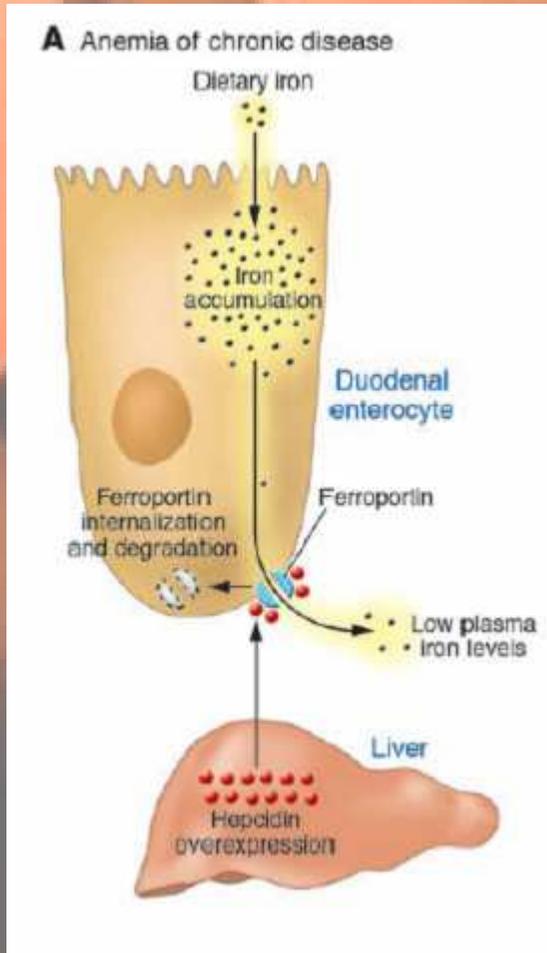
MENU

Mecanismos de controle da absorção e do transporte de ferro



Hepcidina

- Hormônio produzido pelo fígado que regula a absorção intestinal de ferro.
- Se liga a Ferroportina e promove sua endocitose, assim diminui o transporte de ferro para o plasma sanguíneo



•The Journal of Clinical Investigation, Volume 117, Number 7, July 2007
<http://www.jci.org>

Síntese de Apoferritina

↑ Ferro

↑ Síntese

↑ Armazenamento nas células intestinais

↓ Ferro

↓ Síntese

↓ Armazenamento nas células intestinais

Síntese do Receptor de Transferrina

↑ Ferro

↓ Síntese

↓ Captação celular

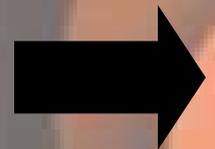
↓ Ferro

↑ Síntese

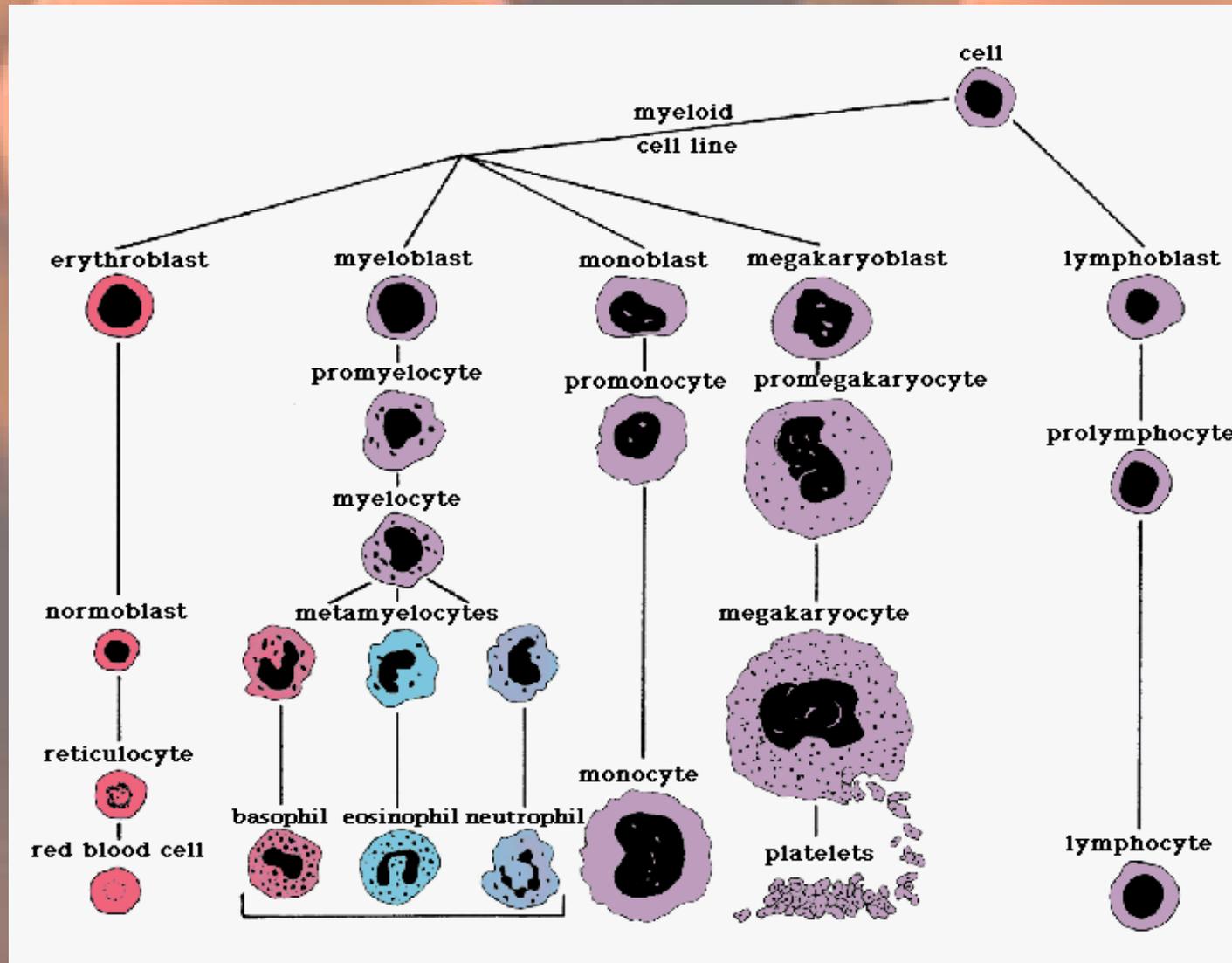
↑ Captação celular

Eritrócitos

- Bicôncavos
- Anucleados
- Capazes de transportar gases
- Vida média 120 dias

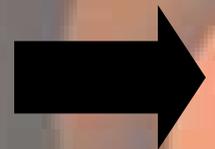


Eritropoese



Anemias

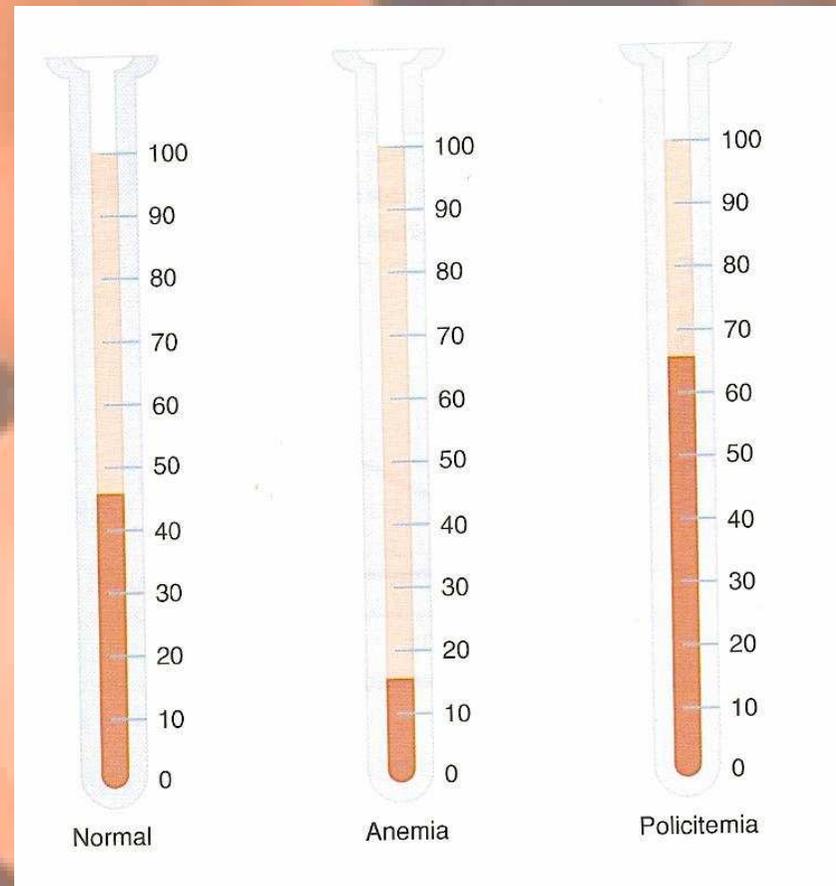
- Quadro clínico caracterizado pela presença de número insuficiente de eritrócitos circulantes e, com frequência, por concentrações intracelulares de hemoglobina inferiores ao normal
- Hematimetria
- Hematócrito
- Classificação quanto:
 - ao volume;
 - à concentração de hemoglobina



Hematimetria

- É a concentração de hemácias no sangue, se baixa indica anemia, seus valores de referência por milímetro cúbico são de 5.200.000 (+- 300.000) no homem e 4.700.000 (+- 300.000) na mulher.

Hematócrito



$$\text{HEMATÓCRITO (\%)} = \frac{\text{ERITRÓCITOS}}{\text{SANGUE}} \times 100$$

Fontes: Fisiologia-Selkurt, E. 4ª Edição 1979 Ed. Guanabara Koogan

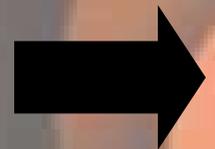
Tratado de Fisiologia Médica – Guyton, H. Hall, J. 11ª Edição 2006 Ed. Saunders Elsevier



Quanto ao volume

- $$\text{VCM} = \frac{\text{Hematócrito} \times 1.000}{\text{N}^\circ \text{ de eritrócitos em milhões/mm}^3}$$

- A faixa normal para o volume globular é de 75 à 95 μm^3
 - Volume normal: Normocítico
 - Volume maior que o normal: Macroscítico
 - Volume menor que o normal: Microscítico



Quanto a concentração de hemoglobina

- $HCM = \frac{\text{Hemoglobina (g/1000mL)}}{\text{N}^\circ \text{ de eritrócitos em milhões/mm}^3}$
- A faixa normal para o HCM é de 24 à 34 picogramas (pg)
 - HCM normal: Normocrômica
 - HCM maior que o normal: Hiperocrômica
 - HCM menor que o normal: Hipocrômica



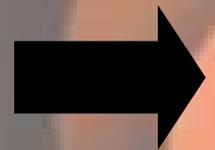
Anemia Normocítica Normocrômica

- Surgimento com hemorragia aguda
- Hemácias de características normais
- Redução apenas do número de células vermelhas sanguíneas

MENU

A microscopic view of numerous red blood cells, which are biconcave discs, appearing as orange-red spheres against a dark blue background. The cells are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred.

Anemias por deficiência
nutricional



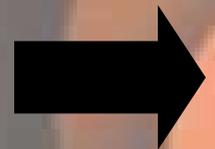
Microcítica Hipocrômica

- **Causada por deficiência de ferro**
- Freqüente em mulheres grávidas e em hemorragias crônicas
- Nível plasmático de transferrina aumentado
- Reserva de ferritina diminuída
- Velocidade de transferência de ferro aumentada pela elevação dos níveis de receptores de transferrina.



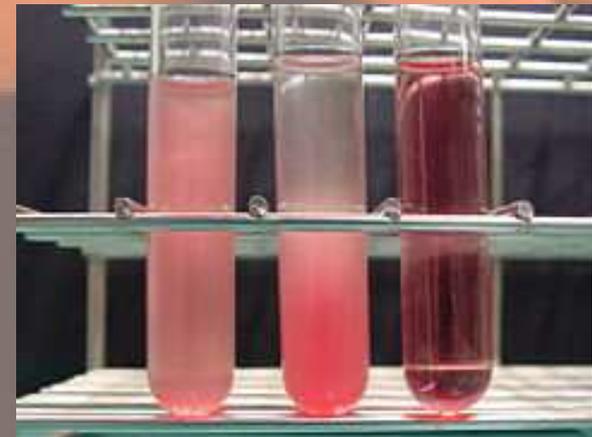
Macrocítica Hipercrômica

- **Carência de ácido fólico**
 - Importante cofator em reações metabólicas
 - Causada por deficiências alimentares, de absorção ou aumento das necessidades nutricionais, como na gravidez.
- **Carência de Vitamina B12 (anemia perniciosa)**
 - Maturação da hemácia prejudicada
 - Mutações condicionantes
 - Na síntese de FI
 - Na ligação de FI com vitamina B12
 - Nos receptores ileais



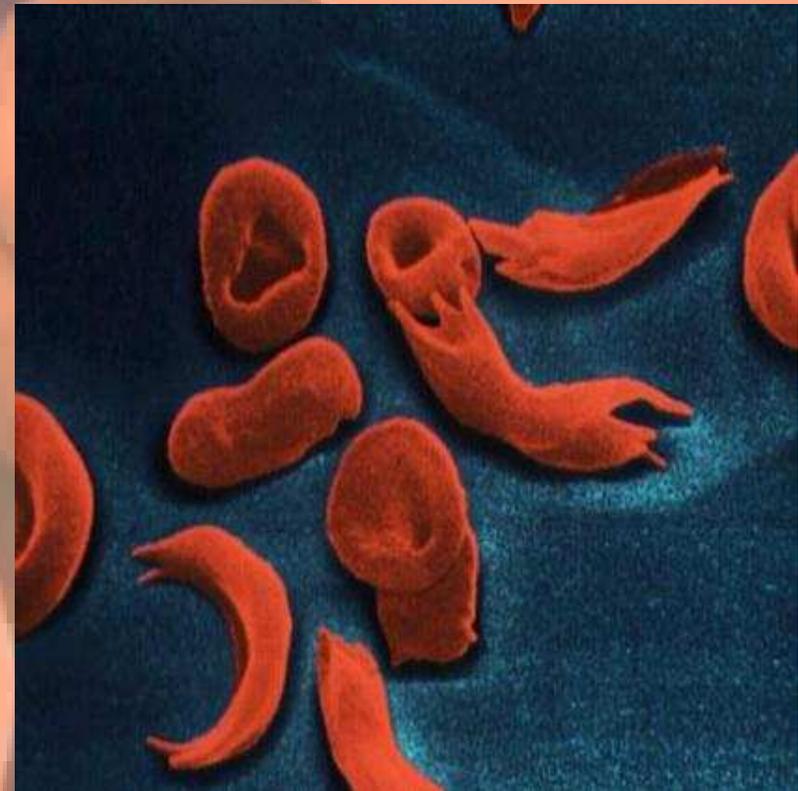
Anemia hemolítica

- Anemia provocada por aumentada lise de eritrócitos decorrentes de distúrbios como a Anemia Falciforme, as Talassemias e o uso de determinadas drogas.



Anemia falciforme

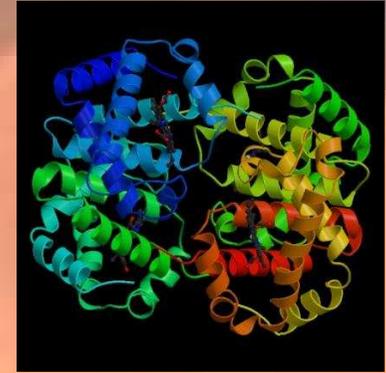
- Mutação genética
- Substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina.
- Hemácias com formato em foice



		2ª base			
		U	C	A	G
1ª base	U	UUU (Phe/F) Fenilalanina UUC (Phe/F) Fenilalanina UUA (Leu/L) Leucina UUG (Leu/L) Leucina, <i>Start</i>	UCU (Ser/S) Serina UCC (Ser/S) Serina UCA (Ser/S) Serina UCG (Ser/S) Serina	UAU (Tyr/Y) Tirosina UAC (Tyr/Y) Tirosina UAA "Ocre" (<i>Stop</i>) UAG "Âmbar" (<i>Stop</i>)	UGU (Cys/C) Cisteína UGC (Cys/C) Cisteína UGA "Opala" (<i>Stop</i>) UGG (Trp/W) Triptofano
	C	CUU (Leu/L) Leucina CUC (Leu/L) Leucina CUA (Leu/L) Leucina CUG (Leu/L) Leucina, <i>Start</i>	CCU (Pro/P) Prolina CCC (Pro/P) Prolina CCA (Pro/P) Prolina CCG (Pro/P) Prolina	CAU (His/H) Histidina CAC (His/H) Histidina CAA (Gln/Q) Glutamina CAG (Gln/Q) Glutamina	CGU (Arg/R) Arginina CGC (Arg/R) Arginina CGA (Arg/R) Arginina CGG (Arg/R) Arginina
	A	AUU (Ile/I) Isoleucina, <i>Start</i> AUC (Ile/I) Isoleucina AUA (Ile/I) Isoleucina AUG (Met/M) Metionina, <i>Start</i>	ACU (Thr/T) Treonina ACC (Thr/T) Treonina ACA (Thr/T) Treonina ACG (Thr/T) Treonina	AAU (Asn/N) Asparagina AAC (Asn/N) Asparagina AAA (Lys/K) Lisina AAG (Lys/K) Lisina	AGU (Ser/S) Serina AGC (Ser/S) Serina AGA (Arg/R) Arginina AGG (Arg/R) Arginina
	G	GUU (Val/V) Valina GUC (Val/V) Valina <u>GUA (Val/V) Valina</u> GUG (Val/V) Valina, <i>Start</i>	GCU (Ala/A) Alanina GCC (Ala/A) Alanina GCA (Ala/A) Alanina GCG (Ala/A) Alanina	GAU (Asp/D) Ácido aspártico GAC (Asp/D) Ácido aspártico <u>GAA (Glu/E) Ácido glutâmico</u> GAG (Glu/E) Ácido glutâmico	GGU (Gly/G) Glicina GGC (Gly/G) Glicina GGA (Gly/G) Glicina GGG (Gly/G) Glicina

Fonte: Wikipédia

Talassemias



- As talassemias são um grupo de doenças congênitas resultantes de um desequilíbrio da produção de uma das quatro cadeias de aminoácidos que constituem a hemoglobina.
- Podem ser classificadas de acordo com a cadeia afetada ou com a gravidade
- Como a absorção de ferro pode estar aumentada e como transfusões sanguíneas (fornecendo mais ferro) são necessárias, o ferro em excesso pode acumular e depositar-se no miocárdio

MENU

The background of the slide features a pattern of overlapping circles in various shades of orange and brown, set against a dark blue-grey background. The circles vary in size and opacity, creating a textured, bokeh-like effect.

Casos Clínicos

Caso clínico 6

Um homem de 54 anos queixou-se de fraqueza, lassidão e moderada perda de peso (20 quilos nos últimos 7 meses). O pulso e a frequência respiratória estavam normais, bem como os resultados da eletrocardiografia e do exame de raios-X no tórax. O fígado estava firme, porém moderadamente aumentado e o baço palpável. O paciente afirmou que sua pele tinha se tornado mais escura ao longo dos anos, mudança atribuída ao tempo passado ao ar livre. O paciente não estava exposto a substâncias químicas ou vapores metálicos. Os resultados laboratoriais foram os seguintes:

- glicose plasmática em jejum 5,6 mmoles/L (VR: 4,4-6,1 mmoles/L), glicose da amostra urinária, normal; hemoglobina 2,55 nmoles/L (normal 2,0 mmoles/L) hematócrito, 52% (VR: 34% – 40%); conteúdo de ferro plasmático 43 μ moles/L (normal 9,8-27,0 μ moles/L), saturação da transferrina em 77% (normal 20 a 50%); bilirrubina sérica total 20 μ moles/L (normal 1,7-18,8 μ moles/L). Com base nessas observações foi feita uma biopsia de fígado. O exame microscópico revelou vacuolização dos hepatócitos e depósitos moderados de hemossiderina no citoplasma das células. O diagnóstico foi feito como se tratando de hemocromatose; a sobrecarga de ferro foi confirmada a seguir pelo teste diferencial de desferrioxamina.

Pergunta-se:

- 1) O que é a hemocromatose?
- 2) Que alimentos são ricos em ferro? Esse paciente deve ser avisado para evitá-los?
- 3) Como o ferro é absorvido no trato gastrintestinal? Como essa absorção é regulada?
- 4) Como o ferro é transportado no sangue? Que proteínas estão envolvidas no transporte e armazenamento do ferro?
- 5) Explique porque a flebotomia repetida é usada para reduzir a sobrecarga do ferro.

Caso Clínico 7

Menino de 3 anos foi levado ao ambulatório hospitalar com quadro de anemia leve há aproximadamente um ano. A mãe revela que há oito meses foi detectada a anemia. Sulfato ferroso foi administrado durante 6 meses, sem melhora apreciável desse quadro. Há dois meses está sem medicação. Não houve exposição ao chumbo, tendo sido o seu nascimento e gestação sem problemas. A alimentação do menino é regular, comendo carne pelo menos 4 vezes por semana. Não há casos de anemia na família e nem descendência mediterrânea. Ao exame físico mostra-se ativo, sem descoramento visível de mucosas.

Foram solicitados alguns exames laboratoriais, cujos resultados estão abaixo mostrados:

1- Hemograma completo

Glóbulos vermelhos: 2.900.000 / mm³ (VR : (3.900.000- 5.300.000 por mm³)

Hb: 10g/dL (VR: 11,5 – 13,5 g/dL)

Hematócrito: 30% (VR: 34% – 40%)

VCM: 65 fL (VR: 75 – 87 fL) (fentolitro = 10⁻³ picolitros= 10⁻⁶ microlitros)

HbCM: 20 pg (VR: 24 – 30 pg) picogramas

Observações: Leve reticulocitose

Série branca: detectou-se, apenas uma eosinofilia.

Plaquetas: 220.000 / mm³ (VR: 140.000 – 400.000 por mm₃)

4- Elementos anormais e sedimento na urina: sem alterações.

2- Eletroforese de hemoglobina:

A₁: 97%

A₂: 2%

A_F: 1%

3- Saturação da transferrina 20%
(VR: 20% a 50%)

5- Exame de fezes:

Parasitológico: presença de numerosos ovos de *Necator americanus*.

Pesquisa de sangue oculto: positivo
++

Identifique o tipo de anemia encontrada nesse menino e sua provável etiologia, justificando.

Bibliografia

- Bioquímica mamíferos - Smith,E, Hill,R, Lehman,R, Lefkowitz,R. Handler,P. White,A. 7ª Edição Guanabara Koogan, 1983
- Bioquímica– Harper – Murray,R., Granner,D. Mayes,P, Rodwell,V. 7ª edição,1994, Ed. Atheneu
- Fisiologia-Selkurt,E. 4ª Edição, 1979, Ed. Guanabara Koogan
- Tratado de Fisiologia Médica – Guyton,H. Hall,J. 11ª Edição 2006 Ed.Saunders Elsevier
- Bioquímica uma abordagem dirigida por casos Montgomery, R. et al 5ª Ed., 1994 Artes médicas
- Nutrição Humana B.T. Burton Ed. McGraw-Hill, 1979
- Bioquímica Clínica, Gaw,A. et al, 2ª Ed. Guanabara Koogan, 2001
- Bioquímica e Biologia Molecular Kamoun,P. Guanabara Koogan, 2006
- http://sickle.bwh.harvard.edu/iron_transport.html
- <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/>
- <http://www.unisantos.br/universidade/taco.pdf>
- The Journal of Clinical Investigation, Volume 117, Number 7, July 2007 <http://www.jci.org>
- www.litc.cpdee.ufmg.br/~mduarte/fisiologia/TRAB2_sangue.PPT
- Wikipédia

MENU