Documento de Briefing: Porfirinas e Pigmentos Biliares

**Fontes:** Excertos de "Capítulo 31.pdf" por Victor W. Rodwell, PhD e Robert K. Murray, MD, PhD.

**1. Introdução e Importância Biomédica**

As porfirinas e os pigmentos biliares são biomoléculas intimamente relacionadas, com papéis cruciais na saúde e na doença. O documento destaca a importância de compreender sua bioquímica para entender:

* As diversas funções das hemoproteínas.
* As porfirias, um grupo de doenças causadas por anomalias na biossíntese das porfirinas.
* A icterícia, uma condição comum resultante de níveis elevados de bilirrubina no plasma.

**2. Porfirinas**

As porfirinas são compostos cíclicos formados pela união de quatro anéis de pirrol através de pontes de metino. São capazes de formar complexos com íons metálicos, sendo o **heme** um exemplo fundamental, contendo ferro e presente em hemoproteínas como a hemoglobina, mioglobina, citocromo c e citocromo P450, que desempenham funções vitais como transporte de oxigênio, armazenamento e transporte de elétrons.

**2.1. Biossíntese do Heme**

A síntese do heme é um processo complexo que ocorre tanto no citosol quanto nas mitocôndrias da maioria das células de mamíferos (exceto eritrócitos maduros). Aproximadamente 85% da síntese ocorre em precursores eritroides na medula óssea e 15% em hepatócitos.

* **Passo Inicial:** A biossíntese do heme começa com a condensação de succinil-CoA e glicina, catalisada pela enzima mitocondrial **δ-aminolevulinato sintase (ALA sintase)**. Esta é a enzima reguladora chave na biossíntese hepática do heme.
* Existem duas isoenzimas: ALAS1 (expressão generalizada) e ALAS2 (expressa apenas em células precursoras de eritrócitos).
* A ALA sintase 1 (ALAS1) é a enzima limitante da velocidade no fígado e é regulada negativamente pelo próprio heme, que atua como um repressor.
* **Intermediários Anfibólicos Chave:** A condensação de succinil-CoA e glicina inicia a biossíntese do heme.
* **Localização Intracelular:** As enzimas da biossíntese do heme estão localizadas tanto no citosol (e.g., ALA desidratase, hidroximetilbilano sintase, uroporfirinogênio III sintase, uroporfirinogênio descarboxilase) quanto nas mitocôndrias (e.g., ALA sintase, coproporfirinogênio oxidase, protoporfirinogênio oxidase, ferroquelatase).
* **Processo:** Uma série de oito reações enzimáticas transforma os precursores em porfirinogênios e, finalmente, em heme, com a incorporação do ferro ferroso (Fe2+) pela ferroquelatase (heme sintase) como passo final.

**2.2. Porfirinas vs. Porfirinogênios (Cor)**

"As porfirinas têm cor e fluorescem". Ao contrário dos porfirinogênios, que são incolores, as porfirinas possuem cor e fluorescência. Isso se deve à presença de "duplas ligações conjugadas nos anéis de pirrol e nos grupos metileno de ligação das porfirinas", que estão ausentes nos porfirinogênios, onde os anéis de pirrol são conectados por pontes de metileno (—CH2—). Essa conjugação confere às porfirinas "propriedades ópticas e de fluorescência".

**2.3. As Porfirias (Transtornos da Biossíntese do Heme)**

As porfirias são doenças genéticas (ou adquiridas, como no envenenamento por chumbo) resultantes de deficiências em enzimas da via de biossíntese do heme. Isso leva à acumulação de metabólitos precursores tóxicos e/ou à deficiência de produtos intermediários.

* **Sintomas:** Os sinais e sintomas resultam da "deficiência de produtos intermediários além do bloqueio enzimático ou do acúmulo de metabólitos antes do bloqueio".
* **Fotosensibilidade:** Acúmulo de porfirinogênios na pele e tecidos, que se oxidam espontaneamente a porfirinas, causando danos devido à excitação e reação com oxigênio molecular.
* **Sintomas Neuropsiquiátricos:** Acúmulo de ALA e PBG e/ou diminuição do heme.
* **Classificação:** Podem ser eritropoéticas ou hepáticas, dependendo dos órgãos mais afetados (medula óssea ou fígado), ou agudas/cutâneas, baseadas nas características clínicas.
* **Exemplos Notáveis (e enzimas envolvidas):Porfiria Intermitente Aguda:** Deficiência da hidroximetilbilano sintase. Acúmulo de ALA e porfobilinogênio (PBG).
* **Porfiria Eritropoética Congênita:** Deficiência da uroporfirinogênio III sintase. Acúmulo de uroporfirina I. Associada a fotosensibilidade severa.
* **Porfiria Cutânea Tarda:** Deficiência da uroporfirinogênio descarboxilase. Aumento da uroporfirina urinária I.
* **Porfiria por Deficiência de ALA Desidratase:** Extremamente rara, causada pela deficiência da ALA desidratase.
* **Anemia Sideroblástica Ligada ao X:** Embora não seja uma porfiria, está relacionada à deficiência da ALAS2.
* **Tratamento:** Principalmente sintomático, incluindo a "evitação de medicamentos que induzem a produção de citocromo P450" (como barbitúricos, que podem precipitar crises ao reduzir os níveis de heme), "ingestão de grandes quantidades de carboidratos" e "administração de hemina para reprimir a síntese de ALAS1". Para fotosensibilidade, "filtros solares e possivelmente administração de β-caroteno".

**3. Catabolismo do Heme e Pigmentos Biliares**

O catabolismo do heme ocorre principalmente em células reticuloendoteliais (fígado, baço, medula óssea) e resulta na formação de pigmentos biliares e ferro, que é reutilizado.

* **Hemo-oxigenase:** O catabolismo do heme é iniciado pela enzima **hemo-oxigenase** (microssomal), que converte o heme férrico (Fe3+-heme) em biliverdina, monóxido de carbono (CO) e Fe3+.
* "Fe3+-heme + 3O2 + 7e– → biliverdina + CO + Fe3+".
* **Biliverdina Redutase:** Em humanos, a biliverdina (pigmento verde) é subsequentemente reduzida pela **biliverdina redutase** a bilirrubina (pigmento amarelo).
* "Biliverdina + NADPH + H+ → bilirrubina + NADP+".
* **Produção Diária:** Adultos humanos formam de 250 a 350 mg de bilirrubina por dia, principalmente da hemoglobina.

**3.1. Metabolismo da Bilirrubina no Fígado**

A bilirrubina, sendo pouco solúvel em água, passa por três etapas principais no fígado:

1. **Transporte:** A bilirrubina é transportada para o fígado ligada à **albumina sérica**.

* A bilirrubina ligada à albumina não conjugada não pode atravessar a barreira hematoencefálica, mas em altas concentrações, a bilirrubina livre pode causar danos cerebrais em recém-nascidos (kernicterus).

1. **Captação:** É absorvida pelos hepatócitos por um sistema de transporte facilitado.
2. **Conjugação:** A bilirrubina é convertida em uma forma mais solúvel em água pela conjugação com ácido glicurônico.

* A enzima **bilirrubina UDP-glicuronosiltransferase** (no retículo endoplasmático) catalisa a transferência de dois resíduos de glicuronosil do UDP-glicuronato para a bilirrubina, formando monoglicuronídeo e, principalmente, diglicuronídeo de bilirrubina.

1. **Secreção Biliar:** A bilirrubina conjugada é secretada ativamente na bile por um transportador de ânions orgânicos multiespecíficos (MOAT), um "mecanismo de transporte ativo, que provavelmente limita a velocidade de todo o processo do metabolismo da bilirrubina hepática".

**3.2. Bilirrubina no Intestino**

No intestino, a bilirrubina conjugada é desconjugada por β-glicuronidases bacterianas e reduzida a urobilinogênios (tetrapirróis incolores). Parte dos urobilinogênios é reabsorvida (ciclo entero-hepático), e o restante é oxidado a urobilinas coloridas, sendo excretado nas fezes, conferindo-lhes a cor.

**4. Icterícia (Hiperbilirrubinemia)**

A icterícia é uma condição caracterizada por coloração amarelada da pele e dos tecidos, devido a níveis elevados de bilirrubina no plasma (acima de 1 mg/dL, 17 μmol/L). Pode ser causada por superprodução de bilirrubina, falha na excreção pelo fígado danificado ou obstrução dos ductos biliares.

**4.1. Medição de Bilirrubina**

* **Bilirrubina Direta:** "Bilirrubina direta" refere-se à bilirrubina conjugada (glicuronídeo de bilirrubina), medida na ausência de metanol adicionado.
* **Bilirrubina Indireta:** A "bilirrubina indireta" é a bilirrubina não conjugada, calculada como a diferença entre a bilirrubina total e a bilirrubina direta (medida na presença de metanol).

**4.2. Causas de Icterícia (Classificação)**

A icterícia é classificada com base na sua causa subjacente:

* **Pré-hepática (ou Icterícia Acolúrica):** Resulta da "sobreprodução de bilirrubina" (e.g., anemias hemolíticas), onde o fígado, embora funcional, não consegue conjugar todo o excesso. Caracterizada por aumento da bilirrubina indireta, urobilinogênio urinário aumentado e ausência de bilirrubina na urina.
* **"Icterícia fisiológica" neonatal:** Causada por hemólise acelerada e imaturidade do sistema hepático para captação, conjugação e secreção de bilirrubina.
* **Hepática:** Causada por "doenças hepáticas" (e.g., hepatite, cirrose, câncer de fígado, hiperbilirrubinemia tóxica), que prejudicam a captação, conjugação ou secreção de bilirrubina. Pode haver aumento da bilirrubina direta e indireta.
* **Síndrome de Crigler-Najjar (Tipos I e II) e Síndrome de Gilbert:** Defeitos na bilirrubina UDP-glicuronosiltransferase, resultando em hiperbilirrubinemia não conjugada. A gravidade varia com a atividade enzimática remanescente.
* **Hiperbilirrubinemia Tóxica:** Disfunção hepática induzida por toxinas (cloroformio, tetracloreto de carbono, etc.) ou infecções (hepatite viral), dificultando a conjugação da bilirrubina.
* **Pós-hepática (ou Icterícia Colúrica):** Resulta da "obstrução do sistema biliar" (e.g., cálculos biliares, câncer de pâncreas), impedindo a excreção da bilirrubina conjugada. Caracterizada por aumento da bilirrubina direta, bilirrubina presente na urina e urobilinogênio urinário ausente ou em traços. As fezes tornam-se pálidas.
* **Síndrome de Dubin-Johnson:** Defeito na proteína envolvida na secreção de bilirrubina conjugada na bile.
* **δ-bilirrubina:** Fração de bilirrubina conjugada que se liga covalentemente à albumina em níveis plasmáticos altos, permanecendo elevada durante a recuperação da icterícia obstrutiva.

**5. Resumo de Fatos Essenciais**

* **Heme:** Porfirina contendo ferro, composta por quatro anéis de pirrol unidos por pontes de metino.
* **Biosíntese do Heme:** Envolve oito reações enzimáticas (citosólicas e mitocondriais). Inicia com succinil-CoA e glicina. **ALAS1** é a enzima reguladora chave hepática.
* **Porfirias:** Transtornos genéticos (ou adquiridos) da biossíntese do heme, levando a acúmulo de precursores tóxicos e/ou deficiência de heme. Causam fotosensibilidade e/ou problemas neurológicos.
* **Catabolismo do Heme:** Inicia com **hemo-oxigenase** (formando biliverdina), seguida pela **biliverdina redutase** (formando bilirrubina).
* **Bilirrubina:** Transportada ligada à albumina ao fígado, onde é conjugada com glicuronato pela **bilirrubina UDP-glicuronosiltransferase** para aumentar a solubilidade.
* **Icterícia:** Condição de níveis elevados de bilirrubina no plasma. Classificada como pré-hepática, hepática ou pós-hepática.
* **Bilirrubina Direta vs. Indireta:** Direta (conjugada), indireta (não conjugada). A distinção é crucial para o diagnóstico da causa da icterícia.