

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – UNASAU  
CURSO DE FARMÁCIA**

**CAMILA BRINGHENTI**

**ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE FERRITINA E  
TRANSFERRINA E SUA RELAÇÃO COM  
DOENÇA HEPÁTICA**

**CRICIÚMA, JUNHO DE 2011**

**CAMILA BRINGHENTI**

**ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE FERRITINA E  
TRANSFERRINA E SUA RELAÇÃO COM  
DOENÇA HEPÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. Dr. Emilio Streck.

**CRICIÚMA, JUNHO DE 2011**

**CAMILA BRINGHENTI**

**ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE FERRITINA E  
TRANSFERRINA E SUA RELAÇÃO COM  
DOENÇA HEPÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Farmacêutico, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Criciúma, 17 de Junho de 2011

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Emilio Streck – Doutor - (UNESC) - Orientador

Prof<sup>a</sup>. Patrícia Fernanda Schuck - Doutora - (UNESC)

Prof<sup>a</sup>. Alexandra Ioppi Zugno – Doutora - (UNESC)

**Dedico este, a Flavio e Ione, pessoas que nunca mediram esforços para que meus sonhos se realizassem. Vocês sempre me guiaram pelo caminho certo, mostrando-me o valor da família e da união... Carrego comigo os princípios e valores ensinados. Tenho imenso orgulho em chamá-los PAI e MÃE, vocês são minha vida. Obrigada! AMO VOCÊS!**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Flavio Antonio Bringhenti e Ione Maria Wallerius Bringhenti, pelo apoio em todos os momentos, amor e dedicação incondicional, pois mesmo longe em distância, sempre estiveram muito próximo em pensamento. Vocês são os principais responsáveis pela realização deste sonho. Obrigada!

Agradeço a minha irmã, Caroline Bringhenti, que sempre me apoiou e me ouviu nas horas em que precisei.

Agradeço as amigas e colegas Katrine Teixeira, Suéli Peruchi, e em especial a Taléia Rossett e Vanessa de Assis Martins, pelo apoio, conversas, risadas, e desabafos quando se fez necessário.

Agradeço aos colegas de sala pelo apoio, e pelas horas de risada sem fim, que ajudavam a aliviar a angustia.

Agradeço ao Prof. Dr. Emilio Streck, orientador dedicado e paciente, que me guiou para realização deste trabalho com muita competência.

Agradeço à Prof<sup>a</sup>. Angela Erna Rossatto e a Prof<sup>a</sup>. Juliana Lora, pelo apoio nas horas de angustia e ansiedade.

Agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

**“Os ventos que às vezes tiram algo que amamos, são os mesmos que trazem algo que aprendemos a amar... Por isso, não devemos chorar pelo que nos foi tirado, e sim, aprender a amar o que nos foi dado. Pois tudo aquilo que é realmente nosso, nunca se vai para sempre.”**

**Autor Desconhecido**

## RESUMO

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular. O ferro é proveniente de duas fontes: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes. O ferro pode ser orgânico (heme) ou inorgânico (não-heme) e, depois de absorvido, seguem a mesma via. O ferro é transportado pela transferrina (proteína transportadora de ferro) e pode ser utilizado para consumo celular, ou, se caso não for necessário, é armazenado na ferritina, uma proteína armazenadora de ferro. A deficiência de ferro é uma das maiores causas de anemia, sendo denominada anemia ferropriva, onde não há ferro disponível para síntese do heme. Contudo, a sobrecarga deste metal leva a efeitos altamente prejudiciais. A ferritina exerce efeito citoprotetor, porém, quando a sobrecarga de ferro é exacerbada, o sequestro seguro deste metal não é garantido, e o ferro permanece livre. Hepatócitos tem uma grande quantidade de ferro armazenado, assim quando ocorre a sobrecarga, o fígado é o órgão mais atingido. O ferro livre participa da reação de Fenton, e forma peróxidos e radicais hidroxila, que em excesso levam ao estresse oxidativo, lesando DNA, proteínas e lipídeos, causando lesão e morte celular dos hepatócitos, prejudicando assim, o funcionamento do órgão, e diminuindo a qualidade de vida destes pacientes.

**Palavras-chave:** Ferritina. Transferrina. Sobrecarga de Ferro. Doença Hepática.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Homeostase do Ferro Intracelular .....	15
Figura 2 – Estrutura da Ferritina.....	19
Figura 3 – Ciclo da Transferrina.....	21
Figura 4 - Flebotomia .....	33



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de Referência Ferro Sérico.....	25
Tabela 2 – Valores de Referência Ferritina.....	26
Tabela 3 – Valores de Referência TIBC.....	27

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 FERRO.....</b>	<b>14</b>
2.1 Metabolismo do ferro.....	14
2.2 Transporte do ferro mitocondrial.....	16
2.3 Homeostase do ferro.....	16
2.4 Armazenamento de ferro: Ferritina.....	17
2.5 Transferrina.....	19
2.6 Deficiência de ferro .....	21
2.7 Sobrecarga de ferro.....	22
<b>3 FERRO, FERRITINA E TRANSFERRINA NO LABORATÓRIO CLÍNICO.....</b>	<b>24</b>
3.1 Ferro.....	24
3.2 Ferritina.....	25
3.3 Transferrina.....	26
<b>4 FERRITINA E SUA RELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA.....</b>	<b>28</b>
4.1 Reação de fenton.....	29
<b>5 TRATAMENTO .....</b>	<b>33</b>
<b>6 OUTRAS DOENÇAS RELACIONADAS AO EXCESSO DE FERRO.....</b>	<b>34</b>
6.1 Talassemia.....	34
6.2 Hemocromatose.....	34
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular. É componente essencial para a formação do grupo heme, que participa da formação de diversas proteínas. Na forma de hemoproteínas, é fundamental para o transporte de oxigênio. Toda célula requer uma determinada quantidade de ferro para sobrevivência, replicação e expressão de processos diferenciados. O ferro participa da transferência de elétrons, na síntese do DNA, síntese de neurotransmissores, nos processos de oxidação pelo oxigênio e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e em muitos outros, mantendo a estrutura e a função normal de virtualmente todas as células nos mamíferos (HALKHATEEB; CONNOR, 2010; GODOY et al 2007; GROTTTO, 2010).

A quantidade corporal total de ferro é de aproximadamente 50 mg/kg de peso em homens adultos normais, e de 35 mg/kg de peso em mulheres. A maior parte desse total, cerca de 70%, encontra-se nos compostos heme (marcadamente na hemoglobina e na mioglobina). Em torno de 30% ficam como ferro de depósito na forma de ferritina e hemossiderina, e aproximadamente 0,1% é encontrado no plasma. Há uma forte necessidade de mantê-lo ligado às formas heme ou como ferro de depósito, pois, quando livre, pode levar a efeitos altamente deletérios, como na reação de Fenton (GODOY et al, 2007).

A ferritina foi descoberta em 1937, pelo cientista francês Laufberger (1937, *apud* WANG et al, 2010), é a proteína de armazenamento de ferro nos tecidos e seus níveis séricos se correlacionam com o ferro total, portanto, pode-se especular que os níveis de ferritina sérica aumentados podem ser usados como um marcador de sobrecarga de ferro. A ferritina está aumentada nos casos de inflamações, estimulação imunológica, infarto do miocárdio, hemocromatose primária, angiogênese, câncer, trauma, doença aguda, doenças hepáticas, sobrecarga de ferro adquirida e pós-transplante (LADERO et al, 2009; WANG et al, 2010).

Em 1972, usando ensaio imunoradiométrico, Addison e colaboradores, demonstraram que a ferritina podia ser isolada do soro humano (ADDISON et al, 1972, *apud* WANG et al, 2010). Para determinar a relação entre níveis séricos de ferritina e o estoque de ferro corporal total, os autores avaliaram a ferritina em uma população normal, em pacientes com deficiência de ferro e em indivíduos com

sobrecarga de ferro. Os estudos demonstraram que os níveis de ferritina sérica encontravam-se aumentados em pacientes com sobrecarga de ferro e diminuídos em pacientes com deficiência de ferro. Em 1975, Jacobs e Worwood (*apud* WANG et al, 2010) sugeriram que o doseamento de ferritina sérica poderia fornecer um método útil e conveniente de avaliar os estoques de ferro, sendo usada como ferramenta clínica até os dias atuais.

Os níveis de ferro podem ser influenciados pelo aumento na absorção, baixa excreção e por mecanismos que regulem esse processo. A deficiência está relacionada a estados mórbidos, como alterações neurológicas, complicações obstétricas e do recém-nascido, incapacidade para o trabalho e imunodeficiência (ESTEVÃO et al, 2010).

Pouco ferro é perdido pelo organismo (células do sistema digestório, urina e pele). A quantidade de ferro excretada por mulheres é em média maior do que por homens devido à perda menstrual. Durante a gravidez e lactação mulheres necessitam de uma maior absorção de ferro. A fonte dietética mais rica em ferro são vísceras de animais (fígado, rins e coração). A homeostase do ferro é mantida pelo controle da absorção pelas células epiteliais do duodeno e jejuno (MOTTA, 2003).

O aumento ou diminuição da absorção de ferro pelo organismo é regulado pela necessidade do mesmo. A absorção aumenta na deficiência de ferro e diminui quando existe excesso. A absorção intestinal regula a taxa do ferro plasmático, variando seu teor de ferritina no citoplasma. O ferro inorgânico e o ferro ligado ao heme têm mecanismos diferentes de absorção. A absorção de ferro inorgânico se faz através de células da mucosa intestinal, que utilizam parte desse elemento para si própria. Essa porção de ferro é incorporada pelas mitocôndrias das células, e o restante pode atravessar o citoplasma, entrando na circulação sanguínea, onde será transportado pela transferrina. O ferro hêmico é absorvido como tal pelas células intestinais onde se separa do heme e depois segue a mesma via do ferro inorgânico (MOTTA, 2003).

A transferrina é uma glicoproteína que transporta ferro ( $Fe^{3+}$ ), sintetizada e metabolizada principalmente nos hepatócitos. É constituída por uma cadeia polipeptídica de 679 aminoácidos com uma massa molar de 79.500 g/mol e ponto isoelétrico, que pode variar entre 5,4 e 5,9. A transferrina transporta e cede o ferro aos eritroblastos da medula óssea ou a outros tecidos, onde ele ficará armazenado (MOTTA, 2003; DESCHAMPS; MIÑA; DIÉGUEZ, 2003).

A transferrina que não está carregando ferro é chamada apotransferrina, o complexo apotransferrina com  $\text{Fe}^{3+}$  conjugado é chamado transferrina. Quando a transferrina se liga ao receptor de transferrina nas células, o complexo transferrina/receptor é internalizado em um endossomo. Ele, então, se torna acidificado, liberando o ferro por sua transferência e redução a íon ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). A apotransferrina é, então, transportada de volta a superfície pronta para transportar outra molécula de ferro para o interior da célula (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008).

Cada molécula de transferrina pode conter no máximo duas moléculas de ferro. A capacidade de ligação de ferro a transferrina (TIBC) é uma medida de concentração máxima de ferro que as proteínas séricas, principalmente a transferrina, podem ligar quando seus sítios ligadores de ferro estão completamente saturados (MOTTA, 2003; DESCHAMPS; MIÑA; DIÉGUEZ, 2003).

Outra forma de avaliar as reservas de ferro é a porcentagem de saturação da transferrina que varia em função da quantidade de ferro plasmático. Esse coeficiente é o melhor índice isolado de armazenamento de ferro. Quanto maior a saturação de transferrina e menor a TIBC, maiores são as reservas de ferro (MOTTA, 2003).

O teor de ferritina está diretamente relacionado com as reservas de ferro no organismo, de tal modo que sua determinação serve para diagnosticar e controlar as deficiências e sobrecargas de ferro (MOTTA, 2003). Níveis inferiores a 1500ng/mL indicam sobrecarga de ferro aceitável, níveis iguais ou superiores a 3000ng/mL são específicos para sobrecarga de ferro e são significativamente associados a lesão do fígado (WANG et al, 2010). Os níveis alterados de ferritina, transferrina e ferro sérico podem estar relacionados com inúmeras doenças, sendo o objetivo deste trabalho estudar alterações das duas primeiras proteínas em doença hepática.

## 2 FERRO

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular (CANÇADO, 2009).

### 2.1 Metabolismo do ferro

O ferro utilizado pelo organismo é proveniente de duas fontes: da dieta ou da reciclagem de hemácias senescentes. O ferro da dieta é encontrado sob duas formas, a orgânica (heme), que é encontrada principalmente em vísceras de animais, como fígado, coração e rins, e a inorgânica (não-heme) encontrada em vegetais e grãos. Alguns fatores favorecem a absorção intestinal, como acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares (GROTTO, 2010).

O ferro inorgânico e o ferro orgânico têm mecanismos diferentes de absorção (MOTTA, 2003). A absorção do ferro inorgânico se dá pelas células da mucosa intestinal as quais utilizam parte desse elemento para si. Essa porção de ferro é incorporada pelas mitocôndrias das células, e o restante pode atravessar o citoplasma, entrando na circulação sanguínea, onde será transportado pela transferrina. O ferro orgânico é absorvido como tal pelas células da mucosa intestinal, onde se separa do heme pela ação da enzima hemoxygenase e depois segue a mesma via do ferro inorgânico (MOTTA, 2003; LORENZI, 2006). Durante a absorção do ferro inorgânico, o  $Fe^{+3}$  é reduzido a  $Fe^{+2}$  pela ação da redutase férrica para que consiga passar através dos enterócitos (SINGH et al, 2011). Para sair do lúmen intestinal e atingir o plasma, o ferro precisa atravessar a barreira de células epiteliais. O transportador DMT1 (do inglês, *Divalent Metal Transporter 1*), que atua acoplado à redutase férrica, permite a passagem da molécula de ferro para o citoplasma do enterócito. O DMT1 não é específico para o ferro, pois também permite a passagem de outros metais, como cobalto e manganês. Após atravessar a mucosa intestinal, o ferro que chega ao plasma é transportado tanto para os

depósitos de ferro, como para os eritroblastos da medula óssea (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004) (Figura 1).

A proteína da hemocromatose (HFE) está fortemente relacionada com a regulação da absorção intestinal do ferro, esta interage com o receptor da transferrina e detecta o seu grau de saturação, sinalizando para o enterócito se há maior ou menor necessidade de absorção do ferro intestinal (GROTTO, 2008). Por outro lado, o ferro do sistema fagocítico, proveniente da degradação de hemácias senescentes, também é devolvido ao plasma e transportado pela transferrina até os locais onde será reutilizado, predominantemente medula óssea para síntese de hemoglobina ou para refazer os estoques de ferro, quando os depósitos de ferro forem mobilizados (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; GROTTO, 2010).

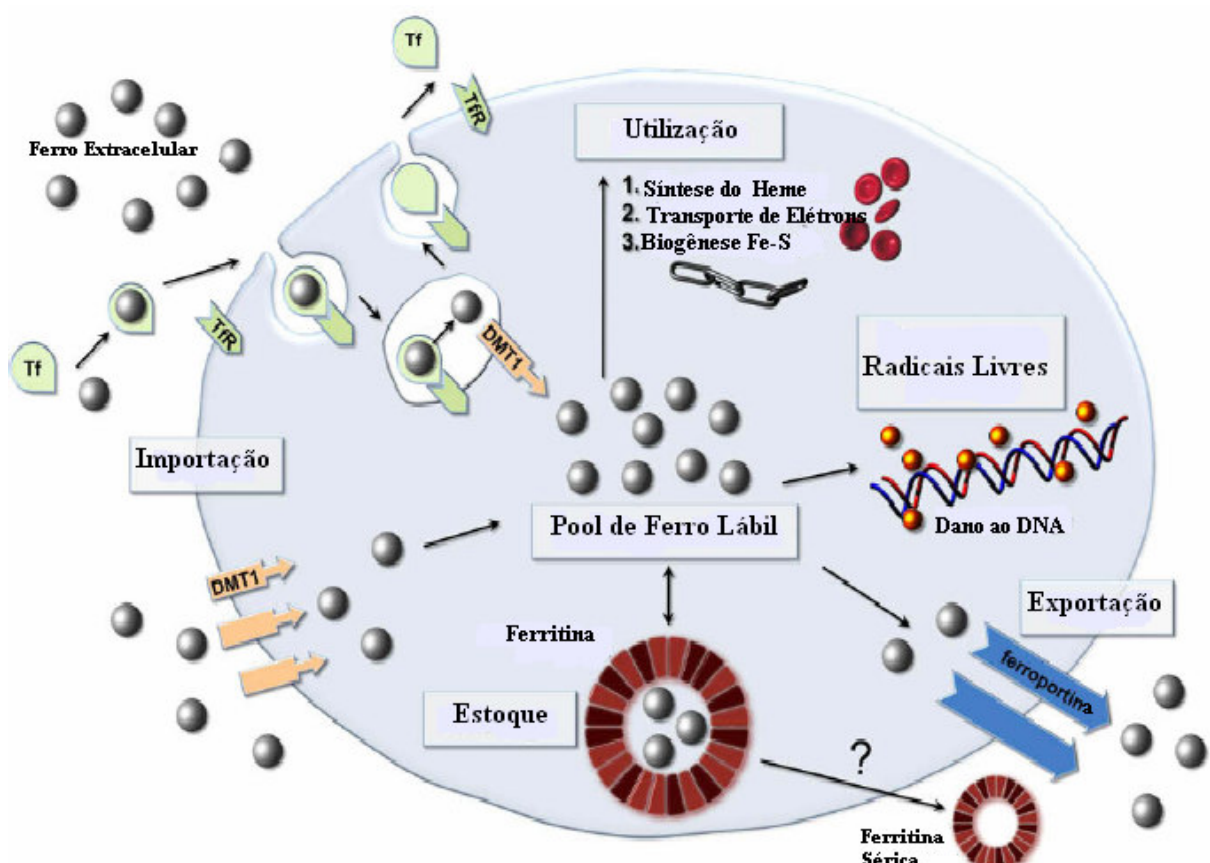


Figura 1. Homeostase do ferro intracelular. A ferritina funciona como uma ferroxidase, convertendo o  $Fe^{+2}$  em  $Fe^{+3}$ , armazenando-o no centro da ferritina. Espécies Reativas de Oxigênio (esferas amarelas) podem causar dano ao DNA e a proteínas. DMT1= Divalent Metal Transporter 1, Tf= Transferrina, TfR= Receptor de Transferrina

Adaptado de KNOVICH et al, 2009

O estudo do metabolismo do ferro com marcadores radioativos demonstra que 80% do ferro plasmático é levado para medula óssea, o restante é armazenado principalmente no fígado, e também pode ser transportado para o músculo. Entretanto, na sobrecarga de ferro, quando a capacidade da transferrina está saturada, o ferro não ligado a ela é rapidamente depositado nos hepatócitos e em outras células (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

## **2.2 Transporte do ferro mitocondrial**

A mitocôndria é essencial para o metabolismo do ferro, já que é o único local onde ocorre a síntese do heme e a biossíntese dos complexos Fe-S. Após o ferro ser transportado através da membrana mitocondrial, a frataxina, proteína localizada na membrana interna e na matriz mitocondrial, regula a utilização do ferro mitocondrial e destina-o à síntese do heme ou à formação dos complexos Fe-S. A frataxina tem um papel importante ao formar um complexo com o ferro pois previne a formação de radicais livres na mitocôndria. A formação dos complexos é crítica para a prevenção do acúmulo do ferro e do estresse oxidativo, o que acarretaria para a mitocôndria redução da sua funcionalidade (GROTTO, 2008; AROSIO; LEVI, 2002).

## **2.3 Homeostase do ferro**

A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais, um deles intracelular de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e outro sistêmico, onde a hepcidina (HPN) tem papel crucial. Para evitar excesso de ferro livre ou falta de ferro dentro da célula, proteínas reguladoras de ferro (IRP1 e IRP2) controlam a expressão dos genes moduladores da captação e estoque de ferro (GROTTO, 2010).

Normalmente o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e da epiderme ou sangramento menstrual (TAKAMI; SAKAIDA, 2011). O organismo não possui um mecanismo



específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após a reciclagem de ferro pelos macrófagos. Assim, o controle do equilíbrio de ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Essa comunicação é feita pela HPN, um hormônio peptídeo circulante que tem um papel regulatório fundamental na homeostase do ferro, coordenando o uso e o estoque do ferro com a sua aquisição. Pacientes com sobrecarga de ferro apresentam HPN aumentado e pacientes anêmicos expressam menor valor de HPN (GROTTO, 2010).

## 2.4 Armazenamento de ferro: Ferritina

A ferritina é a principal proteína de armazenamento intracelular de ferro, mantendo-o em uma forma solúvel e não-tóxica. É uma macromolécula com peso molecular de 450kD, possui 12-13 nm de diâmetro externo e cavidade interna com 8nm de diâmetro, tendo pelo menos 20 variedades de isoferritina. Cada molécula de ferritina é provavelmente composta de um escudo esférico de proteína com 24 subunidades, divididas em duas subunidades, H e L, em diferentes proporções. (WATT; HILTON; GRAFF, 2010; LADERO et al, 2009; YAMANISHI et al, 2007). A ferritina intracelular é encontrada no citosol e na mitocôndria, sendo em sua maioria presente no citosol (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

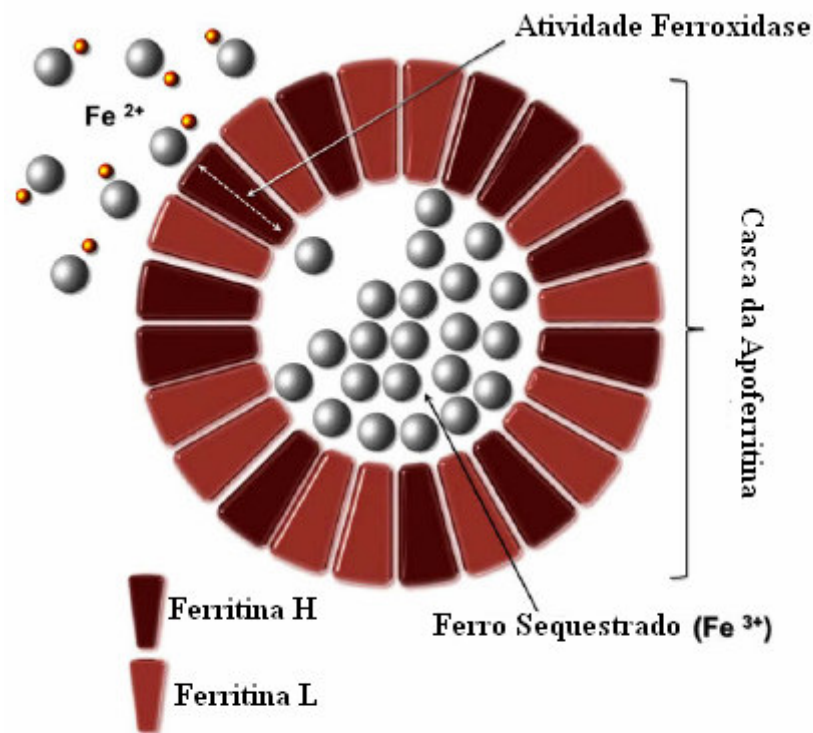
Cálculos a respeito do potencial eletrostático da superfície da ferritina identificaram carga negativa, sendo possivelmente esta a responsável por atrair os íons de ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) para o interior da ferritina. No interior desta proteína encontra-se a enzima ferroxidase, que converte o  $\text{Fe}^{+2}$  em  $\text{Fe}^{+3}$  para que o mineral permaneça armazenado na ferritina (WATT; HILTON; GRAFF, 2010). A forma cristalina sólida de  $\text{Fe}^{3+}$  é insolúvel, para a ferritina liberar o ferro, a estrutura mineral deve ser dissolvida. Isto é realizado através da redução do  $\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$ . No estado de  $\text{Fe}^{2+}$ , o ferro torna-se solúvel, e pode deixar a proteína através dos canais tríplexes, que são revestidos internamente com grupos hidrofílicos de cadeia lateral (VLADIMIROVA; KOCHEV, 2010).

A ferritina contém dois tipos de subunidades: L (19,5kDa, subunidade necessária para o armazenamento de ferro no interior da ferritina) e H (21kDa, a qual catalisa a oxidação do  $\text{Fe}^{+2}$ ). Subunidades L predominam nos órgãos de

armazenamento de ferro, como fígado e baço, e subunidades H predominam em locais de baixo teor de ferro como coração, cérebro e hemácias (YOU; WANG, 2005; YAMANISHI et al, 2007; WARD, 2010). As duas subunidades H e L são imunologicamente distintas: os genes que comandam a síntese destas subunidades estão localizados nos cromossomos 11 e 19, respectivamente (LORENZI, 2006).

Dentro da casca de ferritina, há íons de ferro, juntamente com cristais de fosfato e outros íons. Cada complexo de ferritina pode armazenar cerca de 4500 íons de ferro ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Quando totalmente saturadas, podem armazenar mais de 20% de ferro por peso, contudo, a ferritina comumente é encontrada parcialmente saturada, apresentando aproximadamente 1500 átomos de ferro por molécula; serve como proteína de reserva de ferro no fígado, baço e medula óssea (LADERO et al, 2009; AROSIO; LEVI, 2002). A fonte e a via secretória detalhada de ferritina sérica não são completamente compreendidas. Hepatócitos, macrófagos e células de Kupffer são células identificadas a realizar secreção de ferritina (WANG et al, 2010). Sua síntese normalmente é regulada pela concentração de ferro intracelular, e é eliminada da circulação principalmente pelo fígado (YAMANISHI et al, 2007).

A ferritina, quando não combinada com o ferro, é chamada apoferritina, quando rica em monômeros H desempenha papel fundamental na desintoxicação rápida e transporte de ferro intracelular, obtém o ferro mais facilmente, porém, o mantém com menor avidéz em comparação a apoferritina rica em monômeros L, que por sua vez está associada ao armazenamento de ferro em longo prazo (Figura 2). A ferritina no plasma está presente em concentrações muito baixas, contudo correlaciona-se com o total de estoque de ferro no organismo. Desta forma, a dosagem de ferritina sérica é um importante exame diagnóstico na investigação de distúrbios do metabolismo do ferro (LADERO et al, 2009; YOU; WANG, 2005; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).



**Figura 2. Estrutura da Ferritina.** Casca esférica dentro da qual íons ferro ficam armazenados. Apoferritina refere-se a proteína livre de ferro, e ferritina a proteína portadora de íons ferro. A casca de apoferritina é composta por 24 subunidades de dois tipos, denominados L e H. O ferro é tóxico em sistemas celulares por sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (esferas amarelas), que pode danificar DNA e proteínas.

Adaptado de KNOVICH et al, 2009

## 2.5 Transferrina

Transferrina é a proteína que transporta ferro pelo plasma, é sintetizada e secretada pelo fígado (GROTTO, 2008). A transferrina pode ser detectada em vários fluídos corporais, incluindo plasma, bile, leite materno e linfa (GOMME; MCCANN, 2005).

É a proteína responsável por doar o ferro para as células através da interação da transferrina com o receptor de transferrina presente na membrana da célula. Este complexo é internalizado e o ferro é liberado estando disponível no pool intracelular, então é utilizado para as necessidades metabólicas da célula ou incorporado a ferritina (BÉREZ et al, 2005).

Para que ocorra a liberação do ferro pela transferrina é necessário que ocorra redução do pH, desta forma, a ligação entre hidrogênios é quebrada permitindo que estes girem formando uma conformação aberta que promove a liberação do ferro, de outra forma, os hidrogênios permanecem ligados fazendo com que o ferro fique “preso” a transferrina. Quando a transferrina liga no receptor de transferrina da célula e é internalizada por um endossomo, íons hidrogênios da bomba de prótons ATP – dependente são forçados a entrar no endossomo, reduzindo o pH para 5,5, promovendo a liberação do ferro (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008; GOMME; MCCANN, 2005) (Figura 3). Sendo que o fornecimento de ferro as células através de endocitose é função principal do receptor de transferrina do tipo 1. Existem 2 tipos de receptores de transferrina: receptor de transferrina tipo 1, que é onipresente, e o receptor do tipo 2, que é altamente expresso em hepatócitos e em menor quantidade em eritrócitos e no duodeno, tendo um papel menor no transporte do ferro e um maior papel na regulação do metabolismo do ferro para equilibrar as demandas de utilização do ferro com a absorção, reciclagem, e armazenamento no fígado (CHUA et al, 2010).

Em seguida, a molécula de transferrina circula novamente até entrar em contato com ferro livre em locais como intestino e macrófagos. Os sítios e os ciclos de redistribuição de ferro pela transferrina é contínuo. Estima-se que uma molécula de transferrina pode participar deste ciclo de transporte até 100 vezes (GOMME; MCCANN, 2005).

Os receptores de ferro da molécula de transferrina são diferentes e têm funções diversas: um deles é capaz de doar ferro aos eritroblastos medulares e às células da placenta, enquanto o outro cede ferro aos órgãos que servem de depósito, como o fígado (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

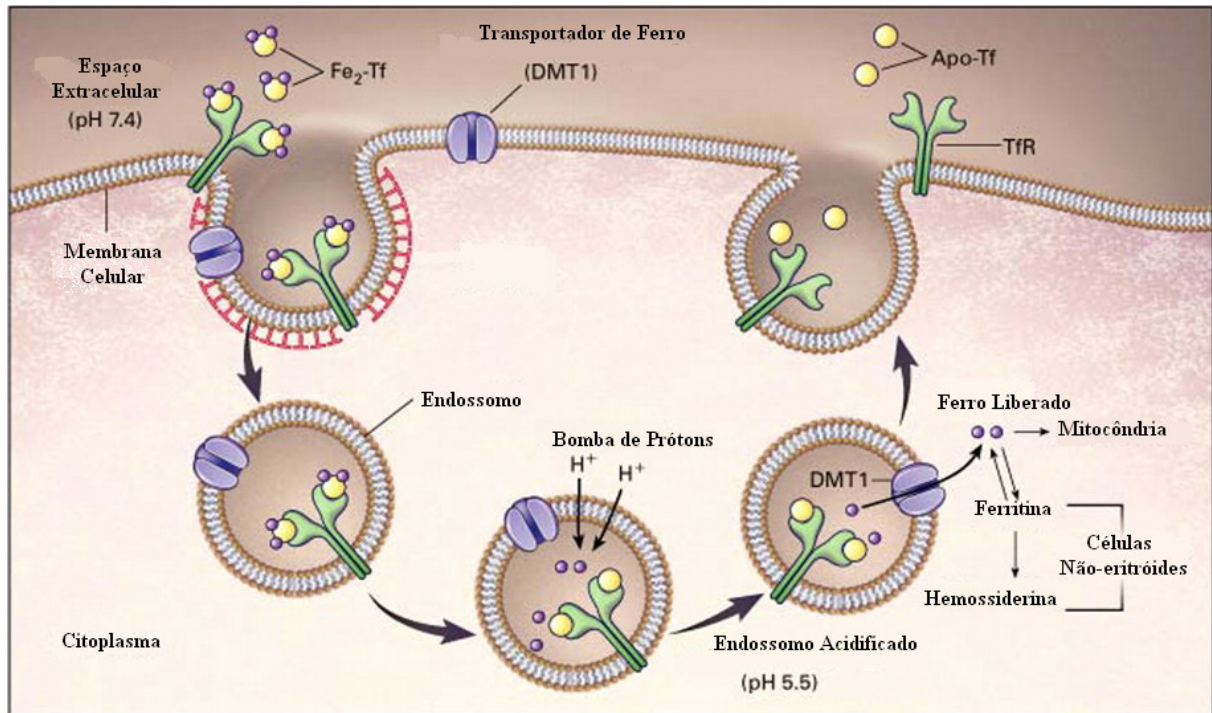


Figura 3. Ciclo da Transferrina  
Adaptado de ANDREWS, 1999

Em condições normais, a transferrina plasmática tem a capacidade de transportar até 12 mg de ferro, mas essa capacidade raramente é utilizada e, em geral, 3 mg de ferro circulam ligados à transferrina, ou seja, 30% da transferrina está saturada com o ferro. Quando a capacidade de ligação da transferrina está totalmente saturada, o ferro pode circular livremente pelo soro, na forma não ligada à transferrina, que acumula nos tecidos parenquimais, contribuindo para o dano celular nos casos de sobrecarga de ferro (GROTTO, 2010; GOMME; MCCANN, 2005).

## 2.6 Deficiência de ferro

A deficiência de ferro desenvolve-se, na maioria das vezes, de maneira lenta e progressiva e, pode ser dividida em três estágios: depleção dos estoques de ferro, eritropoiese deficiente em ferro e anemia (CANÇADO; CHIATTONE, 2010 - B).

A anemia mais comum é a por deficiência de ferro (anemia ferropriva), já que sem ferro não se pode fabricar hemoglobina, pois este é essencial para formação do heme. A anemia ferropriva é definida como a diminuição da concentração de hemoglobina no organismo (MOREIRA; ROMÁN, 2009). A deficiência de ferro resulta do desequilíbrio entre quantidade absorvida e consumo e/ou perda e deve-se a diversos fatores, como: fisiológicos (necessidade aumentada – crescimento, gestação); nutricionais (dieta não balanceada, ou seja, baixa disponibilidade de ferro heme; uso de antiácidos, que diminuem a absorção de ferro); patológicos (perda de sangue ou diminuição de absorção intestinal – sangramento gastrointestinal, parasitose); doação de sangue (CANÇADO, 2009).

Inicialmente ocorre depleção dos depósitos de ferro no organismo, o que se constata com a diminuição da ferritina. Em decorrência da redução das reservas, ocorre comprometimento da eritropoiese, observado por valores inferiores da hemoglobina corpuscular média (HCM) e volume corpuscular médio (VCM). Sequencialmente observa-se a diminuição dos valores de hemoglobina e hematócrito, o que compromete a oxigenação tecidual, instalando-se então o quadro de anemia (RODRIGUES; JORGE, 2010).

## **2.7 Sobrecarga de ferro**

A sobrecarga de ferro é uma condição clínica em que há aumento nos níveis de ferro no organismo geralmente devido à elevada absorção do ferro da dieta, periódicas transfusões de sangue ou uso indevido de ferro pelo organismo. Marcadores de sobrecarga de ferro incluem ferritina e saturação da transferrina, além de quantificação de ferro através de biópsia hepática. Se ocorrer de forma contínua, a sobrecarga de ferro leva à acúmulo de ferro no fígado, pâncreas, coração e outros órgãos e, se não tratados, eventualmente, levam à lesão celular e perda da função de alguns órgãos (WARD, 2010; LÁZARO et al, 2007).

Fisiologicamente, o organismo não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando há sobrecarga dele; portanto, o aumento progressivo do aporte de ferro, por via gastrointestinal ou parenteral, leva impreterivelmente à condição patológica de sobrecarga de ferro (CANÇADO; CHIATONNE, 2010 – A)

A toxicidade do ferro está relacionada ao ferro livre, ou seja, aquele que não está ligado a transferrina. Quando a concentração de ferro livre aumenta, este pode promover a formação de radicais livres através da reação de Fenton, resultando assim em danos teciduais em consequência ao estresse oxidativo (CANÇADO; CHIATONNE, 2010 – A; GOMME; MCCANN, 2005).

### 3 FERRO, FERRITINA E TRANSFERRINA NO LABORATÓRIO CLÍNICO

A ferritina e a transferrina são de relevante importância clínica quando se deseja avaliar os estoques de ferro do organismo. Números abaixo do normal de ferritina indicam possível anemia por deficiência de ferro, e números elevados sugerem sobrecarga. A proteína de transporte pode ser avaliada por dois métodos, pela capacidade de ligação do ferro a transferrina (TIBC), ou pelo seu grau de saturação, nas deficiências de ferro a TIBC apresenta-se aumentada, e nos casos de sobrecarga de ferro encontra-se diminuída, pois há muito ferro ligado a esta proteína, desta forma sua capacidade de ligação ao ferro está diminuída. O grau de saturação nas deficiências de ferro encontra-se diminuído, pois a transferrina tem menos ferro ligado, e nos casos de sobrecarga de ferro encontra-se com saturação aumentada, pois todos os sítios ligantes estão ocupados com moléculas de ferro (MANUAL DE EXAMES FLEURY; MANUAL DE EXAMES H. PARDINI).

Sabendo da relevância da análise destas proteínas nos casos citados, torna-se imprescindível sua determinação para avaliar os estoques de ferro do organismo. Utilizando-se manuais de exames e livro de bioquímica clínica nota-se que os valores de referência não se apresentam de forma padrão. Há diferença de valores consideráveis entre uma fonte e outra. Desta forma, o que pode ser considerado deficiência ou sobrecarga de ferro em determinada referência, na outra pode ser considerado dentro do desejável, dificultando até mesmo o diagnóstico do médico. A seguir, apresenta-se a técnica utilizada para determinação de cada um dos parâmetros citados (ferritina, ferro e transferrina), com os valores de referência descritos em tabela comparativa.

#### 3.1 Ferro

Apesar da ferritina continuar sendo a avaliação inicial de sobrecarga de ferro, biópsia hepática é o padrão ouro para quantificação de ferro, contudo, trata-se de um procedimento invasivo, é necessário grande volume de tecido, e apresenta



risco de hemorragia (KNOVICH et al, 2009), sendo assim, a determinação do ferro sérico através da coleta de sangue continua sendo o método de escolha.

A determinação do ferro sérico é usada no diagnóstico diferencial de anemias e hemocromatose. Níveis baixos ocorrem na anemia ferropriva, glomerulopatias e menstruação. Níveis aumentados são encontrados nas hemocromatoses, talassemias, lesão hepática aguda, uso de álcool e anticoncepcionais (MANUAL DE EXAMES H. PARDINI; MANUAL DE EXAMES FLEURY).

A amostra utilizada para determinação do ferro é soro ou plasma. O ferro é liberado da transferrina pela decréscimo de pH, este se dá pela adição de ácido ascórbico, por exemplo. Então, o ferro é reduzido de  $Fe^{+3}$  a  $Fe^{+2}$ , e complexado com um cromógeno, tal como batofenantrolina ou ferrozina. Utilizando de análise espectrofotométrica, tais complexos ferro-cromógeno têm uma absorvância extremamente alta no comprimento de onda adequado, que é proporcional a concentração de ferro (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008; MOTTA, 2003).

Tabela 1 – Valores de Referência Ferro Sérico

<b>FERRO SÉRICO (mcg/dL)</b>		<b>MANUAL DE EXAMES H. PARDINI</b>	<b>MANUAL DE EXAMES ÁLVARO</b>	<b>MANUAL DE EXAMES FLEURY</b>
<b>Homens</b>	<b>70 – 180</b>	<b>60 – 160</b>	<b>35 – 150</b>	<b>49 - 181</b>
<b>Mulheres</b>	<b>60 – 180</b>	<b>40 – 150</b>	<b>35 – 150</b>	<b>37 - 170</b>
<b>Recém Nascidos</b>	<b>95 – 225</b>	<b>90 - 240</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

### 3.2 Ferritina

A ferritina é clinicamente útil na identificação e tratamento de sobrecarga de ferro (KNOVICH et al, 2009), bem como na identificação de deficiência de ferro

(CANÇADO; CHIATONNE, 2010 - B), seu doseamento reflete o estoque celular de ferro (MANUAL DE EXAMES H. PARDINI; MANUAL DE EXAMES FLEURY).

A dosagem de ferritina sérica pode ser realizada por qualquer um de vários métodos, incluindo ensaio imunorradiométrico, ELISA (ensaio imunoenzimático), métodos imunoquimioluminescentes e imunofluorométricos. Os reagentes para estes ensaios estão disponíveis na forma de *kits* de diversos fabricantes (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008).

Tabela 2 – Valores de Referência Ferritina

FERRITINA (ng/mL)	Valores de Referência			
	MOTTA, 2003	MANUAL DE EXAMES H. PARDINI	MANUAL DE EXAMES ÁLVARO	MANUAL DE EXAMES FLEURY
<b>Homens</b>	70 – 435	29 – 300	30 – 323	36 – 262
<b>Mulheres</b>	10 – 160	10 – 100	12 – 150	10 – 64
<b>Ciclícas</b>				
<b>Mulheres</b>	25 – 280	10 – 280	-	24 – 155
<b>Menopáusicas</b>				
<b>Recém Nascidos</b>	25 – 200	25 – 200	25 – 250	25 – 200
<b>6 meses a 15 anos</b>	7 – 160	10 – 140	-	10 – 150

### 3.3 Transferrina

É a principal proteína de transporte de ferro no organismo, sua síntese é inversamente proporcional a quantidade de ferro no organismo. Níveis elevados são encontrados em anemias ferropriva e hemorragias agudas. Valores reduzidos são encontrados em neoplasias, hemocromatose, casos de sobrecarga de ferro e atransferrinemia congênita (MANUAL DE EXAMES H. PARDINI).

A capacidade de ligação do ferro a transferrina (TIBC) é determinada pela adição de  $Fe^{+3}$  para saturar os sítios de ligação na transferrina. A TIBC é uma

medida de concentração máxima de ferro que as proteínas séricas, principalmente a transferrina, podem ligar quando seus sítios ligadores de ferro já estão completamente saturados (MOTTA, 2003). Está frequentemente aumentada na deficiência de ferro e diminuída nas doenças inflamatórias crônicas, e em casos de sobrecarga de ferro (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008; MANUAL DE EXAMES FLEURY).

A TIBC é determinada pela adição do  $\text{Fe}^{+3}$  suficiente para saturar os sítios de ligação de ferro na transferrina. O excesso de ferro é removido, por exemplo, pela adsorção ao pó de carbonato de magnésio, e a análise para conteúdo de ferro é repetida. A TIBC é obtida através da segunda medição (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2008).

Tabela 3 – Valores de Referência Capacidade de Ligação de Ferro a Transferrina (TIBC)

<b>TIBC (mcg/dL)</b>			
<b>MOTTA, 2003</b>	<b>MANUAL DE EXAMES H. PARDINI</b>	<b>MANUAL DE EXAMES ÁLVARO</b>	<b>MANUAL DE EXAMES FLEURY</b>
<b>300 – 360</b>	<b>250 – 410</b>	<b>228 - 428</b>	<b>250 – 450</b>

#### 4 FERRITINA E SUA RELAÇÃO COM DOENÇA HEPÁTICA

A ferritina previne o estresse oxidativo através da regulação da concentração de ferro celular lábil (LEE et al, 2009). No entanto, a um nível crítico de sobrecarga de ferro a capacidade de sequestro seguro é ultrapassada e a desnaturação das subunidades da proteína ocorre, liberando ferro no citoplasma dos hepatócitos. Assim, o fígado é o órgão mais susceptível de ser atingido pela sobrecarga de ferro (KEW, 2009).

Hepatócitos tem uma grande capacidade de armazenamento de ferro. Depois que o ferro entra nos hepatócitos, a parcela que não é utilizada é armazenada nos núcleos dos reservatórios de ferritina, afim de evitar toxicidade posterior (TAKAMI; SAKAIDA, 2011).

Quando a sobrecarga de ferro ocorre, e a capacidade de ligação do ferro a transferrina é excedida, o ferro não ligado a transferrina é captado rapidamente pelo fígado, dando início a sobrecarga. Os danos ao fígado incluem cirrose, fibrose e elevado risco de câncer hepático (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007).

A saturação do receptor de transferrina através saturação da transferrina controla a expressão do peptídeo regulador de ferro, hepcidina, por um mecanismo ainda desconhecido (CHUA et al, 2010).

Hepcidina, uma citocina recém-descoberta, é considerada o hormônio chave regulador de ferro, e é produzido pelos hepatócitos em resposta à sobrecarga de ferro. Através da regulação de ferroportina, pode bloquear a absorção de ferro alimentar dos enterócitos, e também a liberação de ferro pelos macrófagos como mecanismo de reciclagem de eritrócitos senescentes (WARD, 2010; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). A produção de hepcidina é principalmente controlada pela atividade eritropoética da medula óssea, pelos estoques de ferro e presença de inflamação no organismo (SINGH et al, 2011). A expressão de hepcidina diminui em resposta à anemia e hipóxia, independente da carga de ferro (SIAH; TRINDER; OLYNYK, 2005).

Hepcidina atua como um hormônio sistêmico da regulação de ferro. Hepatócitos avaliam o status de ferro do organismo e estimulam ou inibem a liberação de hepcidina de acordo com a necessidade de ferro do corpo. A hepcidina regula a absorção do ferro constantemente em uma base diária, para manter as

reservas de ferro suficientes para a eritropoiese, bem como o mecanismo de feedback para evitar sobrecarga de ferro (CHUA et al, 2010; SINGH et al, 2011).

Aumento da atividade da eritropoiese suprime a produção de hepcidina, o que permite a liberação do ferro armazenado em macrófagos e hepatócitos, e aumento da absorção de ferro, tudo resultando em maior oferta de ferro para síntese de hemoglobina. Quando ocorre a sobrecarga de ferro aumenta-se a expressão de hepcidina, restringindo a absorção de ferro (SINGH et al, 2011; TAKAMI; SAKAIDA, 2011).

No entanto, o ferro celular em excesso é tóxico, e doa elétrons para a produção de radicais hidroxila através da reação de Fenton. Estes radicais causam estresse oxidativo induzindo danos ao DNA, lipídios e proteínas, levando a lesão e morte celular (ORINO; WATANABE, 2008).

Em nosso organismo, os metais de transição mais importantes para a ocorrência dessa reação são  $\text{Cu}^{1+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$ . Nesse sistema, a importância do ferro é mais pronunciada devido a sua maior disponibilidade no organismo. Na maior parte do tempo ele encontra-se complexado com proteínas de transporte (ex. transferrina), e armazenamento (ex. ferritina), exercendo assim um efeito citoprotetor (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006). A expressão de ferritina é provavelmente responsável pela proteção ao estresse oxidativo (ORINO; WATANABE, 2008).

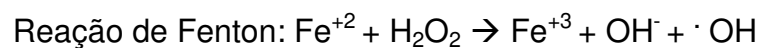
Contudo, o acúmulo de ferro no organismo, rompe o equilíbrio redox da célula e gera estresse oxidativo, o que danifica o DNA, lipídios, proteínas e hepatócitos levando à necrose ou apoptose. O resultado da doença hepática, por sua vez, gera maior quantidade de espécies reativas de oxigênio e dano oxidativo adicional, e podendo resultar em cirrose, uma condição pré-neoplásica (KEW, 2009; BRESGEN et al, 2010).

#### **4.1 Reação de fenton**

O ferro ( $\text{Fe}^{+2}$ ) em excesso catalisa a formação de radicais livres, que causam lesões celulares. A ação desses radicais sobre proteínas, lipídeos e DNA causam graves lesões celulares e teciduais, que levam a necrose ou apoptose. A toxicidade sistêmica ocorre quando o ferro é transportado até os órgãos-alvo, como

coração e fígado. A porção não ligada a transferrina é rapidamente captada pelo fígado, o que coloca este órgão sob particular risco de lesão (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001; GROTTTO, 2010).

O ferro é transportado e estocado ligado a uma proteína específica (transferrina e ferritina, respectivamente), as quais previnem ou minimizam as reações de oxidação catalisadas por estes minerais. Os íons de ferro são muito ativos em reações de óxido-redução. O ciclo redox desses minerais promove a reação de Fenton, a qual libera um potente radical oxidante - hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ) - a partir do  $\text{H}_2\text{O}_2$ . O  $\cdot\text{OH}$  é capaz de retirar um átomo de hidrogênio dos ácidos graxos poliinsaturados da membrana celular e iniciar a peroxidação lipídica. Existem evidências de que no citosol das células hepáticas há "ferro livre" (não ligado a ferritina). Este ferro é facilmente dissociado na forma de íon, tornando-se cataliticamente ativo e apto a participar das reações de produção de espécies reativas de oxigênio. Essas espécies causam vários prejuízos celulares, inclusive às proteínas reguladoras e/ou limitadoras da captação do ferro extracelular. Como consequência do estresse oxidativo, ocorre dano celular com a possível destruição da membrana e morte celular (KOURY; DONANGELO, 2003).



O desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes que resulta na indução de danos celulares pela ação dos radicais livres é denominado estresse oxidativo (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e do nosso metabolismo e, assim, os radicais livres são produzidos naturalmente ou por alguma disfunção biológica (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006), como em pacientes que apresentam ferro em excesso.

Em eucariontes, as mitocôndrias são os principais consumidores de ferro. A sobrecarga de ferro mitocondrial serve como combustível para formação de espécies reativas de oxigênio e contribui para os sinais de estresse oxidativo (GILLE; REICHMANN, 2010).

A mitocôndria não é apenas a potência da célula, é também o seu arsenal. As mitocôndrias sequestram um potente coquetel de proteínas pró-apoptóticas. O mais proeminente entre estes é o citocromo c, um dos transportadores de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial. Um trabalho realizado ao longo dos últimos anos, revelou que citocromo c está longe de ser inócuo, além de apresentar envolvimento na fosforilação oxidativa mitocondrial, a proteína é um dos componentes necessários para ativação da caspase (proteínas que atuam na apoptose) no citosol (HENGARTNER, 2000).

O caminho para apoptose pode ser desencadeado por uma variedade de estressores citotóxicos, como os lipopolissacarídeos, que induzem a ativação das caspases e outras cascatas de sinalização que, em última análise, podem levar à destruição das células por apoptose (ANSARI et al, 2011).

Atualmente, duas vias principais, na qual as caspases estão envolvidas, são descritas, uma baseia-se na hipótese em que a superfície celular recebe um estímulo, sendo conhecida como a via extrínseca, na qual um sinal de morte é transmitido através da ligação de um ligante de morte extracelular, como fator de necrose tumoral (TNF), outra, a via intrínseca, ocorre como consequência do estresse celular e é mediada pelo citocromo c na mitocôndria (GRUTTER, 2000).

Os membros da família Bcl-2 (proteínas que regulam a permeabilidade da membrana da mitocôndria) podem induzir a ruptura da membrana externa da mitocôndria. É possível que a família Bcl-2 controle a homeostase dos membros da mitocôndria. Neste modelo, os sinais apoptóticos podem alterar a fisiologia mitocondrial (por exemplo, troca iônica ou fosforilação oxidativa) de tal forma que a organela inche, resultando na ruptura física da membrana externa e liberação de proteínas no citosol. A função dos membros da família Bcl-2 é a de regular a liberação de fatores pró-apoptóticos, em particular citocromo c, do compartimento intramembranar da mitocôndria para o citosol (HENGARTNER, 2000). O citocromo quando liberado pela mitocôndria induz à apoptose, geralmente, tal evento ocorre quando a mitocôndria sofre por excesso de radicais livres. Quanto mais ferro livre estiver presente na célula, maior será quantidade de ferro disponível para participar da reação de Fenton, e maior será a formação de radicais livres que acabarão favorecendo a liberação do citocromo c, levando à morte celular.

Diferentes fatores têm sido apontados como estimuladores das vias apoptóticas, entre eles a desregulação da homeostase entre a geração e a supressão de radicais livres tem uma grande importância (ANSARI et al, 2011).

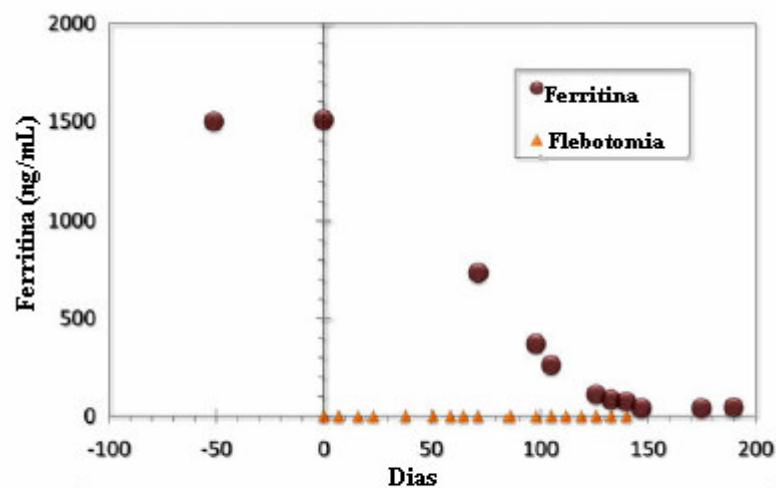
A função da ferritina sugere que esta pode servir como uma proteína citoprotetora, minimizando a formação de radicais livres dentro da célula pelo sequestro de ferro (ORINO et al, 2001), já que a ferritina serve como uma proteína armazenadora deste, evitando que o ferro fique de forma livre e que esteja disponível para ser utilizado na reação de Fenton, contudo, quando o aumento de ferro no organismo ocorre de forma exacerbada, a ferritina não tem capacidade para armazenar todo ferro lábil (KOHGO et al, 2008). Desta forma, a formação de radicais livres acaba ocorrendo, e a morte celular como consequência ao estresse oxidativo é inevitável.



## 5 TRATAMENTO

O tratamento do paciente com sobrecarga de ferro compreende a remoção do excesso de ferro do organismo por meio de flebotomia ou de sangria terapêutica. Trata-se de um procedimento seguro, econômico e eficaz, que consiste da remoção inicial de sangue (350 mL – 450 mL), uma ou duas vezes por semana, dependendo do paciente, porém, quando os níveis séricos apresentarem-se dentro do desejável, as sangrias devem ocorrer a cada 2-3 meses (Figura 4) (CANÇADO; CHIATTONE, 2010 – A; SANTOS et al, 2009 - B), contudo, dieta com deficiência de ferro ajuda a manter os níveis dentro do normal (ORINO; WATANABE, 2008).

Ferro armazenado como ferritina não é quelado diretamente a taxas clinicamente úteis, de modo que a remoção do ferro acumulado é lenta e, baseia-se na pequena fração de ferro lábil, que está disponível para quelação. Idealmente, a terapia de quelação deve começar antes que a significativa sobrecarga de ferro se desenvolva. Uma vez que a sobrecarga de ferro tenha se desenvolvido, pode levar anos para reduzir o armazenamento de ferro no organismo a níveis seguros (PORTER; SHAH, 2010).



**Figura 4. Redução dos níveis de ferritina em pacientes com sobrecarga de ferro, quando realizada flebotomia.**

Adaptado de KNOVICH et al, 2009

## **6 OUTRAS DOENÇAS RELACIONADAS AO EXCESSO DE FERRO**

### **6.1 Talassemia**

Talasseмииs constituem um grupo heterogêneo de doenças geneticamente determinadas, que se caracterizam por defeito na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas da hemoglobina (NEUFELD, 2010). Trata-se de uma hemoglobinopatia que decorre da diminuição ou ausência de produção de um ou mais tipos da cadeia globínica, levando ao acúmulo do outro tipo cuja síntese está preservada. As cadeias em excesso são instáveis e precipitam, levando a alterações da membrana eritrocitária e à destruição precoce das células (SONATI; COSTA, 2008).

Os pacientes com talassemia têm sobrecarga corporal de ferro, originada pelas transfusões frequentes. Cada mililitro de transfusão de hemácias contém cerca de 1 mg de ferro. Há também um acúmulo de ferro adicional, devido à deficiência da produção de cadeias de hemoglobina de forma normal (SANTOS et al, 2009 - A). Riscos relacionados à transfusão de hemácias, como transmissão de doenças infecciosas preocupam os pacientes, mas, sobretudo, as complicações relacionadas à sobrecarga de ferro devem ter atenção especial, pois depende do grau de adesão ao tratamento ferroquelante, com a finalidade de manter o balanço corporal de ferro e, ao mesmo tempo, deve-se tentar evitar os efeitos adversos associados ao uso excessivo do agente ferroquelante (CANÇADO, 2008). O ferro em excesso que não sofre ação quelante é depositado no sistema endócrino, hepático e sistema cardíaco causando prejuízo funcional aos órgãos (SANTOS et al, 2009 - A).

A terapia ferroquelante é indispensável para a sobrevivência de pacientes com hemosiderose secundária a transfusões de hemácias (FABRON JR; TRICTA, 2003).

### **6.2 Hemocromatose**

A hemocromatose é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por distúrbio do metabolismo de ferro, associada, na maioria das vezes, à mutação do gene HFE, e está caracterizada pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, com acúmulo progressivo desse íon em diferentes órgãos e tecidos, especialmente fígado, coração, pâncreas e pele, podendo ocasionar lesão celular e tecidual, e fibrose (CANÇADO; CHIATTONE, 2010 – A; COUTO, 2007).

A partir do momento em que a quantidade de ferro absorvido ultrapassa a capacidade ferroquelante do organismo, ou seja, de armazená-lo e "neutralizá-lo", e se tem liberação de ferro dos macrófagos para a circulação, somada a alta saturação da transferrina plasmática, o ferro livre em excesso deposita-se nos hepatócitos e em outras células parenquimatosas, ocasionando perda funcional do órgão (SANTOS et al, 2009 - B).

Os sintomas mais frequentes são fadiga, artrite, dor abdominal, diminuição da libido ou impotência sexual e perda de peso. Os sinais clínicos mais frequentes para o diagnóstico são hepatomegalia, hiperpigmentação da pele, esplenomegalia e diabetes tipo 2 por falha no funcionamento das células pancreáticas devido ao excesso de ferro tecidual (CANÇADO; CHIATTONE, 2010 – A; DOMINGOS, 2006).

A primeira manifestação bioquímica da hemocromatose é o aumento da saturação de transferrina que reflete o afluxo não controlado de ferro para corrente sanguínea. A elevação da ferritina não deve ser considerada como marcador isolado de hemocromatose, sendo biópsia hepática o padrão ouro para o diagnóstico da patologia, além de se solicitar a pesquisa do genótipo (COUTO, 2007).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ferritina se mostra importante no diagnóstico de sobrecarga de ferro, principalmente nos distúrbios de absorção do ferro, como na hemocromatose, ou em casos de excesso de ferro adquirido por transfusões frequentes, como é o caso da talassemia, pois ferro livre em excesso no organismo torna-se tóxico, pela reação de Fenton. Tratamentos para quelar o ferro livre estão disponíveis, porém com inúmeros efeitos colaterais e de difícil adesão ao tratamento.

Sabendo-se da importância em dosear ferro, ferritina e transferrina para avaliar os estoques de ferro do organismo, pouca referência é encontrada quando se relaciona estes parâmetros à doença hepática. As pesquisas para este assunto encontram-se estagnadas, visto pela dificuldade em encontrar materiais para pesquisa de fontes atuais. É uma área que se tem muito a descobrir e deve ser explorada com o intuito de ajudar os pacientes que apresentam excesso de ferro antes que a doença hepática venha a se desenvolver, prejudicando o funcionamento do órgão, e diminuindo a qualidade de vida destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B. **Toxicologia na prática clínica**. Belo Horizonte. Folium. 2001.
- ANDREWS, N.C. Disorders of iron metabolism. **The New England Journal of Medicine**. V.341, nº 26, p. 1986-1995. 1999.
- ANSARI, N., et al. Attenuation of LPS- induced apoptosis in NGF-differentiated PC12 cells via NF-kB pathway and regulation of cellular redox status by an oxazine derivative. **Biochimie**. p. 1-10. 2011.
- AROSIO, P.; LEVI, S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. **Free Radical Biology and Medicine**. Elsevier. Itália, v.33, nº 4, p. 457-463. 2002.
- BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e a defesa do organismo. **Química Nova**. Salvador – BA, v.29, nº1, p.113-123. 2006.
- BÉREZ, V., et al. Soluble transferrin receptor and mutations in hemochromatosis and transferrin genes in a general Catalan population. **Clinica Chimica Acta**. Elsevier. Espanha, v. 353, p. 205-208. 2005.
- BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**. Campinas – SP, v.12, nº2, p.123-130. 1999.
- BRESEGEN, N., et al. Iron-mediated oxidative stress plays an essential role in ferritin-induced cell death. **Free Radical Biology and Medicine**. Elsevier. V. 48, p. 1347-1357. 2010.
- BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. **Tietz: Fundamentos de Química Clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2008.
- CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.32, nº6, p. 269-275. 2010 - A.
- CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia Ferropênica no adulto – causas, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V. 32, nº3, p. 240-246. 2010 - B.
- CANÇADO, R.D. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v.31, nº3, p. 121-122. 2009.

CANÇADO, R.D. Talassemia beta maior: uma nova era. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo – SP, v.30, nº6, p.434-435. 2008.

CHUA, A.C.G., et al. Iron uptake from plasma transferrin by a transferrin receptor 2 mutant mouse model of haemochromatosis. **Journal of Hepatology**. V.52, p. 425-431. 2010.

COUTO, C.A. Doenças Hepáticas Metabólicas: Hemocromatose. **Prática Hospitalar**. Minas Gerais, Ano IX, nº 54, p.107-112 . 2007.

DESCHAMPS, E.M.; MIÑA, A.; DIÉGUEZ, M.A. Isoformas de la transferrina: Utilidad clínica de su determinación. **Revista de Diagnóstico Biológico**, Madri – Espanha, v.52, nº1, p. 35-39. 2003.

DOMINGOS, C.R.B. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto – SP, v. 28, nº4, p. 241-242. 2006.

ESTEVIÃO, I.F., et al. Valores de ferritina sérica em beta talassemia heterozigota. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto – SP, v.32, nº2, p.171-172. 2010.

FABRON JR, A.; TRICTA, F. Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto – SP, v.25, nº3, p. 177- 188. 2003.

GILLE, G.; REICHMANN, H. Iron-dependent functions of mitochondria-relation to neurodegeneration. **Journal of Neural Transmission**. Alemanha. 2010.

GODOY, M.F., et al. Ferritina Sérica e Coronariopatia Obstrutiva: Correlação Angiográfica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Rio Preto – São José – São Paulo, v.88, nº 4, p.430-433. 2007.

GROTTO, H.Z.W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 30, nº5, p. 390-397. 2008.

GROTTO, H.Z.W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Campinas – SP, v.32, nº2, p.8-17. 2010.

GOMME, P.T.; MCCANN, K.B. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. **Drug Discovery Today**. Elsevier. Austrália, v.10, nº 4, p. 267-273. 2005.

GRUTTER, M.G. Caspases: key players in programmed cell death. **Current Opinion in Structural Biology**. Elsevier. V. 10, p. 649-655. 2000.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, M.C. **Free radicals in biology and medicine**. 4ª ed. Oxford. USA – New York. 2007.

HALKHATEEB, A.A.; CONNOR, J.C. Nuclear ferritin: A new role for ferritin in cell biology. **Biochimica and Biophysica Acta**. Elsevier. USA, v.1800, p. 793-797. 2010.

HENGARTNER, M.O. The Biochemistry of apoptosis. **Nature**. New York – USA, v.407, p.770-776. 2000.

KEW, M.C. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. **Cancer Letters**. Elsevier. V.286, p. 38 – 43. 2009.

KNOVICH, M.A., et al. Ferritin for the clinician. **Blood Reviews**. Elsevier. USA, v.23, p. 95-104. 2009.

KOHGO, Y., et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. **International Journal of Hematology**. Japão, v. 88, p. 7-15. 2008.

KOURY, J.C; DONANGELO, C.M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Revista de Nutrição**. Campinas – SP, v.16, nº 4, p. 433-441. 2003.

LADERO, J.M., et al. Oscillations in serum ferritin associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**. Madrid – Espanha, v.101, nº 1, p. 31-40. 2009.

LÁZARO, F.J., et al. Biological tissue magnetism in the frame of iron overload diseases. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**. Elsevier. Espanha. V. 316, p. 126-131. 2007.

LEE, J.H., et al. Ferritin binds and activates p53 under oxidative stress. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Elsevier. V.389, p. 399 – 404. 2009.

LORENZI, T.F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed Rio de Janeiro: MEDSI, 2006.

MANUAL DE EXAMES. **Centro de Análises e Pesquisas Clínicas ÁLVARO**. FERRITINA. Disponível em: <http://www.alvaro.com.br/home/exame/209>. Acesso em 04/04/2011.

MANUAL DE EXAMES. **Centro de Análises e Pesquisas Clínicas ÁLVARO**. FERRO. Disponível em: <http://www.alvaro.com.br/home/exame/211>. Acesso em 04/04/2011.

MANUAL DE EXAMES. **Centro de Análises e Pesquisas Clínicas ÁLVARO**. TRANSFERRINA. Disponível em: <http://www.alvaro.com.br/home/exame/210>. Acesso em 04/04/2011.

MANUAL DE EXAMES. **Laboratório FLEURY**. São Paulo, 1999.

MANUAL DE EXAMES. **Instituto de Patologia Clínica H. PARDINI**. Disponível em <http://www.hermespardini.com.br/imagens/2002.pdf>. Acesso em 10/04/2011.

MOREIRA, V.F.; ROMÁN, A.S.L. Anemia ferropénica. Tratamiento. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**. Madrid, v. 101, nº1, p.70. 2009.

MOTTA, V.T. **Bioquímica clínica para o laboratório**: princípios e interpretações. 4ª ed. São Paulo. Robe Editorial, 2003.

NEUFELD, E.J. Update on iron chelators in Thalassemia. **American Society of Hematology**. Boston – MA, p. 451-455. 2010.

ORINO, K., et al. Ferritin and the response to oxidative stress. **Biochemical Journal**. USA. V. 357, p. 241-247. 2001.

ORINO, K.; WATANABE, K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. **The Veterinary Journal**. Elsevier. Japão, v.178, p. 191-201. 2008.

PORTER, J.B.; SHAH, F.T. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. **Hematology/Oncology Clinics of North America**. Elsevier. V. 24, p. 1109 – 1130. 2010.

RODRIGUES, L.P.; JORGE, S.R.P.F. Deficiência de ferro na mulher adulta. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 32, p. 49-52. 2010.

SANTOS, A.F., et al. Protective action of deferiprone and deferoxamine in erythrocytes isolated from patients with B- thalassemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo – SP, v. 31, nº 6, p. 444-448. 2009 - A.

SANTOS, P.C.J.L., et al. Alterações moleculares associadas a hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo – SP, v.31, nº3, p.192 – 202. 2009 - B.

SIAH, C.W.; TRINDER, D.; OLYNYK, J.K. Iron Overload. **Clinica Chimica Acta**. Elsevier. Austrália, v.358, p. 24-36. 2005.

SINGH, B., et al. Hpcidin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism. **Clinica Chimica Acta**. Elsevier. India. 2011.

SONATI, M.F.; COSTA, F.F. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre – RS, v. 84, nº4, p. 540-551. 2008.

TAKAMI, T.; SAKAIDA, I. Iron regulation by hepatocytes and free radicals. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**. Japão, v. 48, nº 2, p. 103 – 106. 2011.

VLADIMIROVA, L.S.; KOICHEV, V.K. Potentiometric assessment of iron release during ferritin reduction by exogenous agents. **Analytical Biochemistry**. Elsevier. V. 404, p. 52–55. 2010.



ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia**: fundamentos e prática. São Paulo. Atheneu, 2004.

WANG, W., et al. Serum ferritin: Past, present and future. **Biochimica et Biophysica Acta**. Elsevier. USA, v. 1800, p. 760–769. 2010.

WARD, R. An update on disordered iron metabolism and iron overload. **Hematology**. Toronto – Canadá, v. 15, nº 5, p. 311-317. 2010.

WATT, R.K.; HILTON, R.J.; GRAFF, D.M. Oxido-reduction is not the only mechanism allowing ions to traverse the ferritin protein shell. **Biochimica et Biophysica Acta**. Elsevier. USA, v.1800, p. 745-759. 2010.

YAMANISHI, H., et al. Evaluation of a model of latent pathologic factors in relation to serum ferritin elevation. **Clinical Biochemistry**. Elsevier. V. 40, p. 359–364. 2007.

YOU, S.; WANG, Q. Ferritin in atherosclerosis. **Clinica Chimica Acta**. Elsevier. USA, v. 357, p. 1-16. 2005.