

Michael Joe Cruz Delgado

Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto-2014

Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco

Michael Joe Cruz Delgado

Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto-2014

Michael Joe Cruz Delgado

Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

Metais como o cobre, ferro e zinco são oligoelementos essenciais para muitas funções fisiológicas. A importância biológica, funcional e estrutural do cobre está relacionada com as funções metabólicas das enzimas cuprodependentes, entre as quais a produção de energia durante a respiração celular, a síntese de proteínas estruturais como o colagénio e a elastina, a síntese do neurotransmissor noradrenalina, a síntese do pigmento melanina, a defesa contra radicais livres e o metabolismo celular do ferro. O ferro participa em múltiplos processos vitais desde mecanismos celulares oxidativos até ao transporte de oxigénio nos tecidos. É um componente fundamental de moléculas como a hemoglobina, a mioglobina, os citocromos, inúmeras enzimas e proteínas inerentes ao seu metabolismo. O zinco é um componente estrutural e funcional de várias metaloenzimas e metaloproteínas, participando em muitas reações do metabolismo celular, incluindo função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento.

Um perfeito sincronismo entre a absorção, a utilização e o armazenamento do cobre, ferro e zinco é essencial para a manutenção do equilíbrio destes metais. Existem distúrbios que alteram a homeostase destes metais, como a doença de Wilson e a doença de Menkes no metabolismo do cobre, a hemocromatose, a anemia ferropriva e a anemia de doença crónica no metabolismo do ferro e a acrodermatite enteropática no metabolismo do zinco.

O presente trabalho visa a realização de uma revisão cuidada e crítica da literatura científica publicada sobre os distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco.

Abstract

Metals such as copper, iron and zinc are essential trace elements for many physiological functions. The biological, structural and functional significance of copper is related to the metabolic copper-dependent enzyme functions, including energy production during cell respiration, the synthesis of structural proteins such as collagen and elastin, the synthesis of the neurotransmitter noradrenaline, the synthesis of the pigment melanin, the defense against free radicals and the cellular metabolism of iron. Iron participates in multiple vital processes from oxidative cellular mechanisms to the transport of oxygen to the tissues. It is a key component of molecules such as hemoglobin, myoglobin, cytochromes, various proteins and enzymes inherent in its metabolism. Zinc is a structural and functional component of many metalloenzymes and metalloproteins, participating in many reactions of cellular metabolism, including immune function, antioxidant defense, growth and development.

The perfect synchronism of the absorption, utilization and storage of copper, iron and zinc is essential for maintaining the balance of these metals. There are disorders that alter homeostasis of these metals, such as Wilson disease and Menkes disease on copper metabolism, hemochromatosis, iron deficiency anemia and anemia of chronic disease on iron metabolism and acrodermatitis enteropathica on zinc metabolism.

The present work aims at conducting a careful and critical review of published literature on the disorder of copper, iron and zinc metabolism.

Índice

I.	Introdução	12
II.	Caracterização dos metais cobre, ferro e zinco	13
	2.1. Generalidades	13
	ii.i.i. Cobre	13
	ii.i.ii. Ferro	13
	ii.i.iii. Zinco.....	14
	2.2. Papel biológico	14
	ii.ii.i. Cobre	14
	ii.ii.ii. Ferro.....	17
	ii.ii.iii. Zinco.....	18
	2.3. Aspetos nutricionais.....	20
	ii.iii.i. Cobre.....	20
	ii.iii.ii. Ferro	20
	ii.iii.iii. Zinco	21
III.	Metabolismo	22
	3.1. Cobre	22
	3.2. Ferro	25
	3.3. Zinco	30
IV.	Distúrbios do metabolismo	34
	4.1. Cobre	34
	iv.i.i. Doença de Menkes	34
	iv.i.ii. Doença de Wilson	39
	4.2. Ferro	44
	iv.ii.i. Hemocromatose hereditária.....	44
	iv.ii.ii. Anemia ferropriva	48
	iv.ii.iii. Anemia de doença crónica.....	49
	4.3. Zinco	Erro! Marcador não definido.
	iv.iii.i. Acrodermatite enteropática	52
V.	Conclusão	54
VI.	Bibliografia	55

Índice de Figuras

Figura 1. Modelo de transcrição regulada pelo cobre.....	17
Figura 2. Metabolismo do cobre.....	23
Figura 3. Locais de armazenamento de cobre.	24
Figura 4. Metabolismo do ferro.....	26
Figura 5. Metabolismo do ferro não-heme	27
Figura 6. Transporte do ferro através da transferrina.....	28
Figura 7. Evidência da doença de Menkes.	37
Figura 8. Anéis de Kayser-Fleischer	42
Figura 9. Estruturas moleculares da penicilamina, trientina e do acetato de zinco.....	42
Figura 10. Orientações de diagnóstico da hemocromatose hereditária	46
Figura 11. Casos exemplificativos de acrodermatite enteropática.	53

Índice de Tabelas

Tabela 1. Enzimas dependentes de cobre	15
Tabela 2. Zinco como fator catalítico, co-catalítico e estrutural de metaloenzimas	19
Tabela 3. Concentração de cobre nos fluidos e tecidos corporais em indivíduos adultos	24
Tabela 4. Concentração de zinco em tecidos e fluidos humanos	31
Tabela 5. Doenças genéticas associadas a alterações do metabolismo do cobre	34
Tabela 6. Funções das enzimas dependentes do cobre no contexto da doença de Menkes	35
Tabela 7. Manifestações clínicas da doença de Wilson	39
Tabela 8. Testes diagnósticos da doença de Wilson.....	41
Tabela 9. Causas da anemia ferropriva.	48
Tabela 10. Condições patológicas associadas à anemia de doença crónica	50
Tabela 11. Diagnóstico laboratorial diferencial entre anemia de doença crónica e anemia ferropriva	51
Tabela 12. Manifestações clínicas da deficiência do zinco	52

Lista de abreviaturas

ACE1 - Fator de transcrição dependente de cobre

ADC - Anemia de doença crónica

AE - Acrodermatite enteropática

AF - Anemia ferropriva

AMT1 - Fator de transcrição dependente de cobre

CTR1 - Proteína transportadora de cobre, do inglês, *copper transporter*

Cu - Cobre

Dcytb - Citocromo b duodenal, do inglês, *duodenal cytochrome B*

DDR - Dose diária recomendada

DM - Doença de Menkes

DMT1 - Transportador de metal divalente, do inglês *divalent metal transporter*

DNA - Ácido desoxirribonucleico, do inglês, *deoxyribonucleic acid*

DW - Doença de Wilson

Fe – Ferro

FS - Ferritina sérica

FPT - ferroportina

Hb - Hemoglobina

HCP1 - Proteína transportadora do heme, do inglês, *heme carrier protein*

HO1- Heme oxigenase

HH - Hemocromatose hereditária

IL - Interleucina

MAC1 - Fator de transcrição dependente de cobre

MT - Metalotioneína

ROS - Espécies reativas de oxigênio, do inglês, *reactive oxygen species*

RMN - Ressonância magnética nuclear

RNA - Ácido ribonucleico, do inglês, *ribonucleic acid*

SOD - Superóxido dismutase

ST - Saturação da transferrina

TBI - Ferro ligado à transferrina, do inglês, *transferrin bound iron*

TFR - Recetor de transferrina, do inglês, *transferrin receptor*

Tf - Transferrina

WHO – Organização Mundial de Saúde, do inglês, *World Health Organization*

Zn - Zinco

ZnT - Proteína transportadora de zinco

I. Introdução

Cerca de trinta elementos químicos estão presentes no organismo humano. Em média, um adulto de 70 kg, apresenta no seu organismo 43500 g de oxigénio, 12600 g de carbono, 7000 g de hidrogénio, 2100 g de azoto, 1050 g de cálcio, 700 g de fósforo, 175 g de enxofre, 140 g de potássio, 105 g de sódio, 105 g de cloro, 35 g de magnésio, 4,2 g de ferro, 2,3 g de zinco e 0,1 g de cobre (Baran, 2005).

Vários elementos químicos são essenciais para as funções vitais do organismo humano, porém, conforme a sua quantidade podem ser benéficos ou prejudiciais. O défice ou ausência de alguns destes elementos pode ocasionar distúrbios ao nível do metabolismo, originando doenças graves. Por exemplo, o cobre em excesso pode originar a doença de Wilson, o ferro em quantidades baixas resulta em anemia, e o zinco em valores por defeito pode originar atraso no crescimento das crianças. Outros metais como o arsénio, cádmio, chumbo e mercúrio quando presentes no organismo humano podem causar intoxicações. A toxicidade de um elemento depende da sua exposição e da sua biodisponibilidade no organismo (Baerlocher, 2003; Caussy et al., 2003).

O trabalho proposto visa a realização de uma revisão cuidada da literatura científica publicada sobre os distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco.

Para a realização deste trabalho, recorreu-se essencialmente a livros disponibilizados na biblioteca escolar e artigos científicos pesquisados na internet (recorrendo a motores de busca como o Science Direct, PubMed, e o Google Scholar).

II. Caracterização dos metais cobre, ferro e zinco

2.1. Generalidades

ii.i.i. Cobre

O cobre (Cu) é um elemento químico já descoberto pelo ser humano desde os tempos antigos, tendo este contribuído para o desenvolvimento de culturas e civilizações durante vários séculos (Sargentelli et al., 1996).

Este elemento pode ser observado em compostos orgânicos e sais minerais, sendo encontrado principalmente na sua forma metálica. Fisicamente o cobre apresenta uma cor castanho-avermelhada, é maleável, dúctil, bom condutor térmico e elétrico, para além de que resiste à corrosão. O cobre metálico é ligeiramente solúvel em água e em soluções ligeiramente ácidas (EHC200, 1998).

Este elemento dispõe de quatro estados de oxidação: o metálico (Cu^0), o ião cuproso (Cu^+), o ião cúprico (Cu^{2+}) e o ião trivalente (Cu^{3+}) (Pedroso e Lima, 2001). Nos sistemas biológicos predomina como ião cúprico podendo também ser encontrado como ião cuproso no interior das células (Bairele et al., 2010).

Hoje em dia podemos encontrar o cobre em canalizações, fios elétricos, fotografias, ligas metálicas e nos utensílios de cozinha (Sargentelli et al., 1996).

ii.i.ii. Ferro

O ferro (Fe) é o quarto elemento mais abundante na terra, constituindo cerca de 30% da sua massa total. Representa 80% do núcleo terrestre. Os principais minérios de ferro de ocorrência natural são de hematite ou de ferro vermelho (Fe_2O_3) (70% em ferro), limonite ($\text{FeO}(\text{OH}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (42% em ferro), magnetite ou ferro magnético (Fe_3O_4) e siderite (FeCO_3) ou minério de ferro espático (Medeiros, 2010; Pedrozo e Lima, 2001).

O ferro é um metal branco-prateado, maleável, reativo e facilmente oxidável. A ocorrência natural do ferro é caracterizada por quatro isótopos, ^{56}Fe (91,66%), ^{54}Fe (5,82%), ^{57}Fe (2,19%), ^{58}Fe (0,33%). Os estados mais comuns de oxidação dos

compostos de ferro variam entre II e VI, sendo os mais comuns os estados II (Fe^{2+} (ferroso)) e III (Fe^{3+} (férico)) (Pedrozo e Lima, 2001).

O uso industrial do ferro centra-se no suprimento das necessidades das indústrias metalúrgica (pó de ferro) e siderúrgica (ligas metálicas), fabrico de tintas e abrasivos e soldagem de metais, sendo que o principal uso do ferro é na produção do aço.

ii.i.iii. Zinco

O zinco (Zn) é um metal essencial, branco-azulado, brilhante e um razoável condutor elétrico. O zinco ocorre naturalmente como 5 isótopos estáveis: ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn e ^{70}Zn . O zinco está presente em todos os tecidos e fluidos corporais, estimando-se que existam sensivelmente 2 g de zinco no organismo humano, formando complexos com aminoácidos, péptidos e nucleótidos. Este metal apresenta afinidade com grupos tiol e hidrogénio (Mafra e Cozzolino, 2004; McCall et al., 2000).

O zinco tem muito uso em vários setores, nomeadamente na indústria automobilística, de construção civil e de eletrodomésticos. É usado no fabrico de ligas resistentes à corrosão e na galvanização de produtos de ferro e aço. Os principais compostos de zinco utilizados nas indústrias de cerâmica, borracha e tintas são os óxidos (ZnO) e o sulfato de zinco (ZnSO_4). O zinco tem aplicação na indústria têxtil e no enriquecimento de solos com baixo teor deste metal. Na indústria farmacêutica o zinco é muito importante para a produção de protetores solares, desodorizantes, manipulados para o tratamento de micoses e acne e champô anticaspa (Halsted, 1974, WHO, 1996^a).

2.2. Papel biológico

ii.ii.i. Cobre

O cobre exerce um papel fundamental no equilíbrio metabólico devido à incorporação e especificidade num grande número de proteínas estruturais e enzimáticas (Linder e Hazegh-Azam, 1996). O cobre atua como um co-fator, isto é, um intermediário da transferência de eletrões em atividades enzimáticas de

oxidação/redução, sendo importante para a homeostasia de funções fisiológicas como a respiração celular, a defesa contra radicais livres e a síntese de melanina (Uauy et al, 1998). Na Tabela 1 apresentam-se algumas das principais enzimas que dependem do cobre para realizar a sua atividade metabólica.

Tabela 1. Enzimas dependentes de cobre [Adaptado de Linder e Hazegh-Azam, 1996].

Enzima
Citocromo c oxidase
Superóxido dismutase 1 (SOD1)
Tirosinase
Ceruloplasmina
Dopamina- β -monooxigenase (ou hidroxilase)

A citocromo c oxidase é uma enzima complexa da membrana mitocondrial interna, sendo este o local em que ocorre a respiração celular. Esta enzima catalisa a redução do oxigénio molecular a duas moléculas de água, um passo crucial na respiração celular (Linder e Hazegh-Azam, 1996). Na citocromo c oxidase estão inseridos três átomos de cobre: dois átomos na subunidade I, envolvidos na transferência de eletrões do citocromo para o centro heme a_3 -Cu_B, e um átomo na subunidade II, que tem como função reduzir o oxigénio (Uauy et al, 1998). A deficiência de cobre resulta numa redução da atividade da citocromo-c oxidase e na capacidade respiratória das mitocôndrias, mais especificamente no fígado, coração e cérebro (Linder e Hazegh-Azam, 1996).

A enzima SOD1 apresenta cobre que catalisa a dismutação dos radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$) no citoplasma (Uauy et al., 1998). O cobre do centro ativo da SOD1 é reduzido pelo substrato $O_2^{\cdot-}$ para dar origem aos dois metabolitos: o oxigénio molecular (O_2) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), proporcionando uma defesa contra os efeitos nocivos dos radicais livres de oxigénio (Linder e Hazegh-Azam, 1996). Nenhum outro ião-metal pode substituir o cobre neste processo, pois só este confere atividade catalítica para a SOD1 estando presente em grandes quantidades no fígado, rins, glândula adrenal e eritrócitos (Uauy et al., 1998).

A tirosinase é uma enzima que catalisa a oxidação de tirosina e, por sua vez, desencadeia reações que produzem melanina, o pigmento da pele, do cabelo e dos olhos, para além de promover a proteção contra a exposição a raios ultravioleta. A tirosinase é

constituída por uma, duas ou quatro subunidades com um centro binuclear de cobre (Linder e Hazegh-Azam, 1996). A deficiência em tirosinase desencadeia a hipopigmentação da pele e do cabelo. O *pili torti*, observado nos pacientes portadores da doença de Menkes, que será referido posteriormente, está relacionado com a falha de queratina, que por sua vez depende do cobre (EHC200, 1998).

A ceruloplasmina é uma ferroxidase que converte Fe^{2+} em Fe^{3+} na membrana citoplasmática das células, sendo esta enzima produzida essencialmente no fígado. A ceruloplasmina é constituída por aproximadamente 85 a 90% do cobre sérico total encontrado nos vertebrados, ou seja, o cobre incorporado durante a síntese de ceruloplasmina é fundamental para a sua atividade enzimática como ferroxidase. Esta enzima está envolvida nas reações de fase aguda da inflamação e na remoção de radicais livres, protegendo as células contra o dano celular oxidativo. Assim, a deficiência de ceruloplasmina é acompanhada pela acumulação de ferro no fígado (Bairele et al., 2010; Linder e Hazegh-Azam, 1996).

A dopamina- β -monooxigenase ou hidroxilase é a enzima chave na produção de catecolaminas (converte a dopamina em norepinefrina), que atuam como neurotransmissores no sistema nervoso central. Esta enzima apresenta dois átomos de cobre em cada uma das suas quatro subunidades (Linder e Hazegh-Azam, 1996). Estudos indicaram baixos níveis de norepinefrina em cérebros de ratos neonatos deficientes em cobre, o que confere a importância deste metal na actividade enzimática (Pedrosa e Cozzolino, 1999).

O cobre desempenha um papel muito importante na ativação ou repressão da transcrição de genes (Uauy et al., 1998). Estudos da transcrição em leveduras (*Saccharomyces cerevisiae* e *Candida glabrata*) permitiram a identificação dos mecanismos de ação dos fatores de transcrição regulados pelo cobre em eucariontes (EHC200, 1998). Os fatores de transcrição ACE1, AMT1 e MAC1 atuam a nível fisiológico efetuando a ligação aos sítios de cobre, necessária para a interação a uma sequência de ativação específica do promotor da proteína metalotioneína (MT) presente no ácido desoxirribonucleico (DNA) (Figura 1) (Uauy et al., 1998).

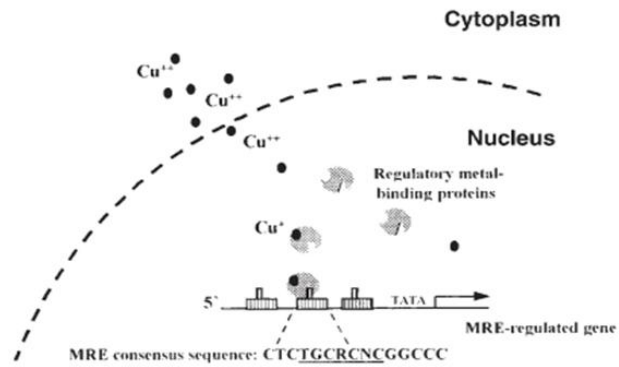


Figura 1. Modelo de transcrição regulada pelo cobre (Uauy et al., 1998).

Os íons de cobre entram no núcleo e ligam-se a proteínas reguladoras (ACE1, MAC1 e AMT1). A ligação de cobre afeta a estrutura terciária dessas proteínas, que são ativadas para interagir com o DNA.

ii.ii.ii. Ferro

O ferro é um mineral fundamental para a homeostase celular. É essencial para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e metabolismo energético. É um cofator importante para as enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e na fixação do azoto. Nos seres humanos o ferro é utilizado principalmente para a síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado. A transferrina e a lactoferrina são proteínas transportadoras de ferro, enquanto que a ferritina é uma proteína que permite a reserva do ferro. Um indivíduo adulto tem no seu organismo de 3 a 5 g de ferro, sendo que cerca de 60 a 70% está na forma de Hb (Baerlocher, 2003; Germano, 2002).

A deficiência de ferro origina consequências para todo o organismo, sendo a anemia a desordem mais relevante. A acumulação ou excesso de ferro também é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que se verifica a presença de ferro livre que promove a síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS) que são tóxicas e lesam proteínas, lipídios e DNA. Neste sentido, é necessário que haja um perfeito equilíbrio no metabolismo do ferro. Essa homeostase vai possibilitar a manutenção das funções celulares essenciais e ao mesmo tempo evitar possíveis danos nos tecidos (Datz, 2013; Donovan et al., 2006; Grotto, 2008).

ii.ii.iii. Zinco

O zinco é um elemento químico essencial para os seres humanos. Este metal intervém em processos enzimáticos e na estabilização da estrutura molecular dos componentes celulares da membrana e também numa grande variedade de processos metabólicos, na garantia de um sistema imune saudável, sendo essencial para o crescimento e desenvolvimento normal durante a gestação, a infância e a adolescência (Mafra e Cozzolino, 2004). O zinco é também crucial para o desenvolvimento tecidual, na regeneração de feridas, acuidade do palato, no crescimento e manutenção do tecido conectivo, mineralização óssea, coagulação do sangue, funções cognitivas, produção de prostanglandinas, crescimento fetal e produção de esperma (Halsted, 1974; Marques e Marreiro, 2006).

A versatilidade das características físico-químicas do zinco está na base da sua extensa participação no metabolismo de proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lipídeos, embriogénese e apoptose. Neste sentido, mais de 300 tipos diferentes de enzimas identificadas em diversas espécies vivas necessitam da coordenação de um ou mais átomos de zinco, podendo ser este classificado como fator catalítico, co-catalítico ou estrutural (Tabela 2). A função catalítica pressupõe que o metal participa diretamente da catálise enzimática e a sua remoção conduz à inativação da enzima. Na função co-catalítica, o átomo de zinco pode aumentar ou diminuir a catálise, associando-se a outro átomo de zinco ou a um átomo de outro metal no local ativo da enzima e a sua remoção não leva a perda da atividade ou estabilidade desta. Os átomos estruturais de zinco são necessários apenas à manutenção da estabilidade da conformação das proteínas, uma vez que contribuem para a estabilização da estrutura quaternária de holoenzimas oligoméricas (Henriques et al., 2003).

Tabela 2. Zinco como fator catalítico, co-catalítico e estrutural de metaloenzimas (Henriques, et al., 2003).

Átomos de zinco	Enzimas
Catalítico	Álcool desidrogenase, fosfatase alcalina, carboxipeptidase A, enzima conversora de angiotensina (germinal), anidrase carbónica II
Co-catalítico	Cobre-zinco superóxido dismutase, fosfatase alcalina, fosfolipase C, nuclease P1, leucina aminopeptidase
Estrutural	Aspartato carbamoiltransferase, proteína dedo de zinco, ferredoxina

O zinco é um componente da estrutura da proteína MT, que tem propriedades antioxidantes sob condições de exposição a radiações, drogas e metais pesados, inibindo a propagação de radicais livres através de ligações seletivas de íons de metais pró-oxidantes como o ferro e o cobre, e dos potencialmente tóxicos como o mercúrio e o cádmio. Pensa-se que em situações de stress oxidativo, a MT liberta o zinco ligado à sua molécula. O zinco é componente estrutural da SOD, presente no citoplasma de todas as células e que catalisa a conversão de dois radicais, ião superóxido e peróxido de hidrogénio, reduzindo a toxicidade das ROS. A SOD extracelular encontra-se em níveis reduzidos em situações de deficiência de zinco (Koury e Donangelo, 2003).

Além da atividade antioxidante, o zinco é indispensável para atividades de enzimas envolvidas diretamente com a síntese de DNA e ácido ribonucleico (RNA), como por exemplo, da DNA e RNA polimerase, e é expetável que tenha um efeito modulador e protetor para o crescimento de células cancerígenas (McCall et al., 2000). Este metal também atua na divisão celular, pela atividade da dioxitimidina cinase. Além disso, os defeitos na síntese ou comprometimento da função do RNA mensageiro poderão ser induzidos pela perda de zinco, pois este desempenha papel em diversos fatores de transcrição, nas proteínas que reconhecem sequências específicas de DNA e regulam a transcrição dos genes (Mafra e Cozzolino, 2004).

Como o zinco participa da estrutura de várias enzimas, a sua deficiência também pode causar diminuição da anidrase carbónica, distúrbios do paladar (disgeusia e hipogeusia) e xerostomia (Komai et al., 2000).

2.3. Aspectos nutricionais

ii.iii.i. Cobre

O cobre é um micronutriente maioritariamente presente nos alimentos assim como em águas contaminadas (Linder e Hazegh-Azam, 1996). Desta forma, a incorporação no organismo do cobre advém, essencialmente, por via oral através da alimentação.

Para a população em geral, a maior parte deste micronutriente é obtida da dieta, através de legumes, carnes, frutos secos e bebidas. O consumo diário de cobre em adultos varia entre 0,9 e 2,2 mg (Bairele et al., 2010). O consumo de água pode contribuir de forma adicional para a ingestão diária total de cobre, especialmente em habitações mais antigas, pelo envelhecimento das canalizações (WHO, 2004).

O tipo de produto, as condições de cultivo, o tipo de processamento e utilização do produto, o pH e o uso de embalagens ou utensílios de cobre influenciam a concentração de cobre nos alimentos (WHO, 2004), o que indica que os diferentes hábitos alimentares assim como as técnicas agrícolas praticadas, podem influenciar a biodisponibilidade do cobre (Linder e Hazegh-Azam, 1996).

ii.iii.ii. Ferro

A necessidade diária de ferro para um adulto é de 10-20 mg, sendo a ingestão média total de ferro por via alimentar de 15 mg/dia (Pedrozo e Lima, 2001).

A distribuição do ferro nos alimentos é muito ampla: este mineral é encontrado em grandes quantidades nas carnes vermelhas, na gema dos ovos, nos chocolates, em mariscos e em alimentos de origem vegetal como leguminosas, nozes, grãos, e cereais (Germano, 2002; Pedrozo e Lima, 2001).

Aproximadamente 40% do ferro contido nas carnes está sob a forma de ferro-heme, de elevada absorção. Nos alimentos de origem vegetal, assim como para o ferro remanescente das carnes, encontra-se a forma não-heme, que sofre a influência de componentes da dieta e resulta em baixa absorção. Entre os componentes que causam diminuição da absorção de ferro total da dieta, estão os chás e o café, que possuem polifenóis, e os cereais integrais e farelos, que possuem fitatos (Pedrozo e Lima, 2001).

O ferro no organismo humano é influenciado por diversos fatores como as necessidades nutricionais individuais, os estados fisiológicos, como o de crescimento, período menstrual, gravidez e obesidade, e a integridade e bom funcionamento de todo o trato gastrointestinal (Germano, 2002; Hurrell, 2010).

ii.iii.iii. Zinco

A recomendação deste nutriente, para a população saudável, foi modificada recentemente para 8 mg/dia para mulheres e 11 mg/dia para homens. O consumo de zinco é influenciado pela fonte proteica da dieta alimentar. Assim, dietas constituídas de ovos, leite, frango e peixe têm um menor quociente Zn/proteína do que os regimes com uma forte componente de mariscos, ostras e carnes vermelhas. Genericamente, os mariscos, carnes vermelhas, fígado e ovos são considerados as melhores fontes de zinco. Porém as nozes e leguminosas são também importantes no *input* de zinco no organismo. Ainda como boas fontes de zinco estão os cogumelos, repolho, avelãs, arroz preto e frutas em geral (Mafra e Cozzolino, 2004; Sandström, 1997).

A absorção intestinal de zinco é diminuída por fatores antagonistas na dieta, por exemplo, o fitato, o oxalato, os taninos e os polifenóis (Mafra e Cozzolino, 2004). Os alimentos básicos tradicionais, como cereais, legumes e tubérculos, contêm zinco mas devido à presença de fitato, fibra e lenhina - substâncias insolúveis que formam complexos com o zinco impedindo a sua absorção - reduz a sua biodisponibilidade. Uma ressalva para o leite de vaca, que pelo seu elevado teor em cálcio e caseína, e ainda pelo conteúdo em fitato, pode reduzir ainda mais a absorção de zinco a partir da dieta alimentar. Por sua vez, legumes e frutas contribuem pouco para a ingestão de zinco, porém a combinação de fruta e cereais pode aumentar a biodisponibilidade de zinco (Sandström, 1997).

Concentrações plasmáticas de zinco superiores a 150 g/dL são indicadores de toxicidade. A toxicidade aguda por ingestão de zinco causa náuseas, vômitos, dor abdominal, gosto metálico e cefaleia. Em situações de exposição, por exemplo, por inalação de óxido de zinco, os efeitos mais comuns são febre, dor no peito, calafrios, tosse, dispneia, náuseas, dor muscular, fadiga e leucocitose. A toxicidade crônica ocorre devido à administração continuada de suplementos acima das recomendações, causando deficiência de cobre e ferro (Mafra, 2005).

III. Metabolismo

3.1. Cobre

O cobre é absorvido no estômago e no intestino delgado sendo no duodeno o local onde se verifica a maior absorção (Pedrosa e Cozzolino, 1999). A absorção varia entre 12 e 60%, dependendo de fatores como o conteúdo de cobre e composição da dieta alimentar (Linder e Hazegh-Azam, 1996). Porém, no que diz respeito ao local de absorção máxima parecem existir diferenças entre espécies (Mason, 1979). Presume-se que o local de absorção máxima nos seres humanos ocorra no estômago e no intestino delgado proximal devido ao rápido aparecimento de cobre no plasma após a administração oral de ^{64}Cu (Wapnir, 1998).

Estudos indicam que com uma ingestão de cobre dentro dos valores recomendados, verifica-se uma adaptação da absorção relativamente às necessidades fisiológicas. Elevadas percentagens de cobre disponíveis são absorvidas perante uma baixa ingestão e vice-versa. Se a ingestão de cobre for 10 vezes superior à ingestão recomendada, a percentagem absorvida pode reduzir para 10% (Linder e Hazegh-Azam, 1996).

Existem variados fatores a nível fisiológico que podem modificar a absorção do cobre. A produção eficiente de ácido clorídrico facilita a digestão no estômago e permite a disponibilidade de cobre no intestino delgado. Com um pH alcalino no intestino verifica-se a formação de complexos como o hidróxido de cobre e de sais de cobre com uma baixa constante de dissociação, havendo por isso uma menor biodisponibilidade de cobre para absorção (Schümann et al., 2002). A competição de vários metais, incluindo o cádmio, o ferro e o zinco, altera os níveis de absorção do cobre (Mason, 1979). Os polímeros de glucose aumentam o co-transporte de cobre e água para as células intestinais havendo por isso uma maior absorção do cobre. Porém, quando a glucose é substituída por frutose, verifica-se uma menor biodisponibilidade do cobre, resultando num inferior efeito metabólico. Grandes concentrações de aminoácidos e péptidos podem-se ligar ao cobre no lúmen intestinal e reduzir a sua absorção. Porém, estes ligandos podem reduzir a formação de hidróxido de cobre e por sua vez aumentar a absorção deste elemento. O aumento da absorção de cobre também se verifica na presença de ácidos orgânicos como citrato, lactato ou malato (Schümann et al., 2002).

No lúmen intestinal existem MTs de elevado peso molecular que se ligam ao cobre e que o libertam para a membrana plasmática das células absorptivas. As MTs são ricas em grupos tiol, que se ligam ao cobre, tendo como objetivo a proteção, transporte e homeostasia do cobre. Todavia, a constante competição de outros elementos vestigiais dificulta a ligação do cobre com este tipo de proteínas (Mason, 1979).

O cobre absorvido é transportado do intestino para o fígado através de um transporte ativo estabelecido por ATPases do tipo P. O cobre move-se através dos capilares para a circulação portal onde se liga, maioritariamente, à albumina e à transcuprina (Figura 2).

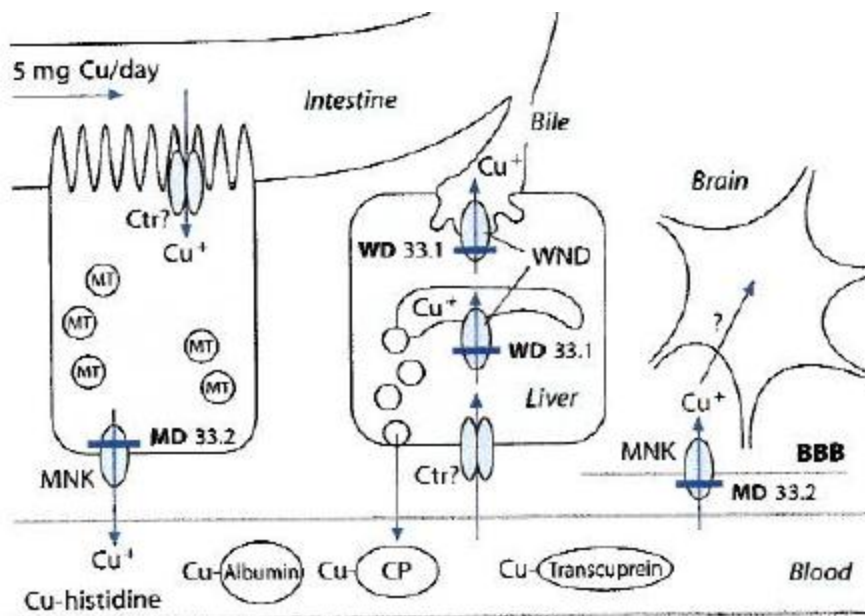


Figura 2. Metabolismo do cobre (Baerlocher, 2003)

A maior parte do cobre chega rapidamente aos hepatócitos tornando o fígado um dos órgãos que mais armazena este elemento (Figura 3). Uma pequena quantidade do metal pode ligar-se a péptidos e a aminoácidos, especialmente à histidina (WHO, 2004). No fígado o cobre é incorporado na proteína transportadora ceruloplasmina através da ATPase do tipo P. Este é o principal transportador do cobre na circulação sistémica, contendo cerca de 75% do cobre plasmático, contribuindo também para a excreção biliar deste elemento.

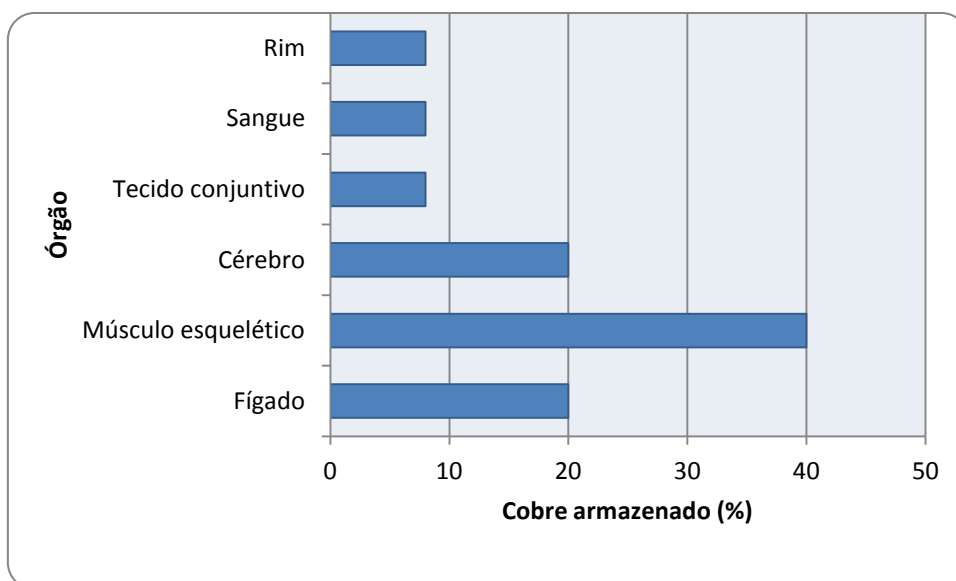


Figura 3. Locais de armazenamento de cobre (WHO, 2004).

O cobre é excretado do corpo humano através da bÍlis, do cabelo, das fezes, do suor e da urina (Tabela 3). Porém, a maior via excretória deste metal aparenta ser a bÍlis. Após o cobre ser libertado na bÍlis para o intestino, há uma pequena reabsorção do cobre, e o restante é eliminado pelas fezes (WHO, 2004). A baixa taxa de excreção de cobre pela urina (menos de 3%) justifica-se pelas baixas quantidades de cobre livre no plasma sanguíneo, sendo que o complexo de cobre de baixo peso molecular que deve ser filtrado ao nível renal é reabsorvido (Linder e Hazegh-Azam, 1996; Pedrosa e Cozzolino, 1999). Verifica-se uma elevada concentração de cobre no cabelo e unhas, todavia as excreções diárias associadas não são relevantes. A bÍlis, de entre os fluidos corporais, tem claramente a maior concentração de cobre que não é reabsorvida (Linder e Hazegh-Azam, 1996).

Tabela 3. Concentração de cobre nos fluidos e tecidos corporais em indivíduos adultos [Adaptado de Linder e Hazegh-Azam (1996)].

Fluido ou tecido	Concentração de cobre (µg/g)	Excreção diária (µg)
Saliva	0,22	330-450
BÍlis	4,0	2500
Urina	0,02-0,05	30-75
Cabelo/Unhas	20/8-20	-

Quando a excreção biliar não funciona regularmente ocorre acumulação de cobre, podendo originar toxicidade hepática, desencadeando cirrose hepática ou a doença de Wilson (Pedrosa e Cozzolino, 1999).

3.2. Ferro

Cerca de 1 a 2 mg de ferro são absorvidos por dia a nível intestinal, pelo epitélio do duodeno, que apresenta estruturas vilosas que aumentam a superfície de absorção (Grotto, 2008). A absorção do ferro é feita em 3 etapas: a internalização, o processamento e a exportação. A internalização consiste no transporte do ferro do lúmen intestinal para dentro da célula através da membrana do enterócito. O processamento é a movimentação do ferro dentro da célula. A exportação é a saída do ferro para a corrente sanguínea.

Na membrana apical do enterócito encontram-se o transportador de metal divalente (DMT1), a citocromo b redutase duodenal (Dcytb) e a proteína transportadora do heme (HCP1) (Figura 4), os quais estão associados à absorção do ferro (Carvalho2006; Danovan, 2006).

O ferro utilizado pelo organismo é obtido através da dieta alimentar e da reciclagem de hemácias senescentes. A maior parte do ferro presente no organismo está associada à molécula de hemoglobina das hemácias, sendo através da degradação de hemácias envelhecidas, por meio de macrófagos, que se pode obter o ferro. Os macrófagos reconhecem alterações bioquímicas na superfície da hemácia, eliminando essas células. Após a interação de recetores específicos nos macrófagos com as hemácias, inicia-se o processo de fagocitose, havendo englobamento seguido da degradação dos componentes da hemácia. Ao entrar no macrófago, o grupo heme, ou seja, o grupo que contem o ferro da hemoglobina, é catabolizado por um complexo enzimático ligado à membrana do retículo endoplasmático incluindo a NADPH-citocromo c redutase, a heme oxigenase (HO1) e a biliverdina redutase, dando origem aos produtos bilirrubina, CO e ferro. O Fe^{2+} pode ser armazenado no próprio macrófago na forma de ferritina, ou exportado da célula (Grotto, 2008).

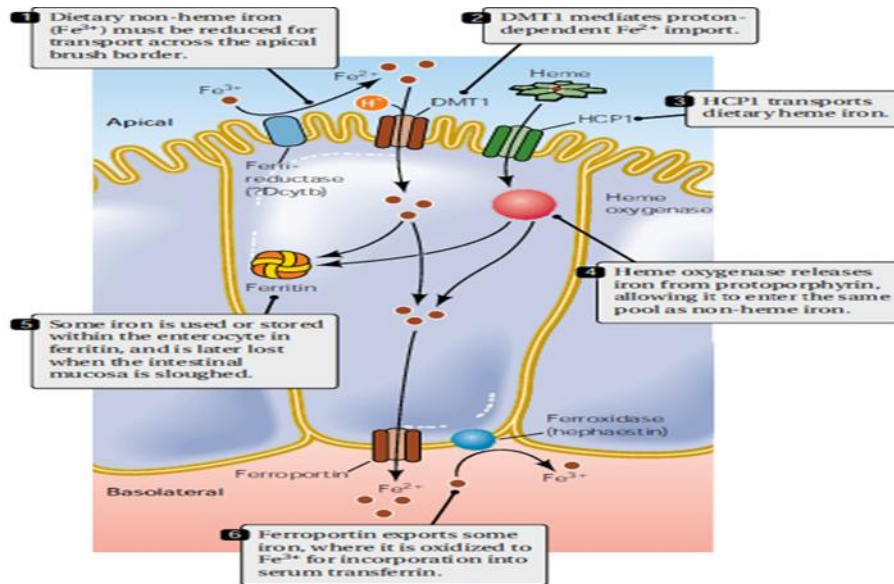


Figura 4. Metabolismo do ferro (Danovan,2006).

Na dieta alimentar verifica-se a existência de dois tipos de ferro: ferro heme e ferro não-heme.

A obtenção de ferro da dieta na forma heme é proveniente da quebra da hemoglobina e mioglobina oriunda de fontes animais (carnes vermelhas), sendo absorvido rapidamente pelos enterócitos. A absorção do ferro heme ocorre de forma eficiente, pois o elemento permanece protegido dentro do complexo protoporfirina e não interage com fatores estimuladores e inibidores da sua absorção (Hurrels, 2010; Machado 2010). A internalização do ferro heme da dieta é feita através da HCP1. O heme liga-se à proteína HCP1 formando o complexo heme-HCP, sendo internalizado por endocitose. No interior da vesícula endossomal, o complexo sofre a ação da HO, libertando o Fe^{2+} da protoporfirina, fazendo este metal parte do mesmo *pool* do ferro não-heme (Andrews, 2002; Grotto, 2008; Danovan,2006; Krishnamurth et al., 2007).

Relativamente ao ferro não-heme, fornecido na alimentação por vegetais e cereais, este apresenta um potencial de absorção determinado pelas reservas corporais e pela ingestão, e está presente em maiores quantidades relativamente à forma heme. O ferro não-heme é muito menos absorvido do que o ferro heme, dado que a absorção do ferro não-heme é significativamente influenciada por componentes de diferentes alimentos, que podem estimular ou inibir a absorção do ferro, isto é, podem alterar a sua biodisponibilidade (Hurrels, 2010). Os inibidores da absorção de ferro mais relevantes são os polifenóis de origem vegetal (taninos), cálcio e fitatos. Os taninos, devido a formarem um complexo ferro-fenólico no lúmen do trato gastrointestinal, diminuem a biodisponibilidade do ferro. Estes compostos são encontrados principalmente no chá

preto, café e em alguns refrigerantes. O cálcio em grandes quantidades atua como inibidor devido à competição com o ferro na formação de complexos insolúveis, estando presente no leite e derivados. Os fitatos inibem a absorção do ferro não-heme, estando presentes em cereais.

No que diz respeito a estimuladores da absorção de ferro podem ser considerados as carnes e peixes, e alimentos ricos em vitamina C. As carnes (aves, vaca) e peixes, devido ao seu perfil de aminoácidos, são capazes de reduzir a acidez no intestino, e por sua vez facilitar a absorção do ferro não-heme. Os alimentos ricos em vitamina C levam à mudança do estado de oxidação do ferro, de ião férrico para o ião ferroso, podendo então ser captado pelos enterócitos. Além disso, a vitamina C também pode influenciar no transporte e no armazenamento de ferro no organismo (Hurrels, 2010; Pedrozo e Lima, 2001).

A maior parte do ferro não-heme, ou inorgânico, está presente na forma de Fe^{3+} . No entanto, só é possível a absorção do ferro na forma de Fe^{2+} , tendo este que ser reduzido à forma ferrosa, num processo mediado pela Dcytb. A internalização do Fe^{2+} para dentro da célula é efetuada pela proteína DMT1 (Figura 5). Este transportador, diferentemente do HCP1 que internaliza o ferro heme, não é específico. Então, outros metais divalentes (cádmio, zinco, cobre, entre outros) podem competir com o ferro por este transportador, diminuindo a sua absorção (Danovan, 2006; Grotto, 2008; Machado, 2010).

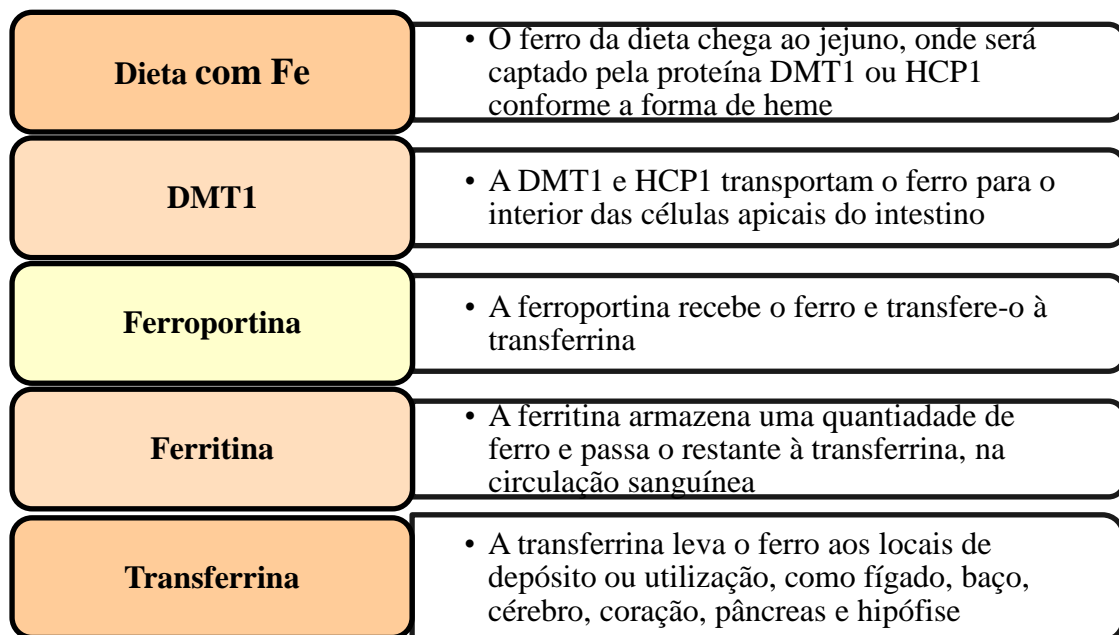


Figura 5. Metabolismo do ferro não-heme (Adaptado de Grotto, 2008).

O ferro heme e não-heme absorvido passa então a fazer parte do *pool* lábil de ferro e entra na via comum de exportação. O ferro do *pool* lábil pode seguir dois caminhos distintos. Pode ser armazenado na forma de ferritina ou transportado até à membrana basolateral do enterócito, onde é exportado para fora da célula através da ferroportina (FPT) e ligado à transferrina (Tf), para então poder ser transportado para as outras células do corpo. Como a transferrina sérica tem grande afinidade pelo ferro na forma férrica, o Fe^{2+} exportado pela FPT deve ser oxidado a Fe^{3+} . A hefaestina oxidase é a enzima responsável por essa conversão. Mutações que inativam a FPT ou a hefaestina levam ao prejuízo na absorção e acumulação de ferro no enterócito e nos macrófagos.

Na Figura 6 é ilustrado um esquema que resume as etapas principais no que diz respeito à absorção do ferro (Danovan, 2006; Grotto, 2008).

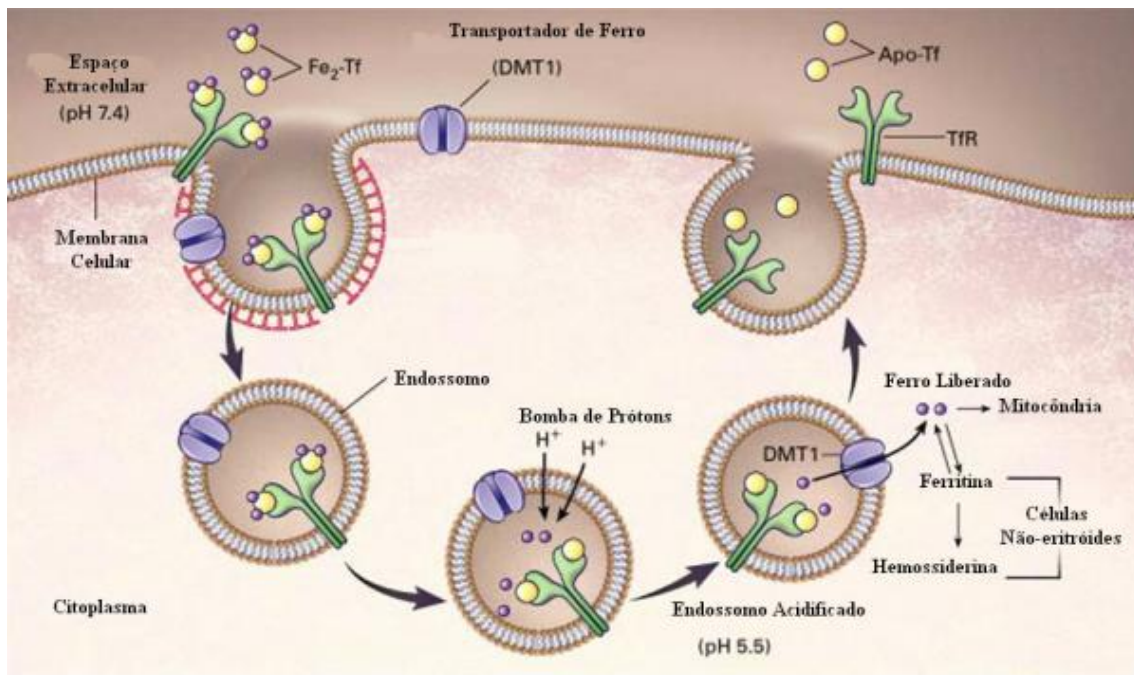


Figura 6. Transporte do ferro através da transferrina (Andrews, 1999).

A transferrina, proteína sintetizada no fígado, mais especificamente nos hepatócitos e macrófagos, é responsável pelo transporte do ferro no plasma e nos líquidos extracelulares, com o objetivo de ser distribuído para os locais de armazenamento. O ferro livre possui atividade oxido-redutora e promove a formação de

radicais livres com grande potencial lesivo para os tecidos. A transferrina mantém o ferro numa forma solúvel e não tóxica, evitando a formação dos radicais livres (Grotto, 2008).

A transferrina promove a entrada do ferro no interior das células. Ao chegar na célula alvo, o ferro é internalizado pela ligação do complexo ferro-transferrina a um recetor específico presente na superfície da maioria das células denominado recetor de transferrina (TFR). O que determina a afinidade da transferrina para o seu recetor é a proteína da hemocromatose humana (HFE), que se encontra na membrana plasmática dos eritroblastos. Com a interação proteína-recetor, favorecida por um pH extracelular de 7,4, tem-se o início da internalização do ferro pela célula, mecanismo que ocorre por endocitose. O complexo formado pela transferrina, seu recetor e HFE é internalizado e, dentro do endossoma, tem-se a redução do pH, facilitando a libertação do ferro da transferrina, a qual permanece ligada ao seu recetor e ao HFE. O complexo apotransferrina (apo pois está sem o ferro), recetor de transferrina e HFE volta para a superfície celular, onde a apotransferrina é libertada do recetor (Andrews, 1999).

O ferro é armazenado como ferritina e hemossiderina, com altas concentrações no fígado, no baço e na medula óssea. A importância do armazenamento do ferro é o de promover uma reserva interna e proteger o organismo dos efeitos tóxicos do ferro livre. A ferritina garante uma reserva solúvel e difusa, constituindo um armazenamento mais prontamente disponível, e a hemossiderina apresenta maior teor de ferro, porém na forma de agregados insolúveis de baixa biodisponibilidade (Machado, 2010).

O ferro é aproveitado ao máximo pelo organismo. Apenas pequenas quantidades são excretadas nas condições fisiológicas: 0,5 a 1,5 mg/dia no homem e o dobro no sexo feminino. A eliminação representa 0,01% da quantidade absorvida. O excedente de ferro ingerido é eliminado pelas fezes, representando o ferro de origem alimentar não absorvido. Também a urina, o suor, unhas e cabelos eliminam ferro, porém em reduzidas quantidades. (Pedrozo e Lima, 2001).

3.3. Zinco

Os mecanismos primários para manter a homeostase do zinco baseiam-se em alterações na absorção e excreção do zinco pelo trato gastrointestinal (King et al., 2000). A quantidade de zinco numa refeição já interfere percentualmente na absorção do zinco. Nem toda a quantidade de zinco fornecida pela alimentação é utilizada pelo organismo, pois a sua biodisponibilidade pode ser afetada pelo processo de absorção intestinal ou já na circulação sanguínea.

A absorção do zinco pode ser específica, efetuada por transportadores, ou não específica, por difusão. A eficiente absorção de zinco ocorre devido ao aumento do número de transferências de zinco pelo transportador (ZnT) através da membrana da mucosa intestinal. Os transportadores já caracterizados são ZnT-1, ZnT-2, ZnT-3 e ZnT-4. As ZnT-1 localizam-se na membrana basolateral de enterócitos e células tubulares renais e são reguladas pela quantidade de zinco ingerido. As ZnT-2 estão envolvidas na captação do zinco no intestino, rins e testículos. Já a ZnT-3 está presente nas vesículas neuronais e testículos e a ZnT-4 apresenta localização neuronal e glândulas mamárias (Mafra, 2005). A absorção de Zn por difusão é, em média, 10 a 40% da ingestão oral. Posteriormente, o zinco forma um complexo com um ligando endógeno ou exógeno, como a histidina, ácido cítrico e ácido picolínico. Este passa a corrente sanguínea por transporte ativo e combina-se com a albumina e aminoácidos em cerca de 55% e com macroglobulinas em 40% (Cruz, 2011).

O zinco está presente em todos os tecidos e fluidos corporais, estimando-se que existam sensivelmente 2-4 g de zinco no organismo humano. A maior parte do zinco encontra-se no cérebro, músculos, ossos, rins e fígado, com as concentrações mais elevadas na próstata (Tabela 4). O sémen é particularmente rico em zinco, que é um fator chave na função adequada da glândula da próstata e no crescimento dos órgãos reprodutores (Walravens e Denver, 1979).

Tabela 4. Concentração de zinco em tecidos e fluidos humanos (Walravens e Denver, 1979).

Tecido ou fluido	Concentração de Zn ($\mu\text{g/g}$ de <i>peso húmido</i>)
Adrenal	6
Sangue	7
Osso	66
Cérebro	13
Trato gastrointestinal	21
Cabelo	175
Coração	27
Rim	37
Fígado	38
Nódulos linfáticos	14
Músculo	48
Ovário	12
Plasma	0,7
Próstata	87
Pele	6
Baço	19
Esperma	125
Urina	0,3

O zinco é transportado para o fígado através da proteína transportadora albumina. A distribuição para os demais tecidos dá-se através do plasma, que concentra 10-20% do zinco total do organismo (Cruz, 2011). Cerca de 57% do zinco em circulação está ligado à albumina, 40% à alfa 2-macroglobulina e uma pequena fração (2-3%) a aminoácidos livres (cisteína e histidina) ou a pequenos péptidos. O zinco ligado aos dois últimos permite o seu transporte para as células e libertação nos tecidos. A fração ligada aos aminoácidos determina a quantidade a ser filtrada pelos rins. Uma vez que a quantidade total de zinco nos tecidos é maior que a total presente no plasma, variações relativamente pequenas das concentrações de zinco nos tecidos podem afetar drasticamente o zinco plasmático (Cruz, 2011).

Os níveis plasmáticos de zinco são homeostaticamente regulados e podem ser afetados pelo ciclo circadiano, stress, infeção, jejum prolongado e níveis séricos das

proteínas plasmáticas. O zinco sérico, portanto, não é um indicador muito sensível para a deficiência marginal de zinco, mas é utilizado como indicador em estudos epidemiológicos e deteta a deficiência grave do elemento (Wood, 2000).

A distribuição de zinco nos tecidos e *pools* extracelulares parece ser sensível a variações hormonais. O zinco, indiretamente, aumenta a testosterona no sangue, funciona como uma coenzima no metabolismo das hormonas masculinas pela sua formação através da hormona luteinizante, que estimula as células de Leydig. No cérebro, o zinco é armazenado em vesículas sinápticas determinadas pelos neurónios glutamatérgicos e pode modular a “excitabilidade cerebral.” Desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica e, concretamente, na aprendizagem. Pode também atuar como uma neurotoxina, sugerindo que a homeostase de zinco adequada exerce um papel fundamental no funcionamento normal do cérebro e do sistema nervoso central (Pedrosa e Cozzolino, 1998; WHO, 1996a).

Um grande número de vias está disponível para a excreção do zinco, sendo a mais importante a via intestinal, seguida das vias renal e cutânea. As perdas de zinco através das fezes em adultos consumindo 15 mg na dieta alimentar são aproximadamente de 10 mg/dia. Por sua vez, as perdas de zinco através da urina situam-se entre 0,3 a 0,5 mg/dia, principalmente como aminoácidos ou porfirinas ligados ao zinco (Walravens e Denver, 1979).

O controlo homeostático do metabolismo do zinco envolve o equilíbrio entre a absorção do zinco alimentar e o das secreções endógenas através duma regulação adaptativa programada pelo fornecimento de zinco alimentar. O intestino é o órgão alvo da manutenção deste equilíbrio através de alterações na absorção e excreção fecal. Em situações extremas, há um aumento da secreção de zinco no sentido de promover a sua perda ou diminuição da sua excreção para garantir a sua preservação. Quando o estado nutricional do zinco é baixo, a excreção urinária deste elemento diminui e não normaliza enquanto a *pool* corporal não se restabelecer. A redistribuição celular e tecidual do zinco também contribui para o seu equilíbrio homeostático (Mafra, 2005).

A quantidade de zinco excretada pela urina está relacionada com o volume urinário e com a excreção de creatinina. O catabolismo muscular para além de aumentar as perdas fecais de zinco, também aumenta as urinárias de modo significativo. Outras vias pelas quais o zinco é excretado são as resultantes da renovação dos tecidos tegumentares, pele, cabelo e unhas. Diariamente, estima-se que cerca de 0,5 mg de

zinco sejam perdidos pela descamação cutânea, crescimento do cabelo e transpiração (King et al., 2000).

IV. Distúrbios do metabolismo

4.1. Cobre

Existem desordens genéticas que afetam a metabolização do cobre, sendo elas a doença de Menkes (DM) e a doença de Wilson (DW) (WHO, 2004).

Resumidamente, a DM é o resultado de deficiência de cobre, enquanto que a DW é o resultado de excesso de cobre (Linder e Hazegh-Azam, 1996). Estas duas doenças, com sintomas clínicos distintos, resultam de alterações similares ao nível do transporte anormal das bombas de cobre, as Cu-ATPases (Tabela 5) (Harris e Gitlin, 1996).

Tabela 5. Doenças genéticas associadas a alterações do metabolismo do cobre (Harris e Gitlin, 1996; Kaler, 1998).

	Doença de Menkes	Doença de Wilson
Genética	Recessivo Ligado ao cromossoma X 1 em cada 200 000	Autossômico recessivo Cromossoma 13 1 em cada 30 000
Clínica	Início depois do nascimento Degeneração da massa cinzenta Alterações do cabelo Hipotermia, Hipopigmentação Morte precoce (< 3 anos)	Início na adolescência Sintomas dos gânglios basais Doença hepática Anéis de Kayser-Fleischer Distúrbios psiquiátricos
Laboratório	Diminuição do Cu sérico Diminuição da ceruloplasmina sérica Diminuição de Cu no fígado	Diminuição do Cu sérico Diminuição da ceruloplasmina sérica Aumento de Cu no fígado
Defeito	Transporte gastrointestinal de Cu	Excreção biliar de Cu
Tratamento	Sem tratamento efetivo	Quelantes são bastante eficazes

iv.i.i. Doença de Menkes

A DM, também conhecida como a síndrome do cabelo enroscado, síndrome do cabelo duro ou tricopoliodistrofia, é uma doença multisistémica, neurodegenerativa, de origem recessiva relativo ao cromossoma X. A DM é devida a uma desordem no

transporte de cobre que é fatal em crianças do sexo masculino, com uma incidência estimada entre 1:40.000 e 1:350.000 de crianças masculinas nascidas vivas (Dozza et al., 2009). Os indivíduos com esta doença absorvem cobre a partir do intestino delgado. Porém, este elemento não tem a capacidade de ser bombeado das células intestinais para a corrente sanguínea com o objetivo de ser transportado até ao fígado e consequentemente até ao resto do corpo (Kaler, 1998).

No metabolismo e transporte do cobre intracelular é essencial uma enzima transportadora, ATPase do tipo P, que é codificada pelo gene ATP7A localizado no braço longo do cromossoma X (Xq13.3). Quando este sofre uma mutação compromete a metabolização e o transporte do cobre, havendo má distribuição do cobre, com concentrações altas nos intestinos e músculos e concentrações baixas no fígado, encéfalo e plasma. A diminuição, ou até a ausência, da atividade funcional desta enzima transportadora origina acumulação de cobre no citosol das células, que por sua vez interfere com as funções das enzimas dependentes do cobre (Tabela 6) (Baerlocher, 2003; Dozza et al., 2009).

Tabela 6. Funções das enzimas dependentes do cobre no contexto da doença de Menkes (Dozza et al., 2009).

Enzima	Função	Consequência da deficiência
Superóxido dismutase	Desintoxicação dos radicais livres	Crises convulsivas/espasticidade Degeneração da mielina
Tirosinase	Produção de melanina	Hipopigmentação
Lisil-oxidase	Formação de tecido conjuntivo	Alterações no tecido conjuntivo (vascular, pele e ossos)
Citocromo c oxidase	Respiração mitocondrial	Hipotermia Fraqueza muscular Ataxia
Dopamina-β-hidroxilase	Produção de catecolaminas	Desequilíbrios hipotalâmicos (hipotensão, hipotiróidismo, sonolência, desidratação)
Ceruloplasmina	Transporte de cobre e ferro	Diminuição dos níveis séricos de cobre Deficiência de ferro

Mais de 150 variantes de DM foram identificadas (Baerlocher, 2003). Porém, alguns autores consideram duas variantes as mais frequentes, a forma clássica e a forma leve. A forma clássica caracteriza-se por alterações neurológicas graves e com prognóstico fatal por volta dos 3 anos de vida. No que diz respeito à forma leve, os sintomas neurológicos são mais leves e conseqüentemente a duração de vida é superior (Dozza, 2009).

A maior parte das crianças que possuem a DM não apresenta sintomas durante os primeiros meses de vida. As crianças passam a apresentar atraso no desenvolvimento psicomotor e no crescimento, posteriormente à fase assintomática. As manifestações primárias da DM incluem alterações no cabelo, pigmentação e elasticidade da pele (Dozza et al., 2009).

No nascimento o cabelo aparenta ser normal, mas após os primeiros meses de vida o cabelo e as sobrancelhas tornam-se progressivamente de tonalidade mais clara, ou seja, apresenta hipopigmentação. O cabelo torna-se frágil e quebradiço, resultando num aspeto de alopecia generalizada. Isto acontece devido à deficiência de tirosinase, resultando na ausência de síntese de melanina. O cabelo fica com um aspeto de “palha de aço”, frágil e estranho devido à deficiência de uma cuproenzima desconhecida mas necessária para a ligação da queratina (Kaler, 1998). Foram descritas várias alterações capilares, sendo as mais frequentes a tricurxe nodosa (fratura do folículo capilar a intervalos regulares) e o *pili torti* (torção anormal do folículo sobre o seu próprio eixo) (Figura 7) (Dozza et al., 2009; Whiting, 1987).

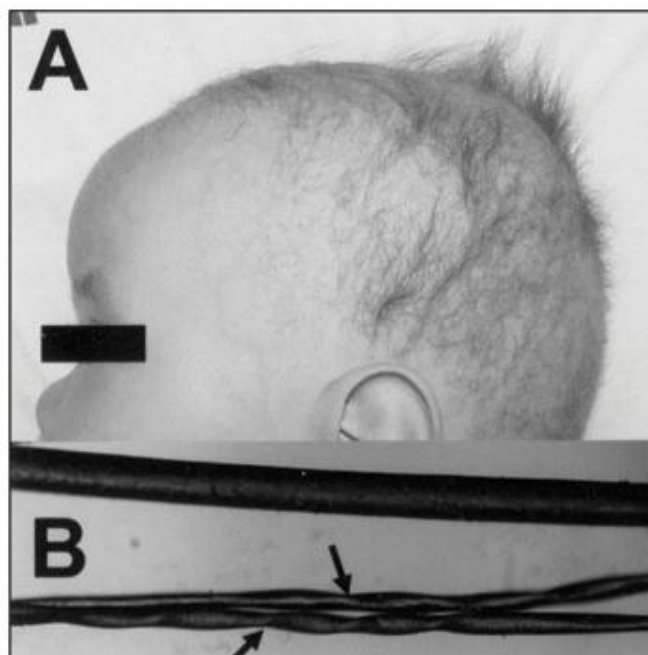


Figura 7. Evidência da doença de Menkes (Agertt et al., 2007).

A) Características faciais típicas de pacientes com DM.

B) O exame microscópico ao cabelo mostrou torção anormal dos fios de cabelo ao longo de seu próprio eixo (seta: *pili torti*), quando comparado a fios de cabelo normais.

A hipopigmentação cutânea pode ser generalizada ou localizada nas pregas cutâneas. As crianças portadoras de DM tendem a apresentar maior elasticidade da pele, mais proeminente na região cervical posterior, pernas, pregas cutâneas e sobrancelhas.

O quadro neurodegenerativo começa com cerca de 2 meses de vida, como resultado de gliose e desmielinização encefálica (Dozza et al., 2009). Os pacientes portadores de DM tipicamente apresentam ataxia, atrasos no desenvolvimento cognitivo e motor, crises epiléticas, hematomas, hipertonia de membros, hipotermia, subdurais espontâneos e hipotonia axial (Dozza et al., 2009). As alterações do tecido conjuntivo consistem em alterações vasculares, anormalidades esqueléticas, fraturas congênitas e hérnias inguinais bilaterais. As artérias cerebelares e carótidas apresentam-se tortuosas devido ao comprometimento das lâminas elásticas internas destas e, conseqüentemente, poderá verificar-se um aumento no risco de hemorragias intracranianas.

As modificações urogenitais associadas à DM incluem criptorquidia, hidroureter, hidronefrose e divertículo de bexiga (Bankier, 1995).

As manifestações oculares incluem ptose palpebral, inatensão visual, palidez de disco ótico, diminuição dos reflexos fotomotores e hipoplasia e hipopigmentação da íris.

Existem outras malformações congénitas, como a micrognatia, palato arqueado alto, fechamento prematuro das suturas lambdóides e *pectus excavatum* (Dozza et al., 2009).

O diagnóstico de DM é efetuado através de resultados clínicos associados à determinação da concentração plasmática de cobre e ceruloplasmina. A análise deve ser efetuada após a terceira semana de vida, porque até esta idade as crianças normais podem apresentar baixos valores, podendo em alguns casos se estender até aos 6 meses. Outro diagnóstico é o exame de fio de cabelo através de microscopia eletrónica (Figura 7B) (Dozza et al., 2009).

As opções de tratamento são ainda limitadas, uma vez que a barreira hematoencefálica atua como um obstáculo à passagem do cobre na ausência da sua proteína transportadora e devido ao fato do cobre ser fracamente absorvido pelo trato gastrointestinal (Bankier, 1995; Dozza et al., 2009). Porém, quando diagnosticada precocemente, o tratamento consiste em injeções diárias de cobre e histidina ao nível intraperitoneal e intratectal para o sistema nervoso central. É expectável que a resposta ao tratamento esteja associada ao carácter precoce do tratamento e ao genótipo da ATP7A, sendo que os melhores resultados ocorrem apenas em pacientes que apresentam mutações que possibilitam um transporte residual de cobre. Estima-se que esta atividade residual seja suficiente para garantir a passagem do cobre através da barreira hematoencefálica. Alguns dos problemas neurológicos podem ser evitados e a sobrevivência pode ser prolongada. Todavia, os doentes com DM mantêm anormalidades ósseas, distúrbios do tecido conjuntivo e apresentam atraso mental ligeiro a grave. Mesmo com um diagnóstico precoce e com tratamento superior a 3 anos de terapia de reposição de cobre, a DM é, normalmente, fatal. Embora alguns indivíduos afetados tenham sobrevivido até à adolescência e até ao início dos seus 20 anos, a maioria morre antes dos 10 anos de idade (Dozza et al., 2009; Kaler, 1998, Kodama, 2011).

iv.i.ii. Doença de Wilson

A DW, também designada por degeneração hepatolenticular, é uma doença autossomal hereditária recessiva, isto é, existe 25% de probabilidade de o filho nascer com a DW se os progenitores forem homocigóticos. A prevalência da DW é de aproximadamente 1:300000 nados vivos. O período de maior incidência da doença está compreendido entre os 8 e os 20 anos de idade, sendo mais raro antes dos 3 e após os 40 anos (Hortênsio et al., 2001).

A DW origina-se a partir de uma mutação no gene ATP7B, que está localizado no braço longo do cromossoma 13, na região 13q14. Uma baixa incorporação de cobre na ceruloplasmina e um defeito na excreção biliar de cobre são induzidos por mutações que prejudicam a função das ATPases cúpricas. Estas mutações produzem toxicidade devido ao excesso da acumulação de cobre predominantemente no fígado, seguido do cérebro (Pedroso e Lima, 2001).

Tabela 7. Principais manifestações clínicas da doença de Wilson (adaptado de Pedrozo e Lima, 2001)

Alterações	Sintomas
Hepáticas	Cirrose, hepatite crónica, disfunção hepática fulminante.
Neurológicas	Rigidez, tremor, ataxia, discinesia, disartria, convulsões.
Psiquiátricas	Distúrbios comportamentais, disfunção cognitiva, alterações afetivas, psicose.
Oftalmológicas	Anéis de <i>Kayser-Fleisher</i> , cataratas.
Hematológicas	Hemólise, coagulopatia.
Renais	Alterações tubulares renais, diminuição da filtração glomerular, litíase renal.
Cardiovasculares	Cardiomiopatia, arritmia, alterações da condução.
Músculo-esqueléticas	Osteomalácia, osteoporose.
Gastrointestinais	Litíase biliar, pancreatite, peritonite bacteriana espontânea.
Endócrinas	Amenorreia, aborto espontâneo, puberdade tardia e ginecomastia.
Dermatológicas	Hiperpigmentação.

As manifestações clínicas iniciais dos doentes com DW são decorrentes da acumulação de cobre nos diversos tecidos e relacionam-se em 40% dos casos com manifestações hepáticas, 40% dos casos com manifestações neurológicas e 20% dos casos com manifestações psiquiátricas. Outros sintomas mais raros podem ser referidos como distúrbios renais, oculares, musculo-esqueléticos ou endócrinos (Tabela 7) (Hortênsio et al., 2001; Pedroso e Lima, 2001; Silva et al., 2010).

Os sintomas hepáticos ocorrem geralmente antes dos 20 anos. O primeiro sintoma é o fígado aumentado e endurecido podendo-se apresentar como hepatite crónica, cirrose e mais raramente, hepatite aguda. Verifica-se a existência de outros sinais sendo estes bastante diversificados. Poderá verificar-se a presença de indisposição, anorexia, ascite, debilidade, alterações no peso, icterícia e aumento das transaminases. Na maioria das vezes a doença não é reconhecida até que apareçam manifestações neurológicas, podendo inclusivé ocorrer a morte antes das manifestações neurológicas (Hortênsio et al., 2001; Prado, 2004; Silva et al., 2010).

Os sintomas neurológicos tendem a aparecer após os 20 anos. As lesões ocorrem primariamente nos *gânglios da base e putamen*. Os sintomas da doença incluem tremores, sendo inicialmente discretos e localizados, marcha desequilibrada, contraturas (distonias), anormalidades da fala, dificuldade de deglutição, postura e face distónica, resposta ocular anormal, anormalidades psiquiátricas (depressão, psicoses e comportamento antissocial resultando em isolamento) resultando numa diminuição progressiva da capacidade intelectual (Hortênsio et al., 2001; Prado, 2004; Silva et al., 2010).

O diagnóstico de DW, desde que há suspeita do quadro clínico, é conseguido através da presença do anel corneal de *Kayser-Fleischer*, da diminuição dos níveis séricos de ceruloplasmina, do aumento dos níveis plasmáticos e da eliminação urinária do cobre e biópsia hepática (Tabela 8). Estes testes definem o diagnóstico tanto em pacientes com sintomas já presentes como em pacientes assintomáticos. Um diagnóstico precoce é fundamental para a recuperação do paciente e para se evitarem danos de maior gravidade, principalmente ao nível neurológico e hepático (Hortênsio et al., 2001; Silva et al., 2010).

Tabela 8. Testes diagnósticos da doença de Wilson (Silva et al., 2010).

> Ceruloplasmina sérica ocorre em 95% dos pacientes	< 20 mg/dL (n: 21 a 53 mg/dL)
> Cobre hepático (biópsia)	> 250 mcg/g de peso seco (nL: até 50 mcg/g)
> Cobre urinário	> 100 mcg/24 h (n: 15 a 20 mcg/24 h)
Cobre sérico	Valores abaixo do normal: Homens: 70 a 140 mg/dL Mulheres: 85 a 155 mg/dL
> Anéis de <i>Kaiser-Fleischer</i> (Córnea) Ocorrem em 90% dos indivíduos já com manifestações neurológicas	Exame oftalmológico (lâmpada de fenda)
Tomografia cerebral e ressonância Magnética	Atrofia principalmente dos gânglios da base e putâmen e também do córtex, cerebelo e substância cinzenta

Em 1995, Merrit afirma que o anel de *Kayser-Fleischer* é o teste diagnóstico mais importante sendo observado em 90% dos doentes com DW (Prado, 2004). Os anéis de *Kayser-Fleischer*, sendo geralmente bilaterais e simétricos, são alterações pigmentadas localizadas da membrana de *Descemet* na região perilímbica na córnea, de cor castanho-dourada, amarelo-dourada ou bronze devido à deposição de grumos granulares cobre (Figura 8). Frequentemente, podem ser vistos a olho nu. Porém, o exame com lâmpada de fenda é geralmente necessário para o diagnóstico definitivo (Moreira et al., 2001; Prado, 2004).

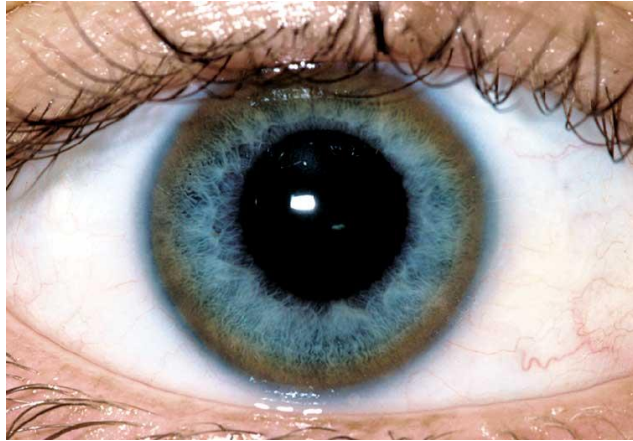


Figura 8. Anel de *Kayser-Fleischer* (The New England Journal of Medicine, 2013)

Com um tratamento adequado o progresso da DW pode ser interrompido, revertendo os sintomas, e a recuperação do paciente pode ser total, dependendo do momento em que o tratamento é iniciado. Ou seja, se for iniciado precocemente, a recuperação poderá ser total, mas se for tratado tardiamente a recuperação pode ser apenas parcial, podendo inclusive dar origem à morte (Prado, 2004; Silva et al., 2010).

O tratamento tem como objetivo principal remover o excesso de cobre acumulado nos tecidos e remover as quantidades excessivas já depositadas. Para isso será necessário uma medicação associada a uma dieta alimentar pobre em cobre, excluindo-se alimentos como cereais ricos em cobre, chocolate, cogumelos, feijão, fígado, frutos secos (como amendoins, caju, e nozes) e marisco, entre outros (Prado, 2004; Silva et al., 2010).

Hoje em dia existem três medicamentos usados para o tratamento da doença: a penicilamina, o trientina e o acetato de zinco (Figura 9).

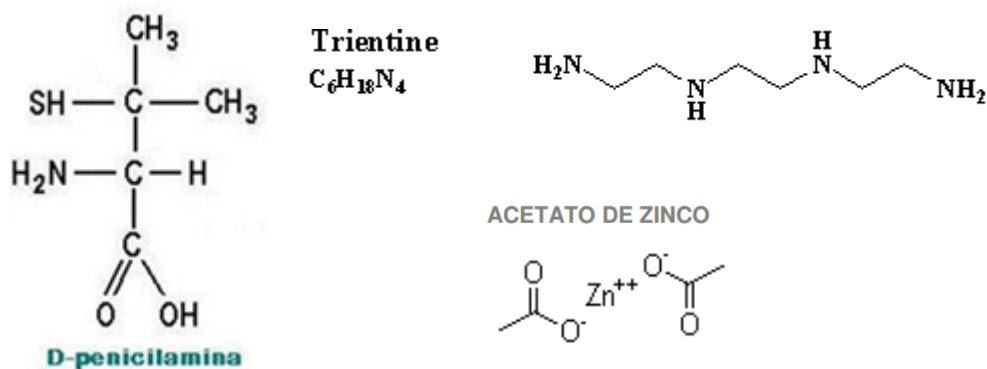


Figura 9. Estruturas moleculares da penicilamina, da trientina e do acetato de zinco

A penicilamina é a primeira opção usada para o tratamento da DW. A penicilamina funciona como um agente quelante administrado por via oral, removendo o cobre dos tecidos, resultando em cupriurese dramática, ou seja, um aumento significativo de excreção de cobre por via renal. Porém, é um medicamento com vários efeitos adversos nomeadamente, reações alérgicas (vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor estomacal, diminuição ou perda do paladar, fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, o que limita o seu uso.

A trientina é também um agente quelante de cobre que pode ser administrado como alternativa segura nos pacientes que desenvolveram graves efeitos colaterais com a penicilamina, prevenindo a deterioração clínica observada em pacientes que descontinuaram o tratamento com penicilamina.

O acetato de zinco é a nova terapia de combate para a DW. Para além de ser usado no tratamento, também é usado para a manutenção, sendo o tratamento alternativo para pacientes que desenvolveram intolerância aos agentes quelantes (penicilamina e trientina). O acetato de zinco aumenta os níveis de MT, uma proteína intestinal com alta afinidade para o cobre. Assim, a absorção do cobre é reduzida e este é eliminado no *turnover* celular normal. Além disto, o zinco induz a MT nos hepatócitos, produzindo complexos não tóxicos no fígado e reduzindo os efeitos nocivos do cobre livre (Prado, 2004; Silva et al., 2010).

Por fim, o tratamento definitivo para a doença pode ser o transplante hepático. Foram descritos casos de pacientes com DW, com graves alterações neurológicas e hepáticas, que não respondiam ao tratamento com agentes quelantes de cobre, e nos quais, após transplante do fígado, houve regressão total do quadro neurológico. É uma opção terapêutica interessante, dado que corrige o erro do metabolismo, acabando definitivamente com a necessidade do tratamento médico contínuo (Moreira et al., 2001; Silva et al., 2010).

4.2. Ferro

iv.ii.i. Hemocromatose hereditária

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva, que altera o funcionamento normal do metabolismo do ferro, devido ao aumento da absorção intestinal de ferro, associada, na maioria das vezes, à mutação do gene HFE. Em consequência da mutação do gene HFE, verifica-se uma acumulação progressiva do ferro nos vários órgãos e tecidos, comprometendo o comportamento funcional de órgãos como coração (cardiomiopatia, arritmias cardíacas), pâncreas (diabetes mellitus tipo II), fígado (fibrose, cirrose hepática), glândulas pituitárias (hipogonadismo) e pele (escurecimento da pele) (Lyon, 2001).

O quadro clínico da HH é bastante variável, insidioso e dependente da bioacumulação de ferro, que ocorre lenta e progressivamente por várias décadas. A maioria dos doentes apresenta sintomas a partir dos 50 anos. Os homens manifestam sintomas mais evidentes e mais cedo do que as mulheres, visto que a amamentação e as perdas sanguíneas fisiológicas que ocorrem no período menstrual conduzem a perdas de ferro e menor acumulação deste metal. Em homozigotia, está presente em 0,44% na população branca, 0,027% nos hispânicos, e 0,014% nos negros. No entanto, o genótipo homozigótico ocorre em 85 a 100% dos pacientes caucasianos com HH e em 60% dos mediterrâneos, enquanto o caráter heterozigótico é responsável por 3 – 5% dos casos em caucasianos. Pode-se afirmar que fatores como género, etnia, idade e dieta influenciam a manifestação fenotípica da HH (Lyon, 2001; Domingos, 2006).

A patologia desta doença pode ser originada por três mutações no gene HFE localizado no cromossoma 6 (6p21,3). A principal mutação identificada é a substituição da tirosina por cisteína no aminoácido 282 (C282Y) As restantes são a substituição de histidina por aspartato no aminoácido 63 (H63D) e a substituição de serina por cisteína no aminoácido 65 (S65C), sendo menos frequentes. Na presença da mutação de HFE verifica-se um aumento da absorção de ferro e da sua acumulação, devido ao aumento da saturação da transferrina e da ferritina. (Pinho, 2008). A prevalência das mutações do gene HFE difere conforme os grupos étnicos e há discordância entre a frequência dos genótipos e a apresentação clínica da HH. Grande parte dos estudos realizados nas

diversas populações mundiais aponta a C282Y como a principal mutação responsável pela HH (Lyon, 2001).

Os sintomas inespecíficos que pode levar à suspeita de HH são a letargia e fadiga (70 a 80%), artralgia/artrite (40 a 50%), sendo dos sintomas mais comuns da HH, dor abdominal (20 a 60%) e emagrecimento ou apatia (10 a 50%).

Os sinais clínicos mais frequentes para o diagnóstico são cirrose hepática e hepatomegalia, sendo o fígado o principal órgão alvo da acumulação de ferro (50 a 90%); hiperpigmentação da pele por deposição de melanina, podendo ser acinzentado com depósitos de ferro, sendo mais encontradas na face, pescoço, superfície extensora do antebraço, dorso das mãos, pernas e região genital (30 a 80%); hipogonadismo devido a hipofunção hipofisiária ou atrofia testicular que se manifesta por diminuição da libido ou impotência sexual (20 a 50%); cardiomiopatia e/ou arritmia, sendo uma manifestação clínica por norma tardia (15%); diabetes mellitus insulino-dependente que resulta de depósitos de ferro a nível pancreático que causam lesão das células β (Allen et al., 2008; Cançado e Chiattonne, 2010; Pinho, 2008).

O diagnóstico da HH compreende a avaliação e a confirmação laboratorial da sobrecarga de ferro e a pesquisa das mutações do gene HFE. A primeira manifestação é o aumento da saturação da transferrina (ST), que representa o excesso de ferro. Quando o ferro se acumula no tecido, a concentração de ferritina aumenta de modo linear com os *stocks* corporais de ferro (Figura 10) (Cançado e Chiattonne, 2010).

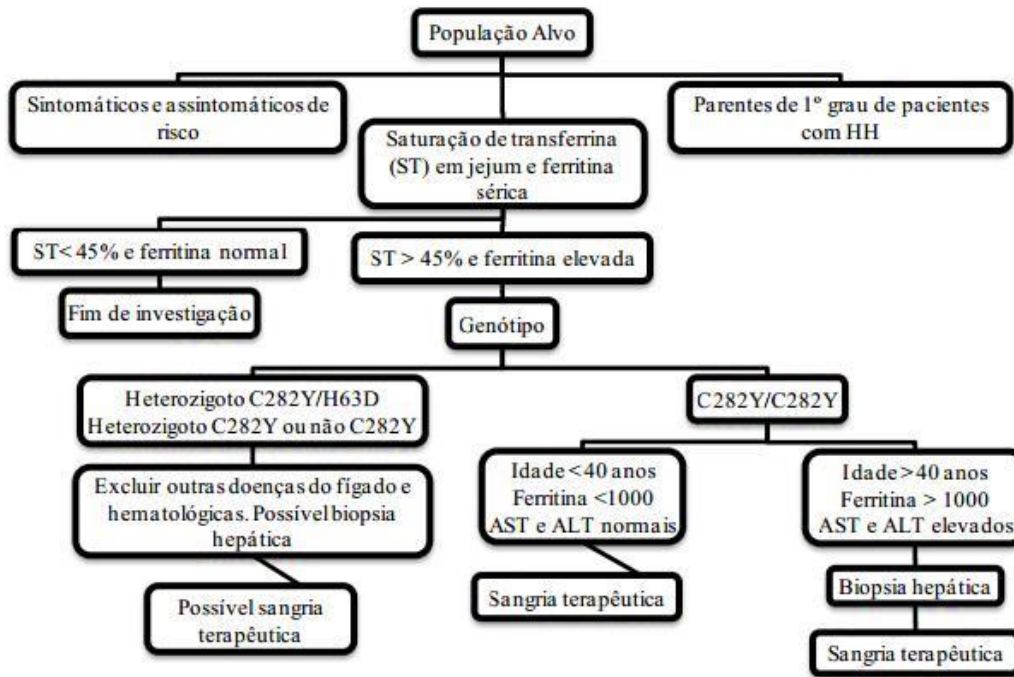


Figura 10. Orientações de diagnóstico da hemocromatose hereditária (Adaptado de Tavill , 2001).

Dosagens de ST com valores acima de 45% para ambos os gêneros, e da ferritina sérica (FS) acima de 200 ng/ml nas mulheres e 300 ng/ml nos homens, e a presença em homozigose da mutação C282Y e, em alguns casos, C282Y/ H63D, confirmam o diagnóstico.

A ST persistentemente elevada é o parâmetro laboratorial mais importante e precoce para o diagnóstico da HH, e, usualmente, ela ocorre antes do aparecimento de sintomas e/ou sinais relacionados à sobrecarga de ferro (Cançado e Chiattonne, 2010; Tavill, 2001). A FS, se constantemente elevada, está associada à presença de sintomas e sinais clínicos relacionados à sobrecarga de ferro. Dessa forma, a história clínica e o exame físico são fundamentais para a avaliação da presença e da intensidade dos possíveis sintomas e sinais, como, por exemplo, astenia crônica, impotência, artralgia, hiperpigmentação da pele, hepatomegalia, diabetes, osteopenia, miocardiopatia; devem ser considerados, também, o sexo, a idade e o tipo de comprometimento (hepático ou extra-hepático). (Cançado e Chiattonne, 2010; Tavill, 2001).

O diagnóstico de sobrecarga de ferro pode ser confirmado por meio da biópsia hepática. Apesar de ser um método invasivo, a biópsia hepática é precisa tanto para avaliar a intensidade e a extensão do processo inflamatório hepático como para detetar a

presença de cirrose. Por isso, este procedimento é indicado para indivíduos homozigotos para a mutação C282Y com mais de 40 anos e/ou alanina aminotransferase elevada e/ou FS > 1000 ng/ml. Na ausência destes três fatores, o risco de fibrose hepática é mínimo, enquanto que, na presença de dois ou três, o risco é grande, e este quadro tem impacto no prognóstico do paciente.

É importante salientar que, independentemente de se confirmar o diagnóstico genotípico, a presença de sobrecarga já indica a necessidade de se iniciar o tratamento para a remoção do excesso de ferro (Cançado e Chiattonne, 2010; Tavill, 2001).

Mais recentemente, o exame de ressonância magnética nuclear (RMN) tornou-se um importante aliado para o diagnóstico da sobrecarga de ferro, porque é um método não invasivo que permite a quantificação indireta do conteúdo de ferro em diferentes órgãos. Este método está validado tanto nos EUA quanto na Europa, sendo atualmente o exame preferencial para o diagnóstico e o acompanhamento de pacientes com sobrecarga de ferro transfusional (Cançado e Chiattonne, 2010).

O tratamento é efetuado com recurso a flebotomias (retirada de sangue). O procedimento consiste em duas fases. A primeira fase consiste na remoção de 400 a 500 mL de sangue, o que leva à extração de 200 a 250 mg de ferro. O tratamento deverá ser mantido até que se atinjam os valores de ferritina de 30-50 µg/ml recomendando-se a realização de uma flebotomia semanal, embora o intervalo possa variar de acordo com o grau de tolerância do paciente ao procedimento. A segunda fase diz respeito à manutenção com flebotomias com intervalos de três a quatro meses, tendo em atenção os valores de ferritina. A duração do tratamento por isso pode variar de semanas a meses, dependendo da quantidade de ferro em excesso e da tolerância do doente ao tratamento (Pinho, 2008).

Uma alternativa à flebotomia é o recurso a agentes quelantes como a desferrioxamina, sendo administrada por via endovenosa ou por via subcutânea. Porém, é tóxica, levando a irritação no local da aplicação, deformidades ósseas, atraso no crescimento de crianças e efeitos neurotóxicos visuais e auditivos (Cançado, 2007).

Aos pacientes com HH recomenda-se evitar a ingestão de compostos à base de ferro e de vitamina C, evitar o consumo de bebidas alcoólicas, frutos do mar ou peixes marinhos crus, devido ao risco de infeção pelo *Vibrio vulnificus* e pela *Salmonella*

enteritidis, podendo originar septicemia, causando a morte, se a pessoa não for tratada com antibiótico (Bonini-Domingos, 2006; Cançado e Chiattonne, 2010).

iv.ii.ii. Anemia ferropriva

A anemia ferropriva (AF) corresponde a uma das anemias mais comuns por distúrbios do metabolismo do ferro, sendo causada pela diminuição anormal das reservas de ferro do organismo, tornando-se inadequadas às necessidades da eritropoese normal, acometendo principalmente crianças, mulheres grávidas e idosos (Carvalho, 2006).

A etiologia da doença pode dever-se a ingestão insuficiente de ferro, má absorção, perda de sangue, gestações sucessivas, rápido crescimento na infância e intoxicação por chumbo (Tabela 9).

Tabela 9. Causas da anemia ferropriva (Nairz e Weiss, 2006).

Causas da anemia ferropriva	Etiopatologia
Deficiência de Fe na dieta	Dieta vegetariana Anorexia
Dificuldades de absorção gastrointestinal de Fe	Doença celíaca Gastrite atrófica Gastrite por <i>Helicobacter pylori</i>
Perda de sangue gastrointestinal	Esofagite Gastrite Úlcera péptica Pólipos no cólon Doença inflamatória intestinal Infeção parasítica
Perda de sangue urogenital	Menometrorragia Hematúria Neoplasia urogenital
Perda de sangue - outras causas	Dádivas de sangue repetidas Hemodiálise crônica Hemorragia traumática
Aumento do <i>input</i> de Fe	Infância, gravidez, lactação Terapia com agentes da eritropoiese
Desordens raras no metabolismo do Fe	DMT1 mutação associada à anemia microcítica e acumulação de ferro hepático

Os sinais e sintomas são transversais às anemias e poderão ser o aparecimento de palidez esverdeada (clorose), estomatite angular, atrofia das papilas linguais, glossite, achatamento das unhas, nevralgias e disfagia. Nas crianças poderá ocasionar também fadiga, problemas a nível cognitivo e de crescimento, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento dos ossos longos (Carvalho,2006; Nairz e Weiss, 2006).

O diagnóstico de AF é confirmado com a presença de ferritina sérica menor que 12 ng/mL. Porém, pacientes com infeção ou cancro podem apresentar deficiência de ferro ao mesmo tempo que os níveis de ferritina estão normais ou até mesmo aumentados. Isto deve-se ao fato de a ferritina ser uma proteína de fase aguda, podendo os seus valores estar elevados quando há deficiência de ferro no organismo (Cançado e Chiattonne, 2010).

O tratamento da AF consiste na administração oral, de preferência, de sulfato ferroso, durante quatro a seis meses para repor as reservas de ferro, o qual deve ser tomado com intervalo de 6 horas e de preferência em jejum. Também se deve incluir suplementos de ferro e incorporar na dieta alimentos ricos em ferro. Por sua vez, o tratamento parenteral deve ser reservado para as pessoas que com intolerância ao ferro oral, para as que continuamente não seguem as instruções para a medicação oral, para as que não conseguem absorver o ferro pelo trato gastrointestinal ou sejam portadoras de doenças cujos sintomas podem ser agravados pelo ferro via oral. Este tratamento é efetuado por infusão, sendo administrado cerca de 200 mg (Nairz e Weiss, 2006).

iv.ii.iii. Anemia de doença crónica

A anemia de doença crónica (ADC) é um síndrome clínico que se caracteriza pelo desenvolvimento de anemia em pacientes que apresentam doenças infecciosas crónicas como a tuberculose, inflamatórias crónicas como a artrite reumatóide ou neoplásicas (Tabela 10). Um aspeto distintivo deste tipo de anemia reside no facto do teor de ferro medular se apresentar normal, associado a níveis séricos de ferro baixos (Schilling, 1991). A ADC é a causa mais frequente de anemia em pacientes hospitalizados particularmente em indivíduos acima de 65 anos.

Tabela 10. Condições patológicas associadas à anemia de doença crónica (Cançado e Chiattonne, 2002).

Infeções crónicas (fungicidas, bacterianas e virais)
Tuberculose, bronquiectasia, abscesso pulmonar, pneumonia
Endocardite, miocardite, osteomielite, meningite
Doença inflamatória pélvica
Infeção pelo HIV, parvovírus B19
Doenças Inflamatórias Crónicas
Artrite reumatóide, febre reumática, lupus eritematoso sistémico
Doença de Crohn, sarcoidose
Doenças Neoplásicas
Linfoma, Mieloma Múltiplo, Carcinoma

Os mecanismos envolvidos na etiopatogenia da ADC são a diminuição da taxa de sobrevivência das hemácias, a resposta medular inadequada face à anemia e o distúrbio no metabolismo do ferro (Carvalho, 2006).

A maior parte do ferro plasmático destina-se à medula óssea, sendo que 80% do ferro se liga ao heme e passa a fazer parte da hemoglobina como ferro funcional, e os 20% restantes permanecem ligados à transferrina como ferro de transporte. Aproximadamente 25% do ferro do organismo de um adulto normal encontra-se armazenado, principalmente no fígado e baço. Quando necessário, este ferro retorna ao plasma e dirige-se à medula óssea para a formação de novas hemácias. Essa libertação do ferro armazenado ocorre sob duas formas: forma lenta, proveniente do ferro de depósito, e forma rápida (*pool* lábil), que é a forma que o organismo utiliza em situações de urgência (Cançado e Chiattonne, 2002).

Na ADC verificam-se dificuldades na reutilização do ferro que se mantém sob a forma de depósito. Esse bloqueio deve-se ao aumento da síntese da lactoferrina, promovido pela interleucina-1 (IL-1), uma proteína semelhante à transferrina secretada pelos neutrófilos, que compete com essa, dificultando a mobilização do ferro de depósito e, conseqüentemente, a eritropoiese. A lactoferrina difere funcionalmente da transferrina em três importantes aspetos: tem maior afinidade pelo ferro, especialmente

em pH mais baixos, não transfere o ferro às células eritropoéticas e é “retida” rápida e ativamente pelos macrófagos.

Os parâmetros laboratoriais utilizados para o diagnóstico da ADC, bem como para o diagnóstico diferencial com outras causas de anemia, são hemograma, morfologia eritrocitária, contagem de reticulócitos, ferro sérico, índice de saturação da transferrina, ferritina sérica, recetor da transferrina e análise do ferro medular (Cançado e Chiattonne, 2002).

O diagnóstico diferencial mais importante com ADC é a AF. Na Tabela 11 encontram-se os testes laboratoriais aplicados às duas condições para facilitar o despiste clínico.

Tabela 11. Diagnóstico laboratorial diferencial entre anemia de doença crónica e anemia ferropriva (Weiss, 2005).

Teste laboratorial	ADC	AF
Ferro sérico	Reduzido ou normal	Reduzido
Transferrina sérica	Reduzida ou normal	Elevada
Índice de saturação da transferrina	Reduzido ou normal	Reduzido
Ferritina sérica	Normal ou elevada	Reduzida
Recetor da transferrina	Normal	Elevada

Em relação ao tratamento, os pacientes necessitam de terapia com reposição de ferro e administração de eritropoetina, em que se recomenda a dose inicial de 100 U/Kg, por via subcutânea, dividida em três doses semanais por um período de, pelo menos, 8 a 12 semanas. Se, após 8 a 12 semanas, não houver resposta terapêutica desejada ou esperada, recomenda-se aumentar a dose de eritropoetina para 150 U/Kg até 300 U/Kg. Além disso, recomenda-se a administração concomitante do ferro oral (325 mg/dia), mesmo nos pacientes com *stocks* adequados de ferro, o que se justifica pelo distúrbio da mobilização e/ou reutilização do ferro do organismo, mecanismo patofisiológico característico na ADC. Alguns pacientes necessitam de transfusão de hemácias, especialmente pacientes mais idosos e com neoplasia, nos quais outros mecanismos (como supressão da hematopoese pós quimioterapia e infiltração da medula óssea) possam estar envolvidos no desenvolvimento da anemia (Cançado e Chiattonne, 2002).

4.3. Zinco

iv.iii.i. Acrodermatite enteropática

A primeira manifestação de carência em zinco identificada no contexto clínico foi a acrodermatite enteropática (AE), uma desordem congênita infantil, na maioria dos casos.

A deficiência de zinco é caracterizada por dermatite, alopecia e alteração do crescimento, podendo ocorrer episódios de diarreia (Tabela 12). As alterações de pele caracterizam-se, no estágio inicial, por lesões eritematosas ao redor de olhos, nariz, boca e períneo, evoluindo para lesões vesículo-bolhosas, erosões e hiperqueratose na face, na região glútea e extremidades (Bosch et al., 1998). Lesões semelhantes podem ocorrer em alterações do metabolismo da biotina e durante o tratamento de outros erros inatos do metabolismo que impliquem restrição proteica acentuada, como na acidemia metilmalônica e propiônica, na hiperglicinemia não cetônica e na leucinose (Casella, et al., 2007; Jamall, 2006).

Tabela 12. Manifestações clínicas da deficiência do zinco (Pedrosa e Cozzolino, 1998).

Atraso no crescimento
Atraso na maturação sexual e eventos de impotência
Hipogonadismo e hipospermia
Alopecia
Lesões de pele
Lesões epiteliais, como glossite, distrofia de unhas
Deficiências imunológicas
Distúrbios neurológicos
Cegueira noturna
Hipogeusia
Dificuldade de cicatrização de feridas e ulcerações
Perda de apetite
Lesões oculares, fotofobia e incapacidade de adaptação ao escuro

A AE é uma doença recessiva autossômica relativamente rara. Na última década foi identificado o gene responsável pela expressão da AE, o SLC39A4, tendo sido descritas várias mutações deste gene e um transportador de zinco. Têm sido associadas as reduções de zinco sérico e baixo teor de zinco no couro cabeludo na identificação de indivíduos portadores de AE (Jamall et al., 2006).

O diagnóstico da AE propriamente dita, associada à deficiência do zinco, é relativamente fácil, devido às características das lesões dermatológicas, eventualmente associadas a outros sinais e sintomas, como distúrbios do crescimento, imunodeficiência e quadros diarreicos. A distribuição da erupção escamosa e vesico-bolhosa na face, mãos, pés e área anogenital é considerada patognomônico da doença (Figura 11) (Puri, 2013).



Figura 11. Casos exemplificativos de acrodermatite enteropática (Dermatology Information System, 2013)

Antes da descoberta de que a deficiência de zinco poderia desencadear a AE, a doença era fatal na infância. Agora é curada com uma terapia de suplementos de zinco e sais de zinco (Casella, et al., 2007).

V. Conclusão

A existência de mecanismos homeostáticos reguladores das necessidades de cobre, ferro e zinco, apesar de não se encontrarem completamente compreendidos pelo Homem, protegem-no contra a toxicidade e, por outro lado, permitem uma adaptação interna às necessidades.

O cobre é um componente de muitas enzimas biologicamente importantes, tais como a superóxido dismutase, a citocromo c oxidase, a ceruloplasmina e a tirosinase. O ferro participa em múltiplos processos vitais desde mecanismos celulares oxidativos até ao transporte de oxigénio nos tecidos. O zinco é um componente estrutural e funcional de várias metaloenzimas e metaloproteínas, participando em muitas reações do metabolismo celular, incluindo função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento.

Existem distúrbios metabólicos que alteram a homeostase do cobre, como a doença de Wilson e a doença de Menkes. No caso do ferro são a hemocromatose hereditária, a anemia ferropriva e a anemia de doença crónica. Por último, nos distúrbios do metabolismo de zinco existe a acrodermatite enteropática.

A identificação de novas proteínas envolvidas na homeostase e metabolismo dos elementos em estudo tem ampliado o conhecimento de diversos distúrbios relacionados tanto com a carência como com o excesso do seu teor no organismo.

VI. Bibliografia

- Agertt, F. *et alli.* (2007). Menkes' disease: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 65(1), pp. 157-160.
- Andrews, N.C. (1999). Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 341(26), pp. 1986-1995.
- Allen, K. J. *et alli.* (2008). Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*, 358, pp. 221-230.
- Baerlocher, K., Solioz, M. (2003). Disorders of Copper, Zinc and Iron Metabolism. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*, pp 631-658.
- Baran, E.J. (2005). *Suplementação de elementos-traços. Vol.5.* Cadernos temáticos de química nova na escola.
- Bairele, M., *et alli.* (2010). Possible effects of blood copper on hematological parameters in elderly, *J Bras Patol Med Lab*, 46 (6), pp.463-470.
- Bankier, A. (1995). Menkes disease. *J Med Genet*, 33, pp.213-215.
- Bonini-Domingos, C.R. (2006). Hereditary hemochromatosis and HFE gene mutations. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 28(4), pp. 239-245.
- Cançado, R. D. (2007). Iron overload and iron chelation in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 29(3), pp. 316-326.
- Cançado, R. D. e Chiattonne, C. S. (2002). Anemia de Doença Crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 24(2), pp. 127-136.
- Cançado, R. D. e Chiattonne, C. S. (2010). Current approach to hereditary hemochromatosis. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 32(6), pp. 469-475.
- Casella, E. B. *et alli.* (2007). Lesões de pele do tipo acrodermatite enteropática em duas crianças com doença da urina de xarope do bordo. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82, pp. 159-162.
- Carvalho, M.C. *et alli.* (2006). Iron deficiency anemia and chronic disease anemia :iron metabolic disturbances. *Rev Seg Alim e Nutr*, 13(2), pp. 54-63.
- Caussy, D. *et alli.* (2003). Lessons from case studies of metals: investigating exposure, bioavailability, and risk. *Ecotoxicol Environ Saf*, 56, pp. 45-51.
- Cruz, J. B. F. (2011). Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio e Ciência*, 15(1), pp. 207-222.

- Datz, C., *et alli* (2013). Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*, 43(2), pp.215-224.
- Dermatology Information System. Disponível em <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/43483/imagep.htm>. [Consultado em 06/09/2013].
- Donovan, A., Roy, C. N. e Andrews, N. C. (2006). The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology*, 21, pp. 115-123.
- Dozza, A.L.C.B., *et alli* (2009). Doença de Menkes : Relato de caso. *Rev Bras Neurol*. 45(4), pp 43-47.
- EHC200. (1998). Environmental Health Criteria (EHC).
- Fernandes, A.G. e Mafra, D. (2005). Zinc and cancer: a review. *Rev Sau Com*, 1(2), pp. 144-156.
- Germano, R.M.A. e Canniatti - Brazaca, S.G. (2002). Importance of iron in human nutrition, *Rev Soc Bras Alim*, 24, pp. 85-104.
- Grotto, H. Z. W. (2008). Iron metabolism: an overview on the main mechanisms involved in its homeostasis. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 30(5), pp. 390-397.
- Halsted, J.A *et alli*. (1974). A conspectus of research on zinc requirements of man. *J Nutr*. 104 (3), pp. 345-378.
- Harris, Z. L. e Gitlin, J. D. (1996). Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am J Clin Nutr*, 63, pp. 836S-841S.
- Henriques G.S. *et alli*. (2003). Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. *Rev de Nutr*, 16, pp. 333-345.
- Hortêncio, A.P.B. *et alli*. (2001). Doença de Wilson e Gravidez. Relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 23(5), pp 329-332.
- Hurrell, R., e Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.*, 91, pp. 1461S-1467S.
- Jamall, I. S. *et alli*. (2006). Acrodermatitis enteropathica. *Biol Trace Elem Res*, 114, pp. 93-105.
- Kaler, S. G. *et alli*. (2008). Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*, 358, pp. 605-614.

- King, J. C. *et alli.* (2000). Zinc Homeostasis in Humans. *The Journal of Nutrition*, 130, pp. 1360S-1366S.
- Kodama, H. *et alli.* (2011). Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders – focus on neurologic aspects. *JSCN*, 33, pp. 243-251.
- Komai, M. *et alli.* (2000). Zinc deficiency and taste dysfunction; contribution of carbonic anhydrase, a zincmetalloenzyme, to normal taste sensation. *BioFactors*, 12, pp. 65-70.
- Koury, J. C. e Donangelo, C. M. (2003). Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev de Nutr*, 16, pp. 433-441
- Linder, M. C. e Hazegh-Azam, M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr*, 63, pp. 797S-811S.
- Lyon, E. e Frank, E. (2001). Hereditary hemochromatosis since discovery of the HFE gene. *Clin Chem*, 47 (7), pp. 1147-1156.
- Machado, L.P., et alli. (2010). Metabolismo do ferro em equinos atletas. *Ciencia Rural*, 40(3). pp. 703-711.
- Mafra, D. e Cozzolino, S. M. F. (2004). Importância do zinco na nutrição humana. *Rev de Nutr*, 17, pp. 79-87.
- Marques, R.C e Marreiro, D.N. (2006). Metabolic and functional aspects of zinc in Down syndrome. *Rev Nutr Camp*, 19(4), pp. 501-510.
- Medeiros, M.A. (2006). Elemento químico ferro. *Quím Nova*, 32(3), pp. 208-210.
- McCall, K. A., Huang, C. e Fierke, C. A. (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*, 130, pp. 1437S-1446S.
- Moreira, D.M., *et alli.* (2001). Aneis de Kayser-Fleischer. *Arq Bras Oftalmol*. 64, pp 589-593.
- Mason, K. E. (1979). A Conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr*, 109(11), pp. 1979-2066.
- Nairz, M. e Weiss, G. (2006). Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: From anemia to hemochromatosis. *Wien Klin Wochenschr*, 118, pp. 442-462.
- Pedrosa, L. D. F. C. e Cozzolino, S. M. F. (1999). Alterações metabólicas e funcionais do cobre em diabetes mellitus. *Rev Nutr*, 12, pp. 213-224.

- Pedrozo, M. F. e Lima, I. V. (2001). *Ecotoxicologia do cobre e seus compostos. Vol. 2.* Salvador: Série de Cadernos de Referência Ambiental.
- Pedrozo, M. F. e Lima, I. V. (2001). *Ecotoxicologia do ferro e seus compostos. Vol. 4.* Salvador: Série de Cadernos de Referência Ambiental.
- Pinho, P. *et alli.* (2008). Revisão das manifestações da hemocromatose. *J Port Gastr*, 15, pp.161-167.
- Prado, A.L.C; Fonseca, D.C.B.R.P. (2004). Uma revisão sobre a doença de Wilson: relato de caso. *Saud*, 30 (1-2), pp 69-75.
- Puri, N. (2013). A study on efficacy of oral zinc therapy for treatment of acrodermatitis enterpathica. *Our Dermatol Online*, 4 (2), pp. 162-166.
- Sandström, B. (1997). Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr*, 51, pp. S17-S19.
- Sargentelli, V., *et alli.* (1996). Aspectos do metabolismo do cobre no homem. *Quím Nova*. 19(3), pp. 290-293.
- Schilling, R. F. (1991). Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med.*, 115(7), pp. 572-573.
- Schümann, K. *et alli.* (2002). Hohenheim consensus workshop: copper. *Eur J Clin Nutr*, 56, pp. 469-483.
- Silva, A. C., Colósimo, A. P. e Salvestro, D. (2010). Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular): revisão bibliográfica e relato de caso. *Rev Méd Minas Gerais*, 20, pp. 404-411.
- Tavill, A.S. (2001). Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*, 33(5), pp. 1321-1328.
- The New England Journal of Medicine. Disponível em <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1101534>>.[Consultado a 17/09/2013].
- Uauy, R. *et alli.* (1998). Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr*, 67, pp. 952S-959S.
- Walravens, P. A. e Denver, M. D. (1979). Zinc Metabolism and Its Implications in Clinical Medicine. *The western journal of medicine*, 130, pp. 133-142.
- Wapnir, R. A. (1998). Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr*, 67, pp. 1054S-1060S.

- Weiss, G. e Goodnough, L.T. (2005). Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, 352, pp. 1011-1023.
- WHO. (2004). Copper in drinking-water - WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. *World Health Organization*.
- WHO. (1996b). Zinc in Drinking-water - WHO Guidelines for Drinking-water Quality. *World Health Organization*.
- Wood, R. J. (2000). Assessment of Marginal Zinc Status in Humans. *J Nutr*, 130, pp. 1350S-1354S.