

BIOQUÍMICA EM MEDICINA

Vol. III

Temas e Mapas Metabólicos
de Bioquímica Fisiológica

**Os Editores agradecem a generosa comparticipação financeira
da Fundação Calouste Gulbenkian que tornou possível
a publicação desta obra**

BIOQUÍMICA EM MEDICINA

Vol. III

Temas e Mapas Metabólicos
de Bioquímica Fisiológica

Editores

J. Martins e Silva

Carlota Saldanha



Edições Colibri

Título Bioquímica em Medicina – Vol. III
Temas e Mapas Metabólicos de Bioquímica Fisiológica

Autor © J. Martins e Silva e Carlota Saldanha

Edição Edições Colibri

ISBN 978-972-772-977-7

Depósito legal 307 109/10

Data de edição Março de 2010

Índice

VOLUME I

Análises e Perspectivas

Prefácio	9
----------------	---

Capítulo 1 – Acesso ao Ensino de Bioquímica em Medicina e Avaliação Diagnóstica de Conhecimentos

1 – Preparação real dos alunos candidatos ao curso de Medicina, na área da química. In: J Soc Ciên Méd Lisboa 1984; 148:28-32	15
2 – Ensino de bioquímica. In: Boletim FML 1986; 16:1-2	23
3 – Apreciação de uma avaliação diagnóstica precedente ao ensino de bioquímica em 1986/1987. In: Actas do IV Cong Nac Educ Méd, Lisboa 9-11/Janeiro/1987	25
4 – Avaliação diagnóstica dos interesses, vivências e conhecimentos de química dos alunos admitidos à FML em 1989/1990. In: Acta Méd Port 1991; 4:37-42	37
5 – Acesso à Faculdade de Medicina de Lisboa. Avaliação dos conhecimentos específicos de química e perfil sócio-cultural dos alunos admitidos nos anos lectivos de 1989/90 e 1990/91. In: Boletim FML 1991; Série II, 8:20, 5-15	51
6 – Análise de alguns factores académicos e demográficos potencialmente preditores do rendimento na disciplina de bioquímica pelos estudantes de medicina admitidos na Faculdade de Medicina de Lisboa em 1990/1991. In: Educ Méd 1992, 3 (3): 106-124	69

- 7 – Proposta de re-estruturação das perguntas de química nas provas específicas de biologia, física e química e suas implicações.
In: Educ Méd 1993, 4 (1), 18-26 87
- 8 – Insuficiente escolaridade de química orgânica do ensino pré-universitário Português.
In: Rev. Química 1994, 55:10 99
- 9 – Um cuidado adicional na pré-graduação.
In: Rev FML 1996; III (3-4) 63-64 103
- 10 – Hábitos de estudo e estilos de aprendizagem dos alunos do 1º ano da Faculdade de Medicina de Lisboa – caracterização e evolução.
In: Rev FML 2000; Série III 5 (5): 313-317 107
- 11 – Self-learning habits of students.
In: *Medical Education in Europe. Anthology of Med-Net Conference Presentations* 1998, Lille and 1999, Maastricht, pg 75-80, 1999 113

Capítulo 2 – Bioquímica na formação médica

- 12 – Relevância da bioquímica no curriculum médico. Ensaio sobre a educação médica e a sua dependência da investigação e ciências experimentais.
In: J. Soc. Ciên. Méd Lisboa. 1984; CXLVIII: 81-94 121
- 13 – A bioquímica no progresso médico.
In: Boletim FML 1986, 16:1-2 145
- 14 – Considerações sobre algumas modalidades de formação pós-graduada em bioquímica patológica.
In: Educ Méd 1989, 3 (2): 160-165 149
- 15 – Ensino pós-graduado em bioquímica.
In: Rev Medicina 1990; 6:3-7 159

Capítulo 3 – Relatórios Pedagógicos

- 16 – Relatório pedagógico. – J. Martins e Silva, 1978 169
- 17 – Relatório pedagógico. – Carlota Saldanha, 2004 195

VOLUME II**Metodologias e Programas de Estudo****Capítulo 4 – Programas de Estudo**

- 18 – Programas de estudo (Programas, sumários e procedimentos seguidos nas disciplinas de Bioquímica e Bioquímica Fisiológica. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa)
In: Edição do Instituto de Bioquímica/Instituto de Biopatologia Química, FML (2005) 11
- 19 – A aprendizagem de bioquímica por métodos experimentais
In: Actas do IV Congresso Nacional de Educação Médica, Lisboa, 9-11 de Janeiro 1987 239
- 20 – Curso de iniciação à investigação científica – uma experiência pedagógica no âmbito da bioquímica
In: Rev FML1995; Série II (2) 102-104 257
- 21 – Uma experiência de ensino-aprendizagem baseado em problemas com alunos de medicina sem aproveitamento anterior em bioquímica fisiológica
In: Comunicação apresentada em *Annual Conference of the Association for Medical Education in Europe*, Beer Sheva, Israel, 27-30/Agosto/2000 261

Capítulo 5 – Metodologias

- 22 – Estágio de investigação laboratorial em bioquímica: acção *in vitro* e *in vivo* do LPS
In: Rev. FML 2002; Série III, 7 (6): 279-286 291
- 23 – Cursos livres de bioquímica experimental para alunos de medicina: 15 Anos de uma Iniciativa Pedagógica
In: Edição do Instituto de Bioquímica, FML (1997) 307
- 24 – Seminários pré-graduados de bioquímica: uma proposta didáctica para melhorar a interacção intra e interdisciplinar no curso de medicina
In: Rev FML 1995; Série II, I(4):182-184 337
- 25 – Seminários multidisciplinares de bioquímica (1989/90-2006-07)
In: Actas de Bioquímica, volume 8, 2007 343

VOLUME III**Temas e Mapas Metabólicos de Bioquímica Fisiológica****Capítulo 6 – Problemas e casos clínicos de aplicação bioquímica**

- 26 – Temas de Bioquímica Fisiológica.
In: Edição do Instituto de Bioquímica, FML (1ª Ed: 1996; 2ª Ed 1997) 11
- 27 – Temas de Bioquímica Fisiológica (Colectânea de problemas e casos clínicos seleccionados para o ensino-aprendizagem de estudantes de Medicina na disciplina de Bioquímica Fisiológica, de 1998 a 2005).
In: Edição do Instituto de Bioquímica/Instituto de Biopatologia Química, FML (2005) 39

Capítulo 7 – Diagramas

- 28 – Mapas metabólicos e outros esquemas 201

Capítulo 6

Problemas e Casos Clínicos de Aplicação Bioquímica

Temas de Bioquímica Fisiológica – 1*

*J. Martins e Silva, Henrique Sobral do Rosário,
Jorge Lima, Carlos Moreira*

Prefácio da 1.^a edição

A utilização de exemplos médicos como cenário de ensino-aprendizagem tem sido uma experiência pedagógica estimulante, bem aceite pelos docentes e discentes de Bioquímica.

Com o decorrer dos anos, e desde que no ano lectivo de 1992/93 começámos a utilizar aqueles temas no ensino no mesmo do 1.º Ano, algumas coisas foram alterados mas o conceito manteve-se.

É nossa convicção de que a Bioquímica ensinada aos alunos de Medicina deverá ter consistência mas sem nunca perder de vista os objectivos de formação em que se insere.

É uma opção pedagógica controversa e com riscos potenciais, sobretudo se não houver muita ponderação nos exemplos seleccionados, ou se a utilização dos exemplos não se circunscrever, muito cuidadosamente, aos conteúdos científicos da Bioquímica.

É portanto um exercício complexo cujo êxito depende essencialmente de desejo de aprender e da vontade de ensinar.

Os “Casos Clínicos” começaram também a fazer parte da metodologia de ensino da Química Fisiológica a partir do ano lectivo de 1994/95, aquando da formação da Área de Bioquímica com duas disciplinas em continuidade. Agora com o novo programa curricular extensivo ao 2.º Ano, em que a disciplina tem a designação de Bioquímica Fisiológica (a contrapor à Bioquímica Celular no 1.º ano), entendemos que seria útil proceder à publicação destes textos, reunindo todas as situações que constituirão o campo de ensino-aprendizagem nas aulas teórico-práticas, durante 1996/97. A maioria dos

* Livrete editado pelo Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 1996 (1.^a edição), 1997 (2.^a edição).

textos agora publicados foram sendo preparados e utilizados nos anos lectivos anteriores, tendo alguns sido readaptados e corrigidos, em função de experiências adquiridas e sugestões recebidas.

Pela primeira vez, um dos “Casos Clínicos” aqui incluídos será utilizado na prova final de avaliação da disciplina deste ano lectivo, com questionário específico apropriado.

Os autores desejam que esta colectânea seja útil para a aprendizagem de Bioquímica Fisiológica.

Agradecimentos: Os autores estão reconhecidos à Colega Ana Forjaz de Lacerda pela colaboração prestada na elaboração de um dos temas, e à Senhora D. Emília Alves pela preparação dactilográfica dos textos.

1ª Edição: 1996

2ª Edição (revista e corrigida): 1997

Índice

Enzimologia

Glicidos (Doença de McArdle)

Lípidos (Deficiência de carnitina)

Glicidos, Lípidos e Proteínas

Purinas e Pirimidinas (Gota)

Metabolismo do Etanol (Coma alcoólico)

Metabolismo da Bilirrubina (Doença de Gilbert)

Citocinas (Endotoxínemia experimental)

Regulação Hormonal (Cetoacidose diabética)

Eixo Hipotálamo-Hipofisário (Doença de Cushing)

Catecolaminas (Feocromocitoma)

Equilíbrio Ácido-Base (Alcalose metabólica)

Função Respiratória do Sangue (Intoxicação por CO)

Metabolismo do Ferro (Anemia ferropénica)

Membrana Eritrocitária (Esferocitose hereditária)

Bioquímica do Neutrófilo (Doença granulomatosa crónica)

Hemostase (Hemofilia A/ Deficiência de proteína C)

Bioquímica do Endotélio

“Stress” Oxidativo (Favismo)

Nutrição (Kwashiorkor)

Oligoelementos (Doença de Wilson)

Vitaminas (Pelagra/ Deficiência de vitamina C)

TEMA: Enzimologia

«...do ponto de vista bioquímico, a vida consiste num sequência integrada de reacções químicas catalisadas por enzimas.»

D.W.Moss e P.J.Butterworth em *Enzymology and Medicine*

1. Preencha a legenda da Fig 1 (cinética enzimática de Michaelis-Menten).

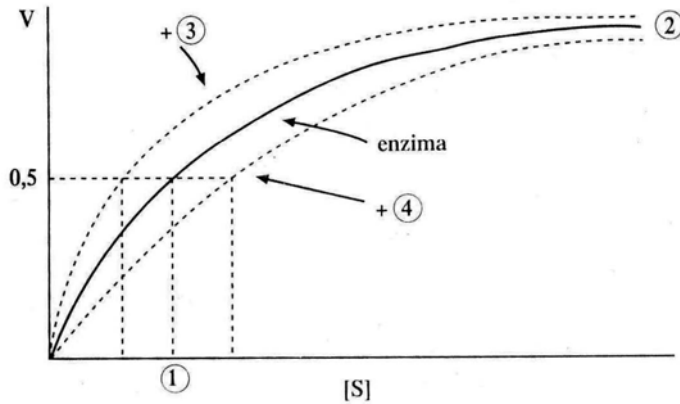


Fig 1

2. O que entende por ① e por ② e como variam na presença de ③ e de ④?
3. Considere que a enzima representada apresenta uma temperatura óptima de 25°C e um pH óptimo de 5. O que sucede à actividade enzimática se incubarmos a enzima com o substrato a 45°C e a pH = 9?
4. O que são isoenzimas e que características possuem que permitem a sua separação electroforética?
5. Que explicação sugere para os diferentes valores de ① para a glicose, nas seguintes isoenzimas: glicocinase (~10 mM) e hexocinase (~0,01-0,1 mM).
6. Qual é a importância da determinação da concentração de enzimas no plasma?
7. Preencha o Quadro 1.
8. Observe atentamente os padrões electroforéticos representados na Fig 2. Quais serão os tecidos provavelmente lesados?
9. Qual seria o padrão electroforético no caso de uma lesão hepática?

Quadro 1 – Distribuição tecidual das isoenzimas da LDH

Isoenzimas	Composição das subunidades	Tecidos nos quais a isoenzima ocorre como forma predominante
LDH-1
LDH-2
LDH-3	HHMM	Células linfóides, cérebro, rim
LDH-4
LDH-5

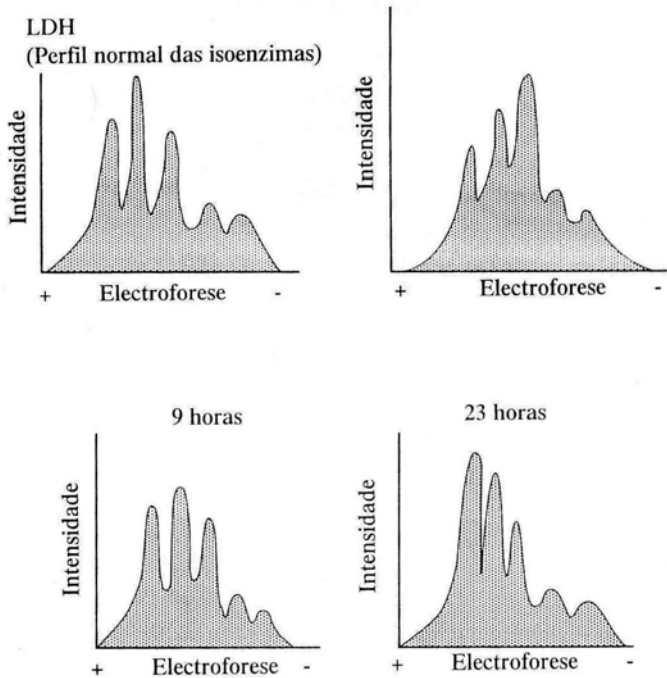


Fig. 2

10. Na colheita das amostras de sangue em doentes que se obtiveram os padrões anteriores, que precauções devem ser tomadas para assegurar a validade e o carácter informativo dos resultados?
11. Observe a Fig 3 (curvas Michaelis típicas para as isoenzimas 1 e 5 da LDH na presença de diferentes concentrações de piruvato). Que explicação sugere para as alterações observadas?

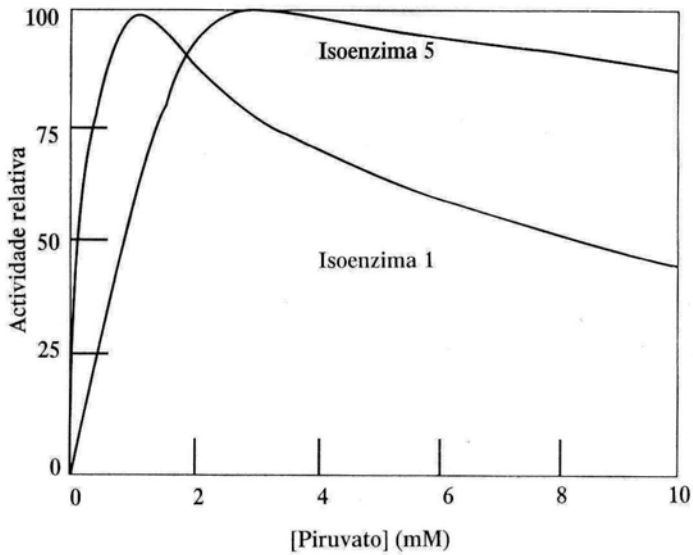


Fig 3

TEMA: Revisões do Metabolismo geral – Glicídios

Caso Clínico:

A.R.L., sexo masculino, 24 anos, após exercício físico intenso apresenta-se com câibras e dificuldades no relaxamento muscular; apresenta evidência de mioglobínúria e aumento sérico de creatino-quinase (CK).

Após prova padronizada de exercício muscular revelou as seguintes concentrações séricas:

Parâmetros	Valores de referência	Após exercício
CK	25-90 U/L	300 U/L
Mioglobina	Ausente	Presente
Lactato	0,6-1,7 mmol/L	1,0 mmol/L
Piruvato	60-170 μ mol/L	100 μ mol/L

Biopsia muscular: aumento dos depósitos de glicogénio peri-sarcoplasmático; redução da actividade da fosforilase do glicogénio (com coloração histoquímica específica).

Foi feito o diagnóstico de **Glicogenose tipo V (Doença de McArdle)**.

Questões:

1. Quais são as consequências bioquímicas da deficiência da glicogénio-fosforilase?
2. Como interpreta as alterações clínicas e laboratoriais?
3. Como interpreta um aumento da glicemia neste jovem após administração de glicagina ou epinefrina? Esperaria encontrar o resultado anterior se o doente ingerisse concomitantemente um café (cafeína)?
4. Como relaciona glicogenólise/glicogénese?
5. Que conselhos daria a este jovem antes de ele fazer exercício físico?
6. O diagnóstico de Doença de McArdle só pode ser feito após se diferenciar de outras alterações genéticas (clínica e laboratorialmente) semelhantes: são as Glicogenoses tipoVII, que incluem como exemplo as deficiências da fosfofrutocinase muscular e da desidrogenase láctica (isoenzima M).
 - a) Qual a função destas enzimas?
 - b) Justifique a semelhança das manifestações clínicas daquelas diferentes doenças.
- c) Quais são os mecanismos gerais que regulam a glicólise anaeróbia? A que anomalias da regulação metabólica se referem aquelas 3 alterações enzimáticas?

TEMA: Revisões do Metabolismo Geral – Lípidos
--

Caso Clínico

A.G., sexo masculino, 6 anos.

Inicia um quadro de fraqueza muscular progressiva e urina escura. Segundo a mãe, a criança na noite anterior brincou até mais tarde e na manhã seguinte não se conseguia levantar, chorando com dores.

Antecedentes pessoais: episódios periódicos de hipoglicemia desde há 3 meses.

O exame neurológico revelou diminuição da força nas extremidades dos membros, superiores e inferiores.

Foi feito um electromiograma, que revelou padrão compatível com miopatia. Fez várias biopsias musculares (coloração-negro de Sudan) que

demonstraram a presença de vacúolos lipídicos no interior das fibras musculares.

Exames laboratoriais:

- Creatino-cinase (CK) = 200 U/L (V.R.: 25-90 U/L)
- Presença anormal de mioglobina na urina
- Carnitina: – diminuição da concentração sérica
- Outros doseamentos nas amostras de músculo: diminuição da concentração de carnitina, aumento da concentração de triglicéridos.

Foi diagnosticada **deficiência em carnitina**.

Questões:

1. Qual é a função da carnitina?
2. Quais são as implicações bioquímicas da deficiência da carnitina? Haverá algum outro défice metabólico que possa dar origem a manifestações semelhantes?
3. Como interpreta as alterações clínicas e laboratoriais?
4. Terá esta criança dificuldades em oxidar o piruvato (derivado da glicose)?
5. Como interpreta nesta criança uma melhoria dos sintomas após a introdução duma dieta com triglicéridos contendo apenas ácidos gordos de cadeia curta?
6. Quais são as enzimas que actuam no ciclo de oxidação dos ácidos gordos?
7. Quais as diferenças entre a oxidação dos ácidos gordos saturados e a dos ácidos gordos insaturados?
8. Se a criança ficasse em jejum prolongado, observar-se-ia cetose?
9. O hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) é um intermediário comum de 2 importantes metabolitos, ambos dependentes da acetil-CoA em excesso. A que processos metabólicos nos referimos?

Léxico: *Electromiograma* – registo do potencial eléctrico das fibras musculares

Sintoma – queixas subjectivas

Miopatía – alterações patológicas do músculo

Biopsia – colheita *in vivo* de um fragmento do órgão ou tecido, para exame histológico, bioquímico, microbiológico ou imunológico.

TEMA: Revisões do Metabolismo Geral; Glicídios, Lípidos e Proteínas*Caso Clínico:*

O Joaquim N., caucasiano de 24 anos de idade, com a profissão de electricista, estava desesperado com a sua obesidade, que se acentuava progressivamente desde a adolescência, até atingir 105Kg. A obesidade complicava a sua vida social e também a actividade profissional, particularmente quando tinha de subir a escadotes ou trabalhar em posição agachada. Aconselhado por amigos, iniciou uma dieta de jejum quase total, que incluía apenas líquidos, vitaminas e sais minerais. Três semanas depois de começar este regime perdera cerca de 10kg. Após perda acentuada de peso nos primeiros 3 a 4 dias, vem diminuindo cerca de 300g/dia. Todavia, sente-se enfraquecido e apático, notando grande atrofia nas massas musculares. Resolveu então consultar o médico de família que, entre outras recomendações (como a de suspender de imediato a dieta) o mandou fazer exames laboratoriais ao sangue, cujos resultados no soro são claramente diferentes das análises que fizera antes de começar o seu “tratamento”, e que sabia estarem “normais”:

Parâmetros (determinação sérica)	Antes	Agora
Glicose (mmol/L)	5,0	4,7
Ácidos gordos (mmol/L)	0,5	1,0
Corpos cetónicos (mmol/L)	0,05	5,0
Lactato (mmol/L)	1,4	0,9
Ureia (mmol/L)	4,0	7,5
Osmolalidade (mosmol/L)	290	350

Questões:

1. Tendo em conta a evolução do caso, aconselharia aquele regime dietético ao Joaquim? Em que critérios bioquímicos se apoia?
2. Numa perspectiva metabólica, qual seria o mecanismo lógico para perder peso, num indivíduo sem causas patológicas aparentes?
3. Atendendo a que na sua actividade profissional o Joaquim consome 2000 a 2500 kcal/dia, e tendo em conta a reserva calórica do organismo, como referencia o seu consumo metabólico ao longo do período de “tratamento”?
4. Como explica (metabolicamente) que o doente se sinta “enfraquecido, apático e note atrofia muscular”?
5. Como explica a variação dos parâmetros determinados antes e depois da dieta? Que sequência multienzimática prevaleceu naquelas fases, e que consequências são de esperar do aumento dos corpos cetónicos e ácidos gordos em circulação?

6. Como justifica (metabolicamente) a relativa manutenção dos valores da glicemia?
7. Como justifica o aumento da ureia e da osmolalidade?

TEMA: Purinas e Pirimidinas

Caso Clínico:

X.P., 53 anos de idade, sexo masculino, raça caucasiana.

Apresenta desde há algumas horas queixas de artralguas muito intensas e de instalação súbita, localizadas ao pé direito. X.P teria na noite anterior, durante uma festa, consumido bebidas alcoólicas em excesso.

Nega ter tido anteriormente qualquer episódio sintomático semelhante. Refere antecedentes familiares de litíase renal.

O exame físico revelou sinais inflamatórios a nível do pé direito, particularmente evidentes na primeira articulação meta-tarsicofalângica direita. Não se observaram outras alterações.

De entre os exames auxiliares pedidos, destaca-se:

- Ácido úrico (sérico) = 670 $\mu\text{mol/L}$ (V.R. < 420 $\mu\text{mol/L}$).
- Exame de aspirado do líquido sinovial da articulação afectada, que revelou:
 - *Alterações inflamatórias inespecíficas, com aumento de leucocitos.*
 - Por microscopia com luz polarizada, destacou-se a presença de cristais de ácido úrico intra-leucocitários.

Foi feito um diagnóstico de **artrite gotosa aguda** (primeiro episódio clínico).

Questões:

1. Qual é a importância metabólica do ácido úrico?
2. Como interpreta bioquimicamente o aumento da sua concentração sérica e as alterações clínicas encontradas?
3. Que vias metabólicas conhece para a síntese das purinas? Qual é a importância relativa de cada uma delas?
4. Estabeleça um paralelo entre as vias de síntese das purinas e das pirimidinas.
5. Poderia o quadro clínico acima referido estar presente em casos de necessidade aumentada de NADPH? Justifique.
6. Como decorre a regulação da síntese dos nucleótidos?

TEMA: Metabolismo do Etanol*Caso Clínico:*

D.S.F., 60 anos de idade, sexo masculino. É trazido ao Serviço de Urgência por perda de consciência, na sequência de grande ingestão (não quantificada) de bebidas alcoólicas. Segundo os acompanhantes, desde há cerca de 10 anos que DSF revela acentuados hábitos alcoólicos, referindo ainda que o doente tem perdido peso progressivamente.

O exame objectivo confirmou a alteração de consciência (coma), e revelou défice ponderal acentuado.

Os exames laboratoriais realizados revelaram:

Parâmetros	Concentração determinada	Valores de referência
Glicose (soro)	3,1 mmol/L	4,2-6,4 mmol/L
Lactato (soro)	6,5 mmol/L	0,6-1,7 mmol/L
Acetoacetato (soro)	310 μ mol/L	<100 μ mol/L
β -hidroxibutirato (soro)	910 μ mol/L	<300 μ mol/L
pH (sangue total arterial)	7,19	7,35-7,45
Hemoglobina (sangue total venoso)	11,1 g/dL	14-18 g/dL

Diagnosticou-se **coma alcoólico**, associado a consumo crónico de etanol. Iniciou-se imediatamente terapêutica, que consistiu em:

- Hemodiálise.
- Glicose intravenosa, acompanhada de suplementação com tiamina.

Questões:

1. Descreva o metabolismo do etanol.
2. Analise as consequências bioquímicas da normal metabolização de elevadas quantidades de etanol.
3. Como interpreta as alterações nutricionais sugeridas pela história clínica?
4. Interprete as alterações laboratoriais encontradas.
5. Justifique a terapêutica efectuada.
6. Comente a afirmação: “O consumo crónico de etanol está normalmente associado a deficiências vitamínicas e de oligoelementos”.

Léxico: *Hemodiálise* – processo de purificação do sangue, segundo o qual ele é obrigado a atravessar uma solução de diálise, da qual está separado por uma membrana semi-permeável; por mecanismos de difusão e de convecção, são removidos do sangue substâncias e produtos metabólicos osmoticamente activos que, em condições normais, são excretados pelo rim.

TEMA: Metabolismo da Bilirrubina*Caso Clínico*

A.R.V., sexo feminino, 19 anos de idade que consulta o seu médico assistente por ter notado, desde há 3 dias, “os olhos amarelos”. Diz ter estado durante a semana anterior com gripe. Negou antecedentes de quadro clínico semelhante.

O exame objectivo apenas encontrou as escleróticas ictéricas.

Os exames laboratoriais realizados revelaram:

Parâmetros	Concentração determinada	Valores de referência
Bilirrubina total (plasma)	72 $\mu\text{mol/L}$	2-20,5 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina directa (plasma)	10 $\mu\text{mol/L}$	<7 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina indirecta (plasma)	62 $\mu\text{mol/L}$	<12 $\mu\text{mol/L}$
Hemoglobina (sangue total)	14,3 g/L	12-16 g/L
Hemoglobina (plasma)	2,0 mg/L	0,5-2,2 mg/L
Bilirrubina urinária	não presente	ausente

Após 15 dias, a reavaliação dos valores laboratoriais permitiu verificar a normalização daqueles que se encontravam alterados.

Complementou-se então o estudo com a medição da bilirrubina total plasmática após 48 horas em dieta hipocalórica (400kcal/48h):

Bilirrubina total (tempo 0)	17,5 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina total (após 48 horas)	51,5 $\mu\text{mol/L}$

Confirmou-se o diagnóstico de **Doença de Gilbert**.

Questões:

- Qual é a importância da bilirrubina? Descreva o seu mecanismo de síntese e de excreção.
- Como relaciona a bilirrubina com a via de síntese das porfirinas?
- Interprete bioquimicamente o estudo analítico realizado inicialmente. Qual é a relevância da determinação dos níveis de hemoglobina e de haptoglobina?
- Consideraria importante avaliar a concentração urinária de urobilino-génio? Justifique.
- Qual é o fundamento bioquímico para o estudo complementar dos níveis plasmáticos de bilirrubina após jejum?
- Comente a seguinte afirmação: “a análise dos níveis plasmáticos relativos da bilirrubina conjugada e não conjugada permite diferenciar os diferentes mecanismos desencadeadores de icterícia”.

TEMA: Citocinas e Adaptação do Metabolismo Hepático a Estímulos Agressores

Endotoxínemia experimental em humanos:

Participaram num estudo, devidamente autorizado por um comité de ética, 6 voluntários saudáveis, do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 25 e os 26 anos. Um mês antes do início do estudo, nenhum dos voluntários sofria de qualquer tipo de doença febril e todos evidenciavam índices laboratoriais (hematológicos, hepáticos e renais) dentro da normalidade. A endotoxina (*Escherichia coli*) utilizada, após ter sido dissolvida numa solução isotónica salina, foi administrada por via endovenosa (2 ng/Kg de peso). Em seguida, foram feitas várias recolhas de amostras de sangue venoso, durante um período total de 6 horas.

Resultados:

- Cerca de 50 a 90 minutos após a injeção todos os voluntários apresentavam mialgias, cefaleias, calafrios e náuseas.
- Observou-se aumento da temperatura corporal e da frequência cardíaca em todos os participantes do estudo.
- Ao fim de 120 minutos todos apresentavam diminuição da tensão arterial, coincidindo com o máximo da temperatura corporal.
- Verificou-se que a endotoxina induzia modificações da temperatura corporal e no número de leucócitos (Fig 1).
- Foram observadas variações nos níveis séricos do factor de necrose tumoral (TNF) e da interleucina-6 (IL-6) (Fig 2).

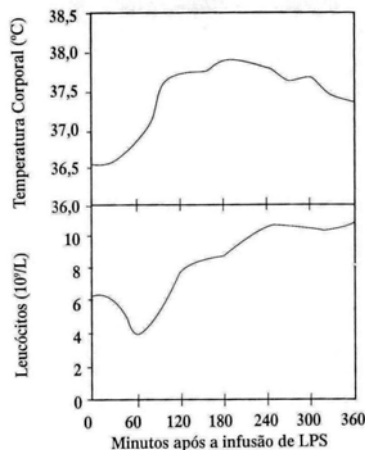


Figura 1

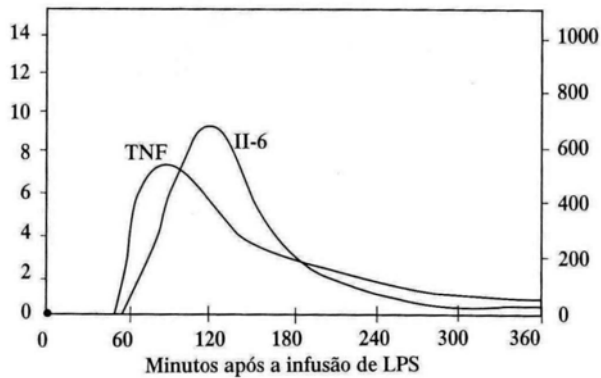


Figura 2

Questões:

1. Quais foram as alterações laboratoriais verificadas concomitantemente aos efeitos sistêmicos provocados pela endotoxínemia?
2. Como interpreta o aumento da temperatura corporal?
3. Como interpreta a diferença temporal entre o aparecimento de TNF e de IL-6 séricos?
4. A endotoxínemia provoca um rápido aumento da síntese e liberação de citocinas a partir dos leucócitos. Qual é a principal tríade de citocinas que induzem a síntese hepática de proteínas da fase aguda?
5. Quais são as principais proteínas hepáticas da fase aguda (positivas e negativas)?
6. Qual é a proteína de fase aguda hepática mais sensível e específica da reacção inflamatória?
7. Além da regulação das proteínas da fase aguda, que outras funções metabólicas hepáticas são influenciadas pelas citocinas?
8. Do ponto de vista metabólico quais são os principais órgãos-alvo do TNF?

Léxico: *Endotoxina* – componente da parede externa de bactérias Gram-negativas, quimicamente identificado como um lipopolissacárido (LPS); desencadeia uma resposta inflamatória por parte do hospedeiro.

TEMA: Regulação Hormonal*Caso Clínico:*

J.A., sexo masculino, 30 anos, com *diabetes mellitus* diagnosticada há 15 anos, fazendo terapêutica habitual com insulina e seguindo uma dieta adequada. Mantinha um bom controlo metabólico, monitorizado periodicamente pela hemoglobina A1c.

Na semana após o Natal é trazido ao Serviço de Urgência. À entrada destacava-se: sonolência e pouca reacção a estímulos externos; desidratação da pele e mucosas; taquipneia; hálito “a maçãs”.

Os familiares referem que durante o dia anterior J.A. teve náuseas e vômitos. Desconhecem alterações no esquema terapêutico habitual.

Avaliação laboratorial em amostras de sangue colhido na admissão:

Parâmetros	Concentração determinada	Valores de referência
Glicose (soro)	55 mmol/L	8-11 mmol/L
β-Hidroxibutirato (soro)	15 mmol/L	<0,25 mmol/L
Acetoacetato (soro)	3 mmol/L	<0,2 mmol/L
Ureia (soro)	21 mmol/L	3-9 mmol/L
pH (sangue arterial)	7,02	7,35-7,45

Foram obtidas amostras de urina, que revelaram a presença de glicose: (+ + + / + + + +) e corpos cetónicos: (+ + + / + + + +).

Foi diagnosticado **como cetoacidótico secundário a *diabetes mellitus* descompensada.**

Questões:

1. Quais são as hormonas secretadas pelo pâncreas? Quais são as suas acções? Como se interrelacionam?
2. Como decorre a síntese e secreção da insulina?
3. Descreva os mecanismos através dos quais a insulina actua nas células-alvo.
4. Como interpreta bioquimicamente as alterações clínicas e laboratoriais encontradas?
5. Como explica a importância da HbA1c como marcador metabólico da diabetes?

TEMA: Eixo Hipotálamo-Hipofisário*Caso Clínico:*

M.A.H., sexo feminino, 31 anos de idade. Apresenta-se com queixas de aumento de peso (cerca de 25 Kg desde há 2 anos), astenia e amenorreia.

Ao exame físico destaca-se: fâcies pletórico; obesidade marcada com distribuição preferencialmente centrípeta (tronco e face); hirsutismo; hipertensão arterial (sistólica/diastólica = 160/115 mmHg); humor depressivo.

De entre alguns exames laboratoriais que já tinha realizado destaca-se a hiperglicemia de 8,1 mmol/L (V.R.= 4,2-6,4).

Realizou seguidamente algumas análises e provas de função endocrinológica:

Parâmetros	Concentração determinada	Valores de referência
Cortisol (urina; 8h. a.m.)	410 nmol/L	V.R.= 55-275 nmol/L
Cortisol (urina; 8h. a.m.), após prova de supressão com dexametasona	400 nmol/L	_____
17-cetosteróides (urina de 24 horas)	33 µmol/d	V.R. = 5,5-28 µmol/d
ACTH (plasma; 8h. a.m.)	160 pmol/L	V.R. <18 pmol/L
ACTH (plasma; 8h. a.m.), após infusão de CRF	300 pmol/L	_____

Dos exames auxiliares de imagem realizados destaca-se:

- *Radiografia simples do crânio (perfil)*: alargamento da sela turca.
- *Ressonância Magnética Nuclear craniana*: massa hipofisária de diâmetro \approx 20mm, localizada centralmente na sela turca, com ligeira extensão suprasselar. Foi feito um diagnóstico de **Síndrome de Cushing**, sugestivamente associado a um macroadenoma hipofisário corticotrópico.

Questões:

1. Identifique e descreva as características estruturais e funcionais das hormonas do eixo hipotálamo-hipofisário.
2. Explique o fundamento das análises e provas de função hormonal utilizadas, considerando os mecanismos de regulação da acção do eixo hipotálamo-hipofise sobre os órgãos alvo.
3. Relativamente às hormonas do córtex suprarrenal:
 - a) Quais são?

- b) Como são sintetizadas?
 c) Quais são as suas acções?
4. Como interpreta as alterações clínicas encontradas? E a hiperglicemia?
 5. Esperaria encontrar neste quadro clínico sinais de hiper-pigmentação cutânea? Justifique.

TEMA: Catecolaminas

Caso Clínico:

Doente do sexo masculino, 35 anos, enviado à Consulta de Hipertensão do Serviço de Cardiologia por hipertensão arterial grave, resistente à terapêutica.

Aos 25 anos foi-lhe diagnosticada hipertensão arterial, após crise convulsiva. Manteve hipertensão grave e crises hipertensivas frequentem que o obrigavam a recorrer aos serviços de urgência com certa assiduidade, apesar de ter sido medicado com vários fármacos anti-hipertensores. Referia episódios frequentes de palpitações, cefaleias occipitais intensas, turvação e perda temporária da visão, palidez e sudorese excessiva. Queixava-se, também, de ansiedade marcada e emagrecimento de 20 Kg nos últimos 5 anos.

Não havia antecedentes familiares de hipertensão ou outras doenças relevantes para a história.

Na altura da consulta tinha tensão arterial (diastólica/sistólica) de 130/210mm Hg (sentado), e frequência cardíaca de 100 ppm.

No estudo analítico salienta-se:

Urina		Plasma	
Ácido vanilmandélico (VR: 1,9-9,0 mg/24h)	Metanefrinas (VR: <0,4 mg/24 h)	Epinefrina (VR: <80 pg/ml)	Norepinefrina (VR: 104-540 pg/ml)
16 mg/24h	4 mg/24h	85 pg/ml	560 pg/ml

Ecografia abdominal: «...pequena formação nodular provavelmente em relação com a supra-renal esquerda...».

Tomografia Axial Computorizada: «... na região da loca supra-renal esquerda observa-se uma formação nodular de contornos regulares com cerca de 4 cm de maior diâmetro, sólida, ligeiramente heterogénea...»

O doente foi submetido à excisão cirúrgica da supra-renal esquerda e o exame histológico da peça operatória confirmou o diagnóstico: **Feocromocitoma**.

Questões:

1. O que são catecolaminas? Quais são as principais funções bioquímicas e fisiológicas?
2. Como interpreta bioquimicamente as análises laboratoriais e as alterações clínicas encontradas?
3. As catecolaminas são sintetizadas a partir de um aminoácido. Identifique-o, indicando a sua proveniência e outros destinos metabólicos que possa ter.
4. Descreva a via de síntese das catecolaminas e indique o respectivo mecanismo de regulação.
5. De que forma a vitamina C e o cobre podem influenciar a síntese das catecolaminas?
6. Comente a seguinte afirmação: «a capacidade da medula supra-renal em sintetizar epinefrina pode estar relacionada com a sua localização estratégica no interior do córtex supra-renal».

TEMA: Equilíbrio Ácido – Base e Hidro-Electrolítico*1º Caso Clínico:*

J.H.G., 34 anos de idade, sexo masculino. Recorre ao Serviço de Urgência por vômitos intensos após ingestão de alimentos em mau estado de conservação. De entre as análises realizadas destaca-se a gasimetria arterial:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
pH	7,52	7,40±0,02
PO ₂	96 mmHg	95±5 mmHg
PCO ₂	53 mmHg	40±2 mmHg
HCO ₃ ⁻	31,1 mEq/L	24±2 mEq/L

Questões:

1. Interprete bioquimicamente os valores obtidos pela gasimetria.
2. Quais são os mecanismos pelos quais o organismo controla alterações instantâneas de pH? Distinga os mecanismos de regulação intracelulares dos extracelulares.
3. Quais são os órgãos que participam mais activamente na regulação do equilíbrio ácido-base?
4. Neste caso, quais serão os mecanismos compensadores mais importantes?

2º Caso Clínico:

C.E.J., 49 anos de idade, sexo feminino. É trazida ao Serviço de Urgência após ter presenciado um acidente de viação na via pública. Apresenta antecedentes de neurose ansiosa, estando medicada com ansiolíticos.

No exame objectivo evidencia estado de grande ansiedade e aumento da frequência respiratória.

Realizou-se gasimetria de sangue arterial, que revelou:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
pH	7,53	7,40±0,02
PO ₂	97 mmHg	95±5 mmHg
PCO ₂	26 mmHg	40±2 mmHg
HCO ₃ ⁻	19,4 mEq/L	24±2 mEq/L

Questões:

- Qual é o mecanismo primário que está na origem desta alteração do equilíbrio ácido-base.
- Relacione os valores de HCO₃⁻ com os valores de PCO₂.
- Descreva o transporte de CO₂ dos tecidos para os pulmões.
- Que mecanismos bioquímicos organismo utilizará primariamente para compensar esta alteração?

TEMA: Função respiratória do sangue
Caso Clínico:

T.P.D., 56 anos de idade, sexo masculino, trabalhador da indústria petroquímica. Após um dia de trabalho, recorre ao Serviço de Urgência, com o seguinte quadro clínico: dispneia e taquipneia; dor pré-cordial; náuseas, vômitos e cefaleias; confusão e labilidade emocional, evoluindo para síncope.

Das análises laboratoriais destacam-se:

Gasimetria arterial	Valores observados	Valores de referência
PO ₂	98 mmHg	95±5 mmHg
SatO ₂	65%	97±2%
PCO ₂	38 mmHg	40±2 mmHg
pH	7,32	7,40±0,02
HCO ₃ ⁻	17,9 mEq/L	24±2 mEq/L
COHb (sangue total)	32%	Não fumador: 0-2,3%

		Fumador: 2,1-4,2%
CK total (soro)	101 U/L	25-90 U/L
LDH (soro)	532 U/mL	200-450 U/mL

A análise à urina revelou mioglobínúria.

Diagnosticou-se **intoxicação aguda com monóxido de carbono**. A instituição da terapêutica (fornecimento de O₂ hiperbárico), iniciada imediatamente após suspeita de diagnóstico, permitiu a reversão do quadro clínico-laboratorial.

Questões:

1. Caracterize estrutural e funcionalmente a hemoglobina.
2. Quais são os mecanismos que regulam o fornecimento de O₂ aos tecidos periféricos? Discuta-os.
3. Explique o mecanismo de intoxicação pelo monóxido de carbono
4. Justifique as alterações que espera encontrar na curva de dissociação da oxi-hemoglobina no contexto de intoxicação por monóxido de carbono. O que pensa suceder à diferença arterio-venosa da PO₂ nesta situação?
5. Como interpreta a acidose existente? E as concentrações séricas de CK e LDH? E a mioglobínúria?

TEMA: Metabolismo do Ferro

Caso Clínico:

A.C.G. é uma rapariga de 16 anos que desde há dois meses se queixa de astenia, cansaço fácil e dificuldade de concentração. No interrogatório clínico regista-se o facto de, no último ano, apresentar perdas sanguíneas abundantes durante os períodos menstruais (menorragias). No exame objectivo há a realçar uma palidez acentuada da pele e mucosas.

Da avaliação laboratorial efectuada destacam-se os seguintes valores:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Hemoglobina (Hb)	8,0	11,5 – 15,5 (g/dL)
N.º de eritrócitos	2,7	3,9 – 5,6 (x10 ¹² /L)
Volume Globular Médio (VGM)	70	80 – 95 (fL)
Hemoglobina Globular Média (HGM)	22	27 – 34 (pg)
Concentração Média de Hemoglobina Globular (CMHG)	32	30 – 35 (g/dL)

Ferro (Fe)	35	50 – 150 (µg/dL)
Ferritina	5	12 – 150 (µg/dL)
Transferrina	450	250 – 370 (µg/dL)

Diagnosticou-se **anemia ferropénica**.

Questões:

1. Como interpreta bioquimicamente as análises laboratoriais e as alterações clínicas encontradas?
2. Qual é o valor da saturação da transferrina? Que tipo de resposta eritropoiética esperaria encontrar neste quadro clínico?
3. Qual o valor esperado de protoporfirina eritrocitária livre?
4. Após avaliação clínica, a doente iniciou terapêutica com ferro por via oral. Quais são os factores que interferem com a sua absorção?
5. Descreva o metabolismo do ferro após a sua absorção.
6. Qual a função bioquímica e fisiológica da transferrina, da ferritina e da hemossiderina?
7. De que forma uma deficiência de cobre pode influenciar o metabolismo do ferro?

TEMA: Membrana Eritrocitária

Caso Clínico:

F.F.V., 9 anos de idade, sexo feminino. É trazida pelos pais ao médico assistente com queixas prolongadas de astenia, atraso de crescimento e mau rendimento escolar. O exame objectivo realizado revelou: confirmação de atraso de crescimento; mucosas descoradas; escleróticas ligeiramente ictéricas; e esplenomegalia. Possuía antecedentes familiares de anemia (não caracterizada).

Os exames laboratoriais realizados revelaram:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
N.º de eritrocitos	$3,1 \times 10^{12}/L$	$3,9-5,6 \times 10^{12}/L$
Hemoglobina	10,1 g/L	11,5-15,5 g/L
Volume Globular Médio	73 fL	80-95 fL
Hemoglobina Globular Média	30 pg	27-34 pg
Concentração. Média de Hemoglobina Globular	38 g/dL	30-35 g/dL
Reticulócitos	5,8%	0,8-2,0%

- Esfregaço de sangue: muitos esferocitos
- Teste da fragilidade osmótica eritrocitária: aumentada

Outros parâmetros no plasma ou no soro:	Valores observados	Valores de referência
Bilirrubina total	2,0 mg/dL	0,3-1,0 mg/dL
Bilirrubina directa	0,2 mg/dL	0,1-0,3 mg/dL
Haptoglobina	0,2 g/L	0,5-2,2 g/L
Hemoglobina	8,2 mg/dL	1,0-5,0 mg/dL
LDH	585 U/mL	200-450 U/mL

- Teste de Coombs directo (presença de anticorpos anti-eritrocitários: negativo).

Diagnosticou-se **Esferocitose Hereditária**.

Questões:

1. Analise a composição da membrana eritrocitária. Descreva a função dos seus principais componentes.
2. Como interage a membrana com o citosqueleto do eritrocito?
3. Refira os principais mecanismos reguladores da deformabilidade eritrocitária.
4. O que define grupo sanguíneo?
5. Interprete as alterações clínicas e laboratoriais encontradas.

TEMA: Bioquímica do Neutrófilo

Caso Clínico:

F.A., sexo feminino, nasceu em 1990 de uma gravidez de termo sem complicações. Os pais eram saudáveis e não consanguíneos. Um irmão mais velho de F.A. faleceu aos 6 anos por pneumonia bilateral e tinha frequentemente infecções bacterianas. Após dois abscessos nos gânglios linfáticos cervicais (aos 13 e 21 meses), e um abscesso por *Staphylococcus aureus* no lobo direito do fígado (aos 33 meses), o diagnóstico de **Doença Granulomatosa Crónica** foi confirmado pela completa ausência de redução do Nitro Azul de Tetrazolium (NBT) e pela diminuição da formação de anião superóxido pelos seus fagócitos. Após instituição de terapêutica antibiótica profiláctica houve diminuição da frequência de infecções.

Questões:

1. Como interpreta bioquimicamente as alterações clínico-laboratoriais encontradas?
2. O que entende por “burst” respiratório e qual é a sua eventual relação com o complexo enzimático alterado nesta doente?
3. Como interpreta a manutenção de actividade do “burst” respiratório nos neutrófilos activos mesmo na presença de CN^- ?
4. Quais são as outras espécies reactivas formadas a partir do anião superóxido (O_2^-) no neutrófilo activado, e qual é a sua relação com a mieloperoxidase?
5. Os produtos reactivos de oxigénio são tóxicos não apenas para as células que rodeiam o neutrófilo activado, mas também para o próprio neutrófilo. Que mecanismos enzimáticos protectores são identificáveis nos neutrófilos?
6. Poderia o quadro clínico acima referido estar presente em casos de deficiência grave de desidrogenase da glicose-6-fosfato? Justifique.
7. De que forma uma deficiência de ferro pode influenciar a fagocitose?
8. Que outros mecanismos de defesa antimicrobiana, independentes do O_2 , existem no neutrófilo?
9. Como relaciona o neutrófilo activado com as proteínas de fase aguda e com a quimiotaxia?

TEMA: Hemostase*1º Caso Clínico:*

J.H.G., 30 anos, sexo masculino, recorre ao médico assistente devido ao aparecimento súbito de dores, tumefacção e impotência funcional do joelho direito após exercício físico intenso. Nega traumatismo local.

Nega antecedentes pessoais relevantes, referindo apenas o aparecimento esporádico de urina escura.

Das análises pedidas destacam-se os seguintes resultados:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Plaquetas	150.000	100.000-400.000/ μL
APTT	34 seg.	26 seg.
Tempo de protrombina	95%	90-100%
Tempo de hemorragia	3 min	< 5 min
Factor von Willebrandt	100%	58-150%
Factor VIII	50%	60-120%

Questões:

1. Explique bioquimicamente as alterações clínicas e laboratoriais encontradas.
2. Qual será a importância dos antecedentes familiares neste caso?
3. Quais as principais diferenças entre a via intrínseca e extrínseca da coagulação?
4. Teria interesse a administração de Vitamina K neste indivíduo?
5. Quais são as principais diferenças entre a via intrínseca e extrínseca da coagulação?

2º Caso Clínico:

J.M.P.G., 25 anos, sexo masculino. Apresenta história de trombozes venosas profundas recorrentes dos membros inferiores.

Da investigação analítica efectuada pelo médico assistente destaca-se:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Plaquetas	185.000	100.000-400.000/ μ L
APTT	25,5 seg.	26 seg.
Tempo de protrombina	97%	90-100%
Antitrombina III	95%	80 a 120%
Proteína C	25%	58 a 148%
Proteína S	80%	58 a 148%

Questões:

6. Explique bioquimicamente o quadro clínico e as alterações laboratoriais encontradas.
7. Justifique a realização de terapêutica com heparina neste doente.
8. Quais são as diferenças entre sistemas inibidores da hemostase e fibrinólise?
9. Qual é a importância do endotélio na hemostase?

Tema: Bioquímica do endotélio
Caso Clínico:

D.S.B., 59 anos de idade, sexo masculino.

Durante um exame médico de rotina detectou-se pressão arterial (sistólica/diastólica) de 170/110 mmHg. A medição da pressão arterial em duas

ocasiões subsequentes confirmou o diagnóstico de **Hipertensão Arterial (HTA)**.

A investigação diagnóstica realizada seguidamente permitiu excluir a disfunção renal ou endocrinológica como causa de HTA.

De entre os testes bioquímicos realizados destacou-se:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Colesterol total	7,0 mg/dL	<5,2 mg/dL
Colesterol – LDL	4,5 mg/dL	<3,4 mg/dL

No ecocardiograma foi observada hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Iniciou-se terapêutica com um fármaco inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Recomendou-se a realização de dieta com restrição de gorduras.

Questões:

1. Justifique bioquimicamente a terapêutica efectuada.
2. De que forma pode a hipercolesterolemia interferir com a função da parede vascular?

Cerca de um ano depois D.S.B. inicia episódios de dor pré-cordial após esforço físico, tipo “pressão”, irradiando para o braço esquerdo, com duração inferior a 30 minutos.

Realizou electrocardiograma e prova de esforço que apresentaram alterações compatíveis com isquémia do miocárdio, sendo-lhe diagnosticada **angina de peito**. Começou medicação vasodilatadora com nitratos, sem melhoria aparente.

Fez angiografia coronária que detectou estenose muito importante da artéria coronária direita. Realizou PTCA, com sucesso; durante este procedimento fez-se anticoagulação com heparina, e durante os meses seguintes manteve terapêutica com aspirina e fármacos bloqueadores dos canais de cálcio.

Questões:

3. Como justifica em termos bioquímicos o uso de nitratos como vasodilatadores?
4. Analise a importância dos fármacos utilizados durante e após a PTCA.
5. O estudo histológico do coração, após enfarte agudo do miocárdio, permite detectar que nas horas subsequentes a este ocorre invasão do tecido cardíaco por leucocitos polimorfonucleados (nomeadamente neutrófilos). Interprete esta ocorrência.

6. Considere a importância bioquímica e fisiológica do endotélio como órgão regulador da função da parede vascular.

Léxico: *PTCA* – “Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty”; método de intervenção em Cardiologia em que, por cateterização das artérias coronárias, se insufla um balão na zona da artéria estenosada, permitindo dilatá-la.

TEMA: “Stress” Oxidativo

Caso Clínico:

F.M., sexo masculino, 18 anos. Recorreu ao Serviço de Urgência Hospitalar com cansaço fácil, astenia, palpitações e urina escura. O doente refere que, algumas horas antes do início da sintomatologia, ingeriu uma refeição abundante de favas (*Vicia fava*).

À observação destacava-se: palidez da pele e mucosas; escleróticas ictericas; frequência cardíaca 120 ppm.

Os exames laboratoriais realizados revelaram:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
N.º de eritrocitos	1,5 Milhões / μ L	4,5-5,0 Milhões/ μ L
LDH (soro)	732 U/mL	200-400 U/mL
Haptoglobina (soro)	0,04 g/L	0,5-2,2 g/L
Bilirrubina indirecta (soro)	30 μ mol/L	<12 μ mol/L
Hemoglobinúria	+++	0

Ao fim de alguns meses foi feita a determinação da actividade enzimática da desidrogenase da glicose-6-fosfato eritrocitária que se revelou estar diminuída, tendo sido confirmado o diagnóstico de **Favismo**.

Questões:

1. Quais são as repercussões metabólicas do défice enzimático em questão?
2. Como interpreta bioquimicamente as alterações encontradas?
3. Que formas activas de oxigénio conhece? Como são sintetizadas?
4. Quais os componentes celulares lesados por estes compostos oxidantes? Refira os produtos de degradação resultantes e qual a sua relevância.

5. Que sistemas de defesa antioxidantes existem? Saliente a importância do glutationa.
6. Como relaciona metais de transição com o “stress” oxidativo?

TEMA: Nutrição
Caso Clínico:

Y.A., 5 anos de idade, raça negra e natural do Burkina Faso, é trazido pela mãe (acompanhada por um irmão mais novo com 1 ano de idade) a uma missão médica internacional, com queixas de febre, astenia e apatia marcada, e atraso do crescimento.

O exame objectivo confirmou a astenia, apatia e atraso de crescimento (baixo peso para a estatura; baixa estatura para a idade). Revelou também: mucosas descoradas; pele lisa, brilhante e com feridas não cicatrizadas; cabelo fino e quebradiço; distensão abdominal; hepatomegalia; edema generalizado. A auscultação pulmonar detectou condensação no terço inferior do pulmão direito.

Questionada quanto ao regime alimentar da criança, a mãe disse que este se baseava essencialmente em farinhas alimentares.

Os exames laboratoriais (plasma) que puderam ser realizados revelaram:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Glicose (soro)	5,0 mmol/L	3,5-6,0 mmol/L
Proteínas (soro)	39 g/L	60-80 g/L
Albumina (soro)	21 g/L	35-55 g/L
Hemoglobina (sangue total)	6,5 g/dL	13,0-15,0 g/L

Diagnosticou-se **Kwashiorkor**, complicado com uma infecção pulmonar.

Questões:

1. Caracterize a carência nutricional encontrada.
2. Como justifica a hepatomegalia? E a normoglicemia?
3. Se pudessem ser investigados os níveis plasmáticos da insulina, epinefrina e glicagina, que resultados se poderiam aguardar?
4. Interprete bioquimicamente as alterações das proteínas plasmáticas. Correlacione com a clínica.
5. Justifique a seguinte afirmação “No Kwashiorkor há também déficit de vitaminas e oligoelementos”.

TEMA: Oligoelementos*Caso Clínico:*

A.H.L, sexo masculino, 16 anos. É trazido ao Serviço de Urgência por dor abdominal com 3 dias de evolução. O jovem apresenta incoordenação motora desde há 4 meses.

Ao exame objectivo destaca-se icterícia da pele e das mucosas, palpação dolorosa no hipocôndrio direito e depósito de pigmento castanho à volta da íris (“anel de Kayser-Fleischer”).

Os exames complementares efectuados revelaram:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Cobre (sérico)	2 $\mu\text{mol/L}$	10-22 $\mu\text{mol/L}$
Ceruloplasmina (sérica)	10 mg/L	200-600 mg/L
Cobre (urinário)	15 $\mu\text{mol/24 h}$	<1 $\mu\text{mol/24 h}$
Cobre hepático (amostra de tecido hepático recolhido por biopsia)	524 $\mu\text{g/g}$ peso seco	20-50 $\mu\text{g/g}$ peso seco

Foi feito o diagnóstico de **Doença de Wilson**, tendo sido iniciada terapêutica com um agente quelante (penicilamina) e uma dieta com baixo conteúdo em cobre.

Questões:

1. O que são oligoelementos? Quais são as suas principais funções bioquímicas e fisiológicas?
2. Descreva os mecanismos através dos quais ocorre a absorção, distribuição e excreção do cobre no organismo.
3. O cobre é componente de um grande número de enzimas intracelulares. Quais são e quais as suas funções metabólicas?
4. Interprete bioquimicamente as alterações clínico-laboratoriais encontradas?
5. Comente a seguinte afirmação: «a acumulação e a deficiência de cobre causam anemia».
6. Que precauções deveremos tomar em relação à irmã mais nova deste jovem?

TEMA: Vitaminas*Caso Clínico:*

J.F.F., sexo masculino, 58 anos, viúvo há 9 meses, desempregado, é trazido por uma vizinha ao Serviço de Urgência por mal-estar geral e diarreia com duração desconhecida.

Ao exame objectivo destaca-se: emagrecimento acentuado; desorientação tempororo-espacial; alterações da memória; perturbações nas funções cognitivas; lesões cutâneas simétricas, pigmentadas, localizadas em áreas de pele exposta ao sol; equimoses subcutâneas nos membros; gengivas tumefactas e sangrantes ao toque e mobilidade dentária aumentada.

No estudo analítico efectuado salienta-se:

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
N1-metilnicotinamida (urinária)	0,063 mg/24 horas	1,5-2,0 mg/24 horas
Ácido ascórbico (plasmático)	0,1 $\mu\text{mol/L}$	23-85 $\mu\text{mol/L}$

Perante o quadro clínico foi feito o diagnóstico de **Pelagra** associada a **deficiência de vitamina C**, tendo sido iniciada terapêutica adequada.

Questões:

1. Qual é o défice e vitamínico em causa na Pelagra? Qual é o aminoácido cuja perturbação no seu metabolismo, em determinadas condições, pode condicionar um quadro semelhante?
2. Interprete bioquimicamente as alterações clínico-laboratoriais encontradas.
3. Comente a seguinte afirmação: «uma dieta com excesso de leucina (por ex. sorgo) é pelagrogénica».
4. De que forma uma deficiência em vitamina B6 pode agravar o quadro acima descrito?
5. Quais são as funções bioquímicas e metabólicas do ácido ascórbico?
6. Que outras vitaminais lipo- e hidrossolúveis conhece? Descreva as suas principais funções bioquímicas.

Temas de Bioquímica Fisiológica – 2*

Coordenador – João Martins e Silva

Colaboradores – João Martim Martins

Henrique do Rosário

Helena Canhão, João Paulo Janeiro, Jorge Lima,

Leyre Zabala, Márcio Navalho, Sónia Pimentel,

Sandra Hilário, Susana Capela

Índice**I – Problemas de bioquímica aplicada**

Temas:

1. Nutrição
2. Digestão e absorção alimentar
3. Glicídidos e derivados – estrutura e metabolismo
4. Lípidos e derivados – estrutura e metabolismo
5. Proteínas e derivados – estrutura e metabolismo
6. Purinas e pirimidinas – estrutura e metabolismo
7. Adaptação e desregulação metabólicas
8. Bioquímica do sistema endócrino
9. Bioquímica do sistema nervoso e órgãos dos sentidos
10. Bioquímica do músculo e do exercício físico
11. Bioquímica do fígado
12. Bioquímica do sangue e da parede vascular
13. Bioquímica do rim, equilíbrio hidro – electrolítico, pH e equilíbrio ácido – base

II – Perguntas complementares

1. Nutrição
2. Digestão e absorção alimentar
3. Glicídidos e derivados – estrutura e metabolismo
4. Lípidos e derivados – estrutura e metabolismo
5. Proteínas e derivados – estrutura e metabolismo
6. Purinas e pirimidinas – estrutura e metabolismo

* Colectânea de problemas e casos clínicos seleccionados para o ensino-aprendizagem de estudantes de Medicina da disciplina de Bioquímica Fisiológica, de 1998 a 2005.

7. Adaptação e desregulação metabólicas
8. Bioquímica do sistema endócrino
9. Bioquímica do sistema nervoso e órgãos dos sentidos
10. Bioquímica do músculo e do exercício físico
11. Bioquímica do fígado
12. Bioquímica do sangue e da parede vascular
13. Bioquímica do rim, equilíbrio hidro – electrolítico, pH e equilíbrio ácido – base

Prefácio

Este suplemento dá continuidade ao conjunto de “casos clínicos” publicados pela 1ª vez em 1996 e, em 2ª edição revista, no ano seguinte. Tal como então, pretende-se complementar o programa de ensino-aprendizagem da disciplina de Bioquímica Fisiológica, do 2º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, com exemplos construídos ou adaptados de situações médicas reais. Esta opção estratégica tem vários objectivos pedagógicos, designadamente, (a) conferir à matéria do programa uma orientação mais prática, mais apelativa e de aplicação clínica potencial, (b) possibilitar uma melhor interacção entre alunos e docentes através de debates construtivos, formulação de hipóteses e desenvolvimento de soluções racionais para os problemas apresentados e, em particular, (c) possibilitar a mudança do ensino tradicional centrado nos docentes para um processo de aprendizagem activa, orientada e mais autónoma preferencialmente centrada nos alunos.

Na sua essência, o processo pedagógico referido está em parte relacionado com a experiência de ensino – aprendizagem por problemas (*Problem – Based Learning*, genericamente conhecido pelo seu acrónimo, *PBL*). Esta metodologia, desenvolvida nos anos 60 do século passado na Escola das Ciências das Saúde de McMaster^{1,2} difundiu-se rapidamente por número relevante de escolas médicas de todo o Mundo^{3,4}. O PBL tinha por finalidade original a substituição do ensino tradicional pela aprendizagem autónoma e orientada, desde o 1º ano do curso, através de problemas clínicos. Porém, a sua utilização integral não teve grande expressão³, tornando-se mais comum a utilização do conceito no âmbito de programas híbridos, por serem os mais convenientes e

¹ Neufeld VR, Barrows HS. The “McMaster Philosophy”: an approach to medical education. *J Med Educ.* 1974; 49:1040-1050.

² Neufeld VR, Spaulding WB. Use of learning resources at McMaster University. *Br Med J.* 1973; 3:99-101.

³ Albanese MA, Mitchell S. Problem-based learning: a review of literature on its outcomes and implementation issues. *Acad Med.* 1993; 68:52-81.

⁴ Jonas HS, Etzel SI, Barzansky B. Educational programs in US medical schools, 1993-1994. *JAMA.* 1994; 272:694-701.

de acordo com as circunstâncias pedagógicas de cada centro universitário^{5,6}. A maior parte dos *curricula* que utilizam o processo PBL incorporam-no em programas tradicionais para ensino-aprendizagem de matérias específicas, sob o formato de problemas clínicos, a serem analisados e solucionados em pequenos grupos de trabalho, constituídos por alunos e um tutor.

Por outro lado, ainda que as mais de quatro décadas que o PBL tem como modelo de formação médica sejam apoiadas por um conjunto de vantagens, há motivos para aceitar que os factores mais positivos residem numa maior motivação, interesse e capacidade de aprendizagem e de resolução/interacção de conhecimentos e problemas pelos alunos, sendo questionável que também conduza a um melhor raciocínio e a uma melhor prática na clínica^{3,7,8,9,10}.

Tendo atenção aos argumentos aduzidos, e atendendo a que o processo PBL requer suporte logístico em instalações, meios de consulta, mudança funcional dos docentes para actuarem como tutores com preparação adequada e, essencialmente, por representar um conceito pedagógico a ser aplicado a todo um programa curricular, sem viabilidade para se desenvolver numa área restrita do curso⁶, optámos por utilizar exemplos ilustrativos de situações clínicas como material de trabalho pedagógico complementar. Portanto, o modelo por nós utilizado não se classifica como PBL puro, de acordo com a respectiva formulação conceptual¹¹, na medida em que são utilizados casos clínicos somente para exemplificar factos e conceitos, motivar a aprendizagem, possibilitar a interpretação e integração dos resultados bioquímicos (fornecidos, ou a serem indicados durante o debate) e para formular hipóteses que justifiquem a situação apresentada. O esquema pedagógico mais próximo daquele conceito por nós desenvolvido restringiu-se, com apreciável êxito, a um grupo especial de alunos com elevada taxa de repetência na disciplina¹².

⁵ Miller AP, Schwartz PL, Loten EG. “Systems Integration”: a middle way between problem-based learning and traditional courses. *Med Teacher* 2000; 22:51-58.

⁶ Galey WR. What is the future of problem-based learning in medical education? *Am J Physiol*. 1998 Dec;275(6 Pt 2):S13-5

⁷ Crown V. A study to examine whether the basic sciences are appropriately organized to meet the future needs of medical education. *Acad Med* 1991; 66:226-231

⁸ Coles CR. Elaborated learning in undergraduate medical education. *Med Educ* 1990; 24:14-22.

⁹ Colliver JA. Effectiveness of problem-based learning curricula: research and theory. *Acad Med*. 2000; 75:259-266.

¹⁰ Norman GR, Schmidt HG. Effectiveness of problem-based learning curricula: theory, practice and paper darts. *Med Educ*. 2000; 34:721-8.

¹¹ Maudsley G. Do we all mean the same thing by “problem-based learning”? A review of the concepts and a formulation of the ground rules. *Acad Med*. 1999; 74:178-85.

¹² Hilário S, Lima J, Martins e Silva J. Uma experiência de ensino-aprendizagem baseado em problemas aplicada em alunos de medicina sem aproveitamento anterior em bioquímica fisiológica. Comunicação apresentada em Annual Conference of the Association for Medical Education in Europe, Beer Sheva, Israel, 27-30/Agosto/2000.

Naquela perspectiva, para os alunos comuns, inscritos pela 1ª vez na disciplina ou com repetentes do ano transacto, foi construído um modelo pedagógico híbrido, em que objectivos das aulas seminários e aulas teórico-práticas da disciplina condicionaram a ênfase e o formato de utilização de problemas clínicos e exemplos práticos; conteúdos semelhantes faziam também parte das perguntas de auto-avaliação e exames parciais e finais. Assim, nas aulas teóricas os exemplos clínicos serviam de activador para abordagem sistemática de determinado assunto ou para orientar a sua aplicação potencial. Os seminários, igualmente para o plenário de alunos da disciplina, eram organizados sob determinada entidade nosológica, de modo a possibilitar a sua interpretação interdisciplinar com ênfase nos aspectos bioquímicos^{13,14}. As aulas teóricas – práticas, para cerca de 15 alunos e um docente, eram centradas num ou mais problemas semelhantes, a serem interpretados e solucionados em aulas sequenciais, de modo a possibilitar o estudo individual autónomo e a partilha de conhecimentos em trabalho de grupo.

De acordo com a experiência já colhida entre nós, e em outros estudos^{15,16} a contextualização de todas as aulas teórico – práticas, assim como a dos seminários, com problemas de características clínicas sequencialmente adaptados ao conteúdo do programa estabelecido tem sido bem aceite, quer pelos alunos quer pelos docentes. Mais recentemente, desde o ano lectivo de 2000/01, alargou-se a utilização de exemplos clínicos em número crescente de aulas teóricas, ainda que limitada ao esclarecimento prático de aspectos específicos e sem as possibilidades interactivas nem os objectivos de trabalho de grupo visados pelas aulas teórico – práticas.

O trabalho agora apresentado foi elaborado por docentes médicos de Bioquímica Fisiológica, tendo havido o cuidado de escolher e adaptar cada um dos problemas às exigências do programa e ao nível de conhecimentos anteriores dos alunos. Foi mantido, sempre que possível, o formato resumido das anamneses clínicas, assim como os exames complementares adequados e o respectivo léxico técnico. Em qualquer dos casos, a apresentação dos problemas foi acompanhada pela explicação do significado da terminologia e do exame objectivo, dos gestos ou exames utilizados na clínica e ainda desconhecidos dos alunos que frequentam o ciclo básico do curso.

¹³Saldanha C, Martins e Silva J. Seminários pré-graduados de bioquímica uma proposta didáctica para melhorar a interacção intra e interdisciplinar no curso de medicina. Rev FML 1995; Série II, I(4):182-184.

¹⁴ Seminários multidisciplinares de bioquímica (1989/90 – 2006/07). Actas de Bioquímica nº 8, 2007.

¹⁵ Hodgest LC. From problem – based learning to interrupted lecture. Biochem Mol Biol Educ 2005; 33:101-4.

¹⁶ Schuwirth LW, Verheggen MM, van der Vleuten CP, Boshuizen HP, Dinant GJ. Do short cases elicit different thinking processes than factual knowledge questions do? Med Educ. 2001; 35:348-56

Os autores desejam que o presente contributo continue a ser útil para a aprendizagem orientada e para um conhecimento melhor estruturado da disciplina de Bioquímica Fisiológica e, por seu intermédio, para uma adequada compreensão interdisciplinar que valorize a formação clínica dos estudantes de Medicina.

Literatura de Apoio

Para apoio à elaboração da maioria dos exemplos apresentados foram consultadas as seguintes publicações:

Livros:

“Endocrinology Case Studies”, 2nd Ed, EL Mazzaferri, TG Skillman, Vienna: Hans Huber Publishers Bern Stuttgart Vienna, 1975.

“Biochemistry for the Medical Sciences: An Integrated Approach”, SJ Higgins, AJ Turner, EJ Wood, London: UK Limited, 1994.

“Clinical Chemistry”, 3rd Ed, WJ Marshall, London: Mosby, 1995.

“Clinical Biochemistry”, A Graw, RA Cowan, DStJ O’Reilly, MJ Stewart, J Shepherd, Edinburgh: Churchill, 1995.

“Metabolic Regulation. A Human Perspective”, KN Frayn, London: Portland Press 1996.

“Essential Endocrinology”, C Brooks, N Marshall, Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996.

“Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations”, 4Ed, TM Devlin, New York: Wiley-Liss Inc, 1997.

“Lectures Notes on Clinical Biochemistry”, 6th Ed, AF Smith, GJ Beckett, SW Walker, PWH Rae, Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998.

“Lehninger Principles of Biochemistry”, 4th Ed, DL Nelson, MM Cox, New York: WH Freeman and Company, 2005.

Publicações periódicas (1998-2004):

British Medical Journal,
New England Journal of Medicine,
The Lancet.

Agradecimentos

Os autores expressam ainda o seu reconhecimento à Senhora D. Emília Alves pela cuidadosa preparação dactilográfica do texto.

Lisboa, Setembro de 2004.

Pelos Autores

I – Problemas de Bioquímica Aplicada

1. Nutrição

Problema nº 1

“Um dos protocolos utilizados para a alimentação parentérica tem a seguinte composição diária:

- 3000 mL de uma solução de dextrose a 25% com 2% de aminoácidos; 60 mL de uma solução poli-electrolítica com 130 mEq de sódio, 80 mEq de potássio, 10 mEq de cálcio, 11 mEq de magnésio e 14 mEq de fósforo;*
- 5 mL de uma solução multivitamínica com 5000 UI de vitamina A, 500 UI de vitamina D, 5 mg de vitamina E, 22 mg de vitamina B1, 5 mg de vitamina B2, 50 mg de vitamina B3, 12 mg de ácido pantoténico, 6 mg de vitamina B6, 500 mg de vitamina C;*
- 1 mL de uma solução de oligoelementos com 1,6 mg de cobre, 20 µg de crómio, 120 µg de iodo, 3 mg de zinco e 0,7 mg de manganês.*
- Mensalmente devem ser administrados por via intramuscular 5 mg de vitamina K, 200 µg de vitamina B12 e 15 mg de ferro”.*

Questões:

- a) Comentar o valor calórico dessa dieta;
 - b) Comentar o teor relativo de hidratos de carbono e a ausência de lípidos e indique se, pelo contrário, o valor calórico da dieta poderia ser fornecido apenas à custa de lípidos e aminoácidos;
 - c) Comentar o teor proteico dessa dieta;
 - d) Dado que as necessidades diárias de sódio e potássio estão estimadas em cerca de 150 mEq e 60-80 mEq, respectivamente, e as necessidades diárias de cálcio e fósforo de 50 e 80 mEq, respectivamente, comentar as quantidades fornecidas destes minerais;
 - e) Sugerir uma justificação para a administração apenas mensal do ferro, vitamina K e vitamina B12.
-

Problema nº 2

“Estabelecer as regras gerais do plano alimentar de JPS com 48 anos, que tem diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. O doente tem 1,70 m de estatura e 100 Kg de peso e uma actividade de tipo sedentária”.

Problema nº 3

AL de 20 anos de idade e atleta de primeiro plano nas corridas de meio-fundo, costuma treinar diariamente cerca de 2h, após o que é habitual pesar-se. Entretanto, por ter exames escolares, interrompeu o treino durante 8 dias, mantendo a mesma dieta e hábitos de vida. Ao fim deste período verificou que pesava mais 2,5 Kg.

Questões:

- (a) Justificar a situação numa perspectiva metabólica/calórica, considerando que não há retenção anormal de sódio;
 - (b) Explicar a variação específica previsível do conteúdo de glicogénio nos depósitos corporais principais;
 - (c) Explicar a variação específica dos depósitos lipídicos nas principais localizações corporais;
 - (e) É admissível que no período em referência haja também variação das proteínas corporais? Justificar
-

Problema nº 4

MAV de 55 anos recorreu à Consulta de Endocrinologia do Hospital por obesidade.

De acordo com a história clínica refere aumento gradual do peso sobretudo desde a primeira gravidez aos 21 anos. O peso máximo que atingiu é o peso actual de 95 kg. No último ano pesava cerca de 93 kg. Aos 20 anos na altura do casamento pesava 57 kg. A doente refere alimentação irregular com 2-3 refeições diárias, com franco predomínio da ingestão de hidratos de carbono nomeadamente de absorção rápida e também de gorduras saturadas. Tem uma actividade física extremamente reduzida, sem prática regular de qualquer actividade desportiva. Refere episódios frequentes sugestivos de voracidade alimentar para os hidratos de carbono mas sem bulimia. Ambos os progenitores são obesos. A doente já realizou múltiplas tentativas prévias de perda ponderal, nomeadamente com a utilização de medicamentos, com resultados limitados e apenas temporários. A doente tem 4 anos de escolaridade obrigatória e é actualmente “caixa” de supermercado.

Na história pregressa a doente refere que tem desde há cerca de 10 anos hipertensão arterial conhecida estando actualmente medicada, apresentando níveis tensionais controlados e sem sintomatologia cardiovascular. Nessa altura foi também identificada hipercolesterolemia, tendo sido recomendada a restrição de gorduras que a doente não cumpre. Há 2 anos, em análises de rotina foi detectado “princípios de Diabetes Mellitus” tendo sido recomendada dieta e exercício sem outras especifica-

ções que a doente não cumpre. A doente desconhece outra patologia e nunca foi sujeita a qualquer intervenção cirúrgica. Doente sem hábitos tabágicos, sem hábitos alcoólicos. Por ter sintomatologia de tipo depressivo fez por várias vezes, tratamento com antidepressivos por períodos de 3-4 meses, por indicação do médico.

Menarca aos 12 anos, ciclos regulares 28-30/4-5 dias, sem dismenor-reia e sem tensão pré-menstrual. Casou aos 20 anos, 3 gravidezes de termo aos 21, 24 e 26 anos, sem complicações, nomeadamente sem diabetes gestacional e sem hipertensão, com partos eutócicos em hospital, com recém-nascidos do sexo masculino (2) e do sexo feminino (1) com entre 3,300 kg e 3,600 kg, boa vitalidade ao nascer e aleitamento natural de 5-6 meses. Fez contraceção hormonal entre os 26-35 e depois contraceção mecânica – dispositivo intra-uterino até aos 45 anos. Menopausa natural aos 46 anos, com assistência ginecológica regular mas sem realização de terapêutica hormonal de substituição.

Na história familiar, regista-se pai vivo de 76 anos com obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2, mãe viva com 74 anos e hipertensão arterial conhecida. 2 Irmãos de 51 e 46 anos, com Diabetes Mellitus tipo 2 um deles também com hipertensão arterial.

No exame objectivo encontramos doente colaborante com funções cognitivas conservadas e comportamento emocional adequado, com idade aparente correspondente à real e mobilidade espontânea conservada, altura – 1.65 m; peso – 95 kg; perímetro umbilical – 122 cm; perímetro da coxa – 75 cm. Tensão arterial (sistólica/diastólica) – 150/90 mmHg; pulso – 78ppm; sem outras alterações relevantes.

Foram obtidos os seguintes resultados laboratoriais: Hb – 14.5 g/dL; Ht – 45%; Contagem de eritrocitos – 4.500.000/mL; Contagem de leucocitos – 6.500/mL (Neutrófilos – 72%; Linfocitos – 23%); Contagem de plaquetas – 325.000/mL; Glicose – 132 mg/dL; Ureia – 34 mg/dL; Creatinina – 1.0 mg/dL; Na – 143 mEq/L; K – 4.3 mEq/L; Colesterol – 278 mg/dl; Triglicéridos – 173 mg/dL. T3 – 173 µg/dL; T4 – 6,3 µg/dL; TSH – 3,4 mUI/mL; ACTH – 35 pg/mL; Cortisol – 16 µg/dl; Leptina – 103 ng/dL. (Nota: todos os valores indicados estão dentro dos valores de referência, com excepção da Glicose [60-100 mg/dL], do Colesterol [<200 mg/dL], dos Triglicéridos [<140 mg/dL] e Leptina [30-40 ng/dL].

Questões:

- (a) Quantificar a obesidade da doente;
- (b) Analisar o ganho calórico da doente ao longo do tempo, supondo que o excesso de peso era totalmente devido aos depósitos de triacilgliceróis no tecido adiposo;

- (c) Se o excesso calórico se acumulasse no organismo sob a forma de hidratos de carbono, por exemplo glicogénio em vez de lípidos (triacilglicé-
róis), qual seria o peso da doente, supondo o mesmo excesso calórico;
 - (d) Calcular as necessidades energéticas previsíveis da doente e o consumo
energético actual, supondo um estado de equilíbrio estável, ou seja que a
doente mantém actualmente o peso referido e não está a aumentar ou a
diminuir de peso;
 - (e) Supor que foi estabelecido um regime alimentar adequado para a doente,
tendo em conta o peso ideal, e que além disso propunha à doente que
realizasse um hora diária de exercício com passo rápido. Nessas condi-
ções qual seria o défice calórico previsível em relação ao consumo actual
e qual seria a perda ponderal esperada num mês;
 - (f) Os valores da função tiroideia disponíveis são normais. Explicar por que
foram pedidos e explique como é que eventuais alterações da função
tiroideia podiam explicar a obesidade;
 - (g) Supondo que nesta doente existem erros alimentares grosseiros, indicar
quais serão provavelmente as biomoléculas ingeridas em excesso e quais
os tipos de alimentos;
 - (h) Propor um plano alimentar adequado (e quantificado) para a doente em
apreciação.
-

Problema nº 5

Doente APG, sexo feminino, 28 anos de idade, assistente social, casada. Internada pela consulta por diarreias persistentes de etiologia a esclarecer. De acordo com a história clínica trata-se de uma doente aparentemente saudável até há cerca de 1 ano, referindo desde essa altura episódios repetidos de diarreias com 7-8 dejectões diárias, com muco e pus, mas sem sangue, acompanhadas de intensas dores abdominais de tipo cólica, náuseas e vómitos. Refere nessas alturas temperatura axilar de 37,5°-38°C. Esses episódios de duração variável de 2-3 semanas, acabam por ceder espontaneamente, repetindo-se ao fim de algum tempo. Como resultado dos mesmos refere perda ponderal de cerca de 15 kg no último ano, agora acompanhada de intensa astenia e adinamia, e nos últimos 3 meses de câibras e formigueiros frequentes. Recorreu por diversas vezes ao Médico de Família que referiu tratar-se de intoxicações alimentares, tendo recomendado dieta sem leite, pobre em resíduos. Recorreu também por diversas vezes ao Serviço de Urgência, onde foi colocada a hipótese de apendicite aguda, que não se terá confirmado. Sem outra patologia conhecida, nega sintomatologia relativa a outros órgãos e sistemas. Sem intervenções cirúrgicas prévias. Teve dois filhos de partos eutócico. Sem hábitos tabágicos nem alcoólicos. Não consome medicamentos, excepto pela utilização ocasional de analgésicos ou antipiréticos.

Hábitos Alimentares – em geral 3-4 refeições/dia (pequeno-almoço, almoço, lanche e jantar), com ingestão habitual de todos os grupos alimentares – carnes e peixes, leite e ovos, farináceos, gorduras, frutas e legumes. Não parecem verificar-se quaisquer excessos ou carências particulares. A doente nega episódios prévios de intolerância alimentar, nomeadamente em relação ao leite e derivados, ou em relação a cereais particulares.

No exame objectivo observa-se uma doente lúcida e colaborante, orientada no espaço e no tempo, sem alteração aparente das funções cognitivas, mas deprimida. Apresenta-se francamente emagrecida, com idade aparente superior à real e mobilidade espontânea algo reduzida. Encontra-se subfebril (Tax-37,5° C) com conjuntivas pálidas e mucosas secas. Não apresenta ingurgitamento venoso jugular, nem edemas ou adenopatias generalizadas. A pele é seca, espessa e descamativa, com rarefacção pilosa e discreta alopecia difusa, com cabelo fino, quebradiço e sem brilho. Altura – 1,62 m; Peso – 50 kg; tensão arterial – 120/75 mmHg; frequência cardíaca – 98 ppm rítmicas mas pouco amplas; frequência respiratória – 28 cpm (tipo costal superior), Perímetro umbilical – 66 cm; Perímetro da anca – 87 cm; Perímetro da coxa – 52 cm. Na cavidade oral encontram-se múltiplas lesões aftosas simples. Não se encontram outras alterações particulares, nomeadamente na palpação da tiroideia ou no exame dos vasos cervicais.

O exame do tórax revela alterações cutâneas ou mamárias, excepto pela redução do volume mamário em aparente relação com a magreza. A auscultação cardiopulmonar é normal, sem sopros e sem ruídos adventícios. O abdómen apresenta-se mole e depressível, com franca redução o panículo adiposo. A palpação superficial e profunda é difusamente dolorosa, mas sem defesa e com sinal de Blomberg. A dor é mais marcada nos quadrantes inferiores, mas sem que se individualizem massas. Parece palpar-se hepatomegalia cerca de 3 cm abaixo do rebordo costal na linha médio – clavicular, com superfície lisa e bordo rombo, não dolorosa. Não se palpa baço nem outras massas anómalas ou ascite.

O exame dos membros evidencia a fusão moderada das massas musculares, sem alterações da rede venosa superficial, nem dos pulsos arteriais. Existem discretos edemas maleolares com sinal de “godé”. A pele apresenta-se espessa, seca e descamativa, com unhas frágeis e quebradiças.

Os exames neurológico, ósteo-articular e ginecológico, realizados em condições sumárias, não revelaram alterações relevantes.

Os exames laboratoriais de rotina realizados à entrada evidenciaram os resultados seguintes:

Parâmetro (Sangue total/soro)	Valor do doente	Valor de referência	Parâmetro (Sangue total/soro)	Valor do doente	Valor de referência
Contagem eritrocitária	3,6	4-5x10 ⁶ /mL	Aspartato aminotransferase	46	< 35 UI/L
Hb	10,4	12-14 g/dL	Alanina aminotransferase	65	< 35 UI/L
Ht	35	40-45%	γ Glutamilpeptidase	29	< 30 UI/L
VGM	97	82-92 fL	Fosfatas alcalina	106	90-120 UI/L
Contagem leucocitária	5,1	5-10x10 ³ /mL	Bilirrubina total	0,9	0,2-1,0 mg/dL
Contagem plaquetária	183	150-450x10 ³ /mL	Bilirrubina conjugada	0,1	0-0,2 mg/dL
V. Sedimentação	45	<20mm	Amilase	47	<100 U/L
T. Protrombina	62	80-100%			
TP Tromboplastina	32	25-30 Seg.	Urina 24h		
Fibrinogénio	481	150-450 mg/dL	Diurese	1300	1000-1500
Siderémia	42	60-160	Creatinina	987	900-1200 mg
Transferrina	520	250-450 μ g/dL	Na	225	<250 mEq
Transferrina (Sat%)	20	50-60%	K	47	40-80 mEq
Vitamina B ₁₂	102	100-700 pg/mL			
Ácido fólico	3,4	3-16 ng/mL	Urina tipo II		
Glicose	58	60-100 mg/DI	Cor	3	2,3
Ureia	46	20-40 mg/dL	Densidade	1018	1010-1020
Creatinina	1,1	0,8-1,2 mg/dL	pH	4,5	4,5-5,5
Ácido úrico	4,7	< 7 mg/dL	Proteínas	Negativo	Negativo
Proteínas totais	6,1	6-8 g/dL	Glicose	Negativo	Negativo
Albumina	2,8	3-5 g/dL	Urobilinogénio	0,1	0,1-0,2 U/L
Colesterol	126	< 200 mg/dL	Cristais	Negativo	Negativo
Triglicéridos	107	<150 mg/dL	Granulações	Negativo	Negativo
HDL Colesterol	42	>35 mg/dL	Células	Raras	Raras
Na ⁺	146	135-145 mEq/L			
K ⁺	3,2	3,5-4,5 mEq/L			
Cl ⁻	98	90-110 mEq/L			
Ca ²⁺	7,8	8,5-10,5 mg/dL			
HPO ₄ ⁻²	3,5	3,5-4,5 mg/dL			
Mg ²⁺	1,1	1,8-2,9 mg/dL			

A ecografia abdominal não revelou alterações hepáticas ou pancreáticas. No entanto, no relatório faz-se referência a litíase biliar, com 2 pequenos cálculos na vesícula, provavelmente de colesterol, dada a sua densidade relativa, sem sinais obstrutivos das vias biliares.

O teste da absorção da xilose (com administração por via oral de 25 g de D-xilose) evidenciava 15 mg/dL de concentração sérica deste monossacárido ao fim de 2h (valores de referência > 30 mg/dL) e excreção urinária de 2g nas 5h seguintes (valores de referência > 4,5 g).

O exame das fezes evidenciou abundantes granulocitos polimorfonucleares, linfocitos e eritrócitos, com fragmentos da mucosa, mas sem colonização por bactérias normalmente patogénicas. Embora esteja aumentado o teor de hidratos de carbono, gorduras e proteínas, estes elementos encontram-se quase totalmente digeridos, não se verificando nomeadamente a presença em quantidade significativa de fibras musculares não digeridas.

A colonoscopia revelou: progressão difícil do colonoscópio até ao ângulo hepático por queixas álgicas. Exuberantes alterações inflamatórias da mucosa, com distribuição segmentar, biopsadas para exame anatomo-patológico. Estas lesões evidenciam marcado apagamento das pregas e das vilosidades, desnudação epitelial, e abundante exudado, com algum sangue.

Questões:

1. Interpretar as alterações bioquímicas apresentadas na presente situação;
2. Que alterações hidro-electrolíticas seriam de esperar nesta doente? Justificar;
3. Descrever a intervenção da gastrina, secretina, colecistocinina e insulina nos processos de digestão, absorção e utilização metabólica dos nutrientes;
4. Descrever sumariamente o processo de digestão e absorção dos hidratos de carbono, e justificar por que não há aproveitamento dos polissacáridos de origem vegetal (celulose), ao contrário do amido, também de origem vegetal, e por que se insiste na ingestão de fibras, se estas não são digeridas nem absorvidas?
5. Descrever sumariamente o processo de digestão e absorção das gorduras;
6. Interpretar os resultados do teste da D-xilose.

Problema nº 6

JS, sexo masculino, empregado de escritório, 48 anos de idade, recorre à consulta de Endocrinologia do Hospital por diabetes mellitus tipo 2 recentemente diagnosticada pela sintomatologia clássica de expoliação (poliúria, nictúria e polidipsia) e balanite. Este doente sabe que tem hipertensão arterial desde há 5 anos, estando medicado com um beta-bloqueante. Na história familiar não há registo de diabetes. Come apenas duas grandes refeições/dia, com franco predomínio de hidratos de carbono, nomeadamente de absorção rápida, e tem uma ingestão excessiva de gorduras saturadas. Tem uma vida muito sedentária, sem qualquer actividade física regular. Não tem evidência de complicações crónicas de doenças (isto é, sem retinopatia, de acordo com observação oftalmológica recente, sem nefropatia, de acordo com os doseamentos da micro –

albuminúria, e sem queixas clínicas de neuropatia periférica ou autonómica, nomeadamente sem queixas de disfunção erétil.

Na observação regista-se que o doente tem 1,70 m de altura e peso de 101 kg, apresentando perímetro abdominal de 110 cm e perímetro da anca de 92 cm. Os níveis tensionais no membro superior direito em decúbito são de 170/105 mmHg, sem diferença entre os dois membros superiores. Restante avaliação sem alterações significativas, nomeadamente em relação ao exame dos membros inferiores

Na avaliação laboratorial realizada regista-se hiperglicemia (glicose-245 mg/dL), dislipidemia (colesterol-240 mg/dL, triglicéridos-350 mg/dL, HDL-35 mg/dL) e valores elevados da hemoglobina glicosilada (HbA1c-12%).

Os diagnósticos estabelecidos são: 1) Obesidade Grave do Segmento Superior; 2) Diabetes Mellitus tipo 2 (não insulino-dependente); 3) Dislipidemia mista; 4) Hipertensão Arterial.

Questões:

1. Utilizando, as tabelas dos equivalente alimentares, calcular um plano alimentar para o doente;
2. Indicar as calorias obtidas dos diferentes grupos de nutrientes;
3. Indicar a distribuição dos nutrientes, indicados na resposta anterior, ao longo do dia;
4. Indicar as vitaminas conhecidas e os grupos de alimentos onde se encontram;
5. Indicar os minerais conhecidos e os grupos de alimentos onde se encontram;
6. Indicar os oligoelementos mais importantes e os grupos de alimentos onde se encontram;
7. Explicar por que se considera o ácido linoleico como um ácido gordo essencial;
8. Explicar por que se diz ser necessária uma ingestão diária de pelo menos 150g de hidratos de carbono;
9. Explicar porque não se excluem habitualmente os nucleótidos nas discussões de nutrição, digestão e absorção, embora os ácidos nucleicos sejam naturalmente uma das biomoléculas fundamentais.

FARINÁCEOS E SEMENTES

Contêm ≈ 112 kcal

Contêm ≈ 25 g HC; 3 g P; 0 g L

1 Papo-seco (45 g)

1 Fatia de pão (45 g)

4-6 Bolachas de água e sal (35 g)

1 Prato de farinha (35 g)

1 Prato de arroz (30 g)

1 Prato de massa (30 g)

CARNES E PEIXES

Contêm ≈ 100-120 kcal

Contêm ≈ 0 g HC; 20 g P, 1-5 g L

1 Bife de vaca (100 g)

1 Bife de peru (100 g)

1 Bife de frango (120 g)

1 Costeleta de porco (70 g)

1 Posta de pescada (150 g)

1 Linguado (150 g)

<p>2 Batatas (150 g) 1 Dose de grão (30 g) 1 Dose de feijão (35 g) 1 Dose de ervilhas (150 g)</p>	<p>1 Posta de bacalhau (75 g) 2 Carapaus (200 g) 4 Sardinhas (180 g)</p>
<p><u>LEITE E OVOS</u> <u>Contêm ≈ 120 kcal</u> <u>Contêm ≈ 10 g HC; 0 g P; 0 g L</u> 1 Copo de leite (200 ml) 2 Iogurtes pequenos 1-2 Ovos de galinha</p>	<p><u>GORDURAS</u> <u>Contêm ≈ 100 kcal</u> <u>Contêm ≈ 0 g HC; 3-5 g P, 10 g L</u> 1 Colher de manteiga (10 g) 1 Fatia de queijo (30 g) 1 Fatia de fiambre (25 g) 1 Fatia de presunto (25 g) 1 Naco de chouriço (30 g) 1 Colher de azeite (10 g)</p>
<p><u>FRUTAS</u> <u>Contêm ≈ 100 kcal</u> <u>Contêm ≈ 25 g HC; 4 g P, 10 g L</u> 2 Laranjas (400 g) 2 Peras (350 g) 2 Maças (220 g) 2 Bananas (200 g) 1 Cacho de uvas (150 g) 1 Prato de morangos (500 g) 1 Talhada de melão (500 g)</p>	<p><i>Os legumes são também habitualmente incluídos no grupo das frutas, embora com um valor calórico mais reduzido e também um baixo teor de HC ou P absorvíveis</i></p>
<p><u>FRUTOS SECOS</u> <u>Contêm ≈ 110 kcal</u> <u>Contêm ≈ 2 g HC; 4 g P, 10 g L</u> 1 Porção de amendoins (30 g) 1 Porção de amêndoas (45 g) 1 Porção de avelãs (30 g) 4 Nozes (40 g)</p>	<p><u>DOCES</u> <u>Contêm ≈ 250 kcal</u> <u>Contêm ≈ 25 g HC; 2 g P, 15 g L</u> 1 Donut doce 1 Bolo seco 1 Gelado pequeno</p>

Problema nº 7

MEC, sexo feminino, 35 anos de idade, divorciada e desempregada. Recorreu à consulta do hospital por bulimia nervosa, de acordo com relatório do médico de família. A doente refere “obesidade” uniforme progressiva sobretudo desde os 25 anos, altura do nascimento dos filhos. Peso máximo – 80 kg; peso actual – 66 kg; peso no último ano – 70 kg; peso aos 20 anos – 55 kg; peso ao nascer – 3.350 kg. Alimentação irregular, com 2-3 refeições/dia e franco predomínio de hidratos de carbono, nomeadamente de absorção rápida e gorduras saturadas. Esporadicamente realiza períodos de dietas muito carenciadas, só com frutas, associada à utilização de laxantes e diuréticos. Vida sedentária, sem qualquer actividade física particular e sem prática de qualquer actividade desportiva. Refere episódios francos de voracidade alimentar selectiva para os hidratos de carbono, com episódicos bulímicos (com predomínio de “doces” e “gorduras” a que se segue a indução do vómito, ou a utiliza-

ção de laxantes) que relaciona com períodos de “depressão” (sic) desde que, aos 28 anos, perdeu o emprego. Então iniciou a toma de antidepressivos, cujo nome não sabe especificar, a conselho do médico de família, e que interrompeu por sua iniciativa há mais de 3 anos; durante esse período, ter-se-á verificado um aumento ponderal de cerca de 10 kg, atingido o peso máximo de 80 kg; há 3 anos, iniciou processo de divórcio, tendo o marido abandonado o lar comum. A doente “culpa” a “obesidade” quer pela perda de emprego quer pelo divórcio. Refere várias tentativas prévias e perda ponderal, sem assistência médica ou de nutricionista, apenas com “dieta” com restrição extrema de “massas” e “gorduras” e a utilização de laxantes e diuréticos que obtinha sem receita médica. A doente admite que a estes períodos de “dieta” se seguiam frequentemente os episódios bulímicos antes descritos. Actualmente, de manhã, está em casa sozinha, enquanto os filhos estão na escola; refere nessa altura francas crises de voracidade alimentar, com nítida preferência para os hidratos de carbono. Nos dois últimos anos, alternando períodos de “dieta” e episódios de voracidade alimentar com bulimia, conseguiu perder cerca de 14kg.

Desconhece outra patologia e nunca foi sujeita a quaisquer intervenções cirúrgicas. Hábitos tabágicos e alcoólicos negativos, nega qualquer medicação habitual, embora refira a utilização ocasional de laxantes e diuréticos, ou a utilização de “produtos naturais” que ajudam a emagrecer (sic). História familiar irrelevante, excepto pela obesidade da mãe.

No exame objectivo observa-se uma doente lúcida e colaborante, com bom estado geral, idade aparente correspondente à real e mobilidade espontânea conservada. Apresenta-se apirética, com conjuntivas normalmente coradas e mucosas hidratadas. Não apresenta ingurgitamento venoso jugular nem edemas ou adenopatias generalizadas. Altura – 1,56 m; peso – 66 kg; perímetro umbilical – 82 cm; perímetro da anca – 102 cm; perímetro da coxa – 68 cm; tensão arterial (membro superior direito em decúbito) – 130/80 mmHg; frequência cardíaca – 80 ppm rítmico e amplo; frequência respiratória – 22 rpm (tipo costal superior).

Não se observaram anomalias físicas, excepto evidência de insuficiência venosa periférica no território da safena externa, de grau moderado.

Os resultados dos exames laboratoriais foram inteiramente normais, nomeadamente em relação à glicemia, lipidograma, e valores da insulina, função tiroideia e função supra-renal.

Foi instituído plano alimentar, plano de exercício e prescrita terapêutica para controlo do apetite.

Questões:

1. Atendendo a que a doente não apresenta obesidade, em termos médicos, como interpretar a sua preocupação com o excesso ponderal;
2. Existe um sistema de controlo das reservas energéticas, sob a forma de gordura, cujo mediador (a leptina) foi recentemente identificado. Descrever sumariamente esse sistema;
3. Conforme a doente indica, quando está muito “deprimida” só lhe apetece comer, fecha-se numa sala, não quer ver ninguém; enquanto lê revistas é capaz de comer 3 papos-secos com manteiga e queijo, 4 donuts e um gelado, acompanhando tudo de meio litro de Coca-Cola. Utilizando os dados da Tabela seguinte, calcular o valor calórico dessa ingestão alimentar;
4. Em relação à ingestão anterior, compare a proporção relativa de hidratos de carbono, proteínas, gorduras, fibras, colesterol, gorduras saturadas, gorduras mono- e gorduras polinsaturados em relação aos valores recomendados para a ingestão diária;
5. Se a doente mantivesse uma dieta constituída sobretudo por 1-2 refeições diárias do tipo da anterior, que défice minerais e vitamínicos seriam previsíveis? Justificar;
6. Indicar algumas consequências previsíveis e métodos de confirmação das deficiências vitamínicas e minerais referidas em relação com a questão anterior.

<i>Alimento</i>	<i>V/P</i>	<i>H₂O</i>	<i>Cal</i>	<i>P</i>	<i>HC</i>	<i>L</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>GS</i>	<i>GI</i>
<i>Papo-seco (1)</i>	45 g	≈ 40		2	22	2	2	0	0,5	1,5
<i>Manteiga</i>	10 g	≈ 10		1	1	8	0	20	6	2
<i>Fatia queijo</i>	30 g	≈ 60		6	< 1	6	0	20	4	2
<i>Donuts (1)</i>	50 g	≈ 20		2	25	15	1	20	5	10
<i>Gelado</i>	120 g	≈ 60		4	33	12	1	40	7	5
<i>Coca-Cola</i>	500 ml	≈ 90		0	40	0	0	0	0	0

V/P – volume (mL) / peso (g); H₂O – água (%); Cal – valor energético (kcal); P – proteínas (g); HC – hidratos de carbono (g); L – lípidos (g); F – fibras solúveis e insolúveis (g); C – colesterol (mg); GS – gorduras saturadas (g); GI – gorduras insaturadas (g)

Problema nº 8

MAV, 55 anos de idade, actualmente “caixa” de supermercado, recorreu à Consulta de Endocrinologia do Hospital por obesidade.

De acordo com a história clínica refere aumento gradual do peso, sobretudo desde a primeira gravidez, aos 21 anos. O peso máximo que atingiu é o actual, 95 kg. No último ano pesava cerca de 93 kg. Aos 20 anos, na altura do casamento, pesava 57 kg. A doente refere alimentação irregular com 2-3 refeições diárias, com franco predomínio de hidratos de carbono

nomeadamente de absorção rápida e também de gorduras saturadas. Tem actividade física extremamente reduzida, sem prática regular de qualquer actividade desportiva. Refere episódios frequentes sugestivos de voracidade alimentar para os hidratos de carbono, sem bulimia. Ambos os progenitores são obesos. A doente já realizou múltiplas tentativas de perda ponderal, nomeadamente com a utilização de medicamentos, com resultados limitados e apenas temporários.

Na história pregressa, a doente refere que tem desde há cerca de 10 anos hipertensão arterial conhecida, actualmente medicada, com níveis tensionais controlados e sem sintomatologia cardiovascular. Nessa altura foi também identificada hipercolesterolemia, tendo sido recomendada a restrição de gorduras que a doente não cumpre. Há 2 anos, em análises de rotina, foi detectado “princípios de Diabetes Mellitus”, tendo sido recomendada dieta e exercício, sem outras especificações, que a doente não cumpre. A doente desconhece outra patologia e nunca foi sujeita a qualquer intervenção cirúrgica.

Doente sem hábitos tabágicos nem alcoólicos, com a toma habitual apenas de anti-hipertensor, além da utilização ocasional de hipnóticos. Devido a sintomatologia de tipo depressivo fez, por várias vezes, tratamento de 3-4 meses com antidepressivos, por indicação do médico de família.

Casou aos 20 anos. Teve 3 gravidezes de termo (aos 21, 24 e 26 anos) sem complicações, nomeadamente sem diabetes gestacional e sem hipertensão, com partos eutóccicos em hospital, com recém-nascidos do sexo masculino (2) e do sexo feminino (1) com peso entre 3,300 kg e 3,600 kg, boa vitalidade ao nascer e aleitamento natural de 5-6 meses. Fez contraceção hormonal entre os 26-35 anos e depois contraceção mecânica – dispositivo intra-uterino, até aos 45 anos. Menopausa natural aos 46 anos, com assistência ginecológica regular mas sem realização de terapêutica hormonal de substituição.

Na história familiar, regista-se pai vivo de 76 anos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, mãe viva com 74 anos e hipertensão arterial conhecida, 2 Irmãos de 51 e 46 anos com diabetes mellitus tipo 2, um deles também com hipertensão arterial.

No exame objectivo observa-se doente colaborante, com funções cognitivas conservadas e comportamento emocional adequado, idade aparente correspondente à real e mobilidade espontânea conservada. Altura – 1,65 m; peso – 95 kg; perímetro umbilical – 122 cm; perímetro da coxa – 75 cm, tensão arterial – 150/90 mmHg; frequência cardíaca – 78/min; frequência respiratória – 22 rpm (tipo costal superior). Sem alterações físicas relevantes excepto evidência de insuficiência venosa crónica.

Exames laboratoriais disponíveis – Hb – 14,5 g/dL; Ht – 45%; Contagem de eritrocitos – 4.500.000/mL; Contagem leucocitária – 6.500/mL (Neutrófilos – 72%; Linfocitos – 23%); Contagem plaquetária – 325.000/mL;

Glicose – 132 mg/dL; Ureia – 34 mg/dL; Creatinina – 1,0 mg/dL; Na⁺ – 143 mEq/L; K⁺ – 4,3 mEq/L; Colesterol – 278 mg/dl; Triglicéridos – 173 mg/dL. T3 – 173 µg/dL; T4 – 6,3 µg/dL; TSH – 3,4 mUI/mL; ACTH – 35 pg/mL; Cortisol – 16 µg/dL; Leptina – 103 ng/dL. (Nota: todos os valores indicados estão dentro dos valores de referência, com excepção da Glicose (60-100 mg/dL), do Colesterol (< 200 mg/dL), dos Triglicéridos (<140 mg/dL) e da Leptina([30-40 ng/dL).

Foi instituído plano alimentar (dieta fraccionada em 7 refeições diárias, com restrição de açúcares livres, gorduras saturadas e sal) e plano de exercício de 1 hora diária de marcha.

Questões:

1. Quantificar a obesidade da doente;
 2. Indicar alguns parâmetros que poderiam ser utilizados para avaliar o comportamento muscular desta doente e indicar os resultados previsíveis;
 3. Analisar o ganho calórico da doente ao longo do tempo, supondo que o excesso de peso era totalmente devido aos depósitos de triacilgliceróis no tecido adiposo;
 4. Se o excesso calórico se acumulasse no organismo sob a forma de hidratos de carbono, por exemplo em vez de lípidos, qual seria o peso da doente, supondo o mesmo excesso calórico?
 5. Calcular as necessidades energéticas previsíveis da doente, e o consumo energético actual supondo um estado de equilíbrio estável, ou seja que a doente mantém actualmente o peso referido e não está a aumentar ou a diminuir de peso;
 6. Explicar a possível intervenção da leptina no presente caso;
 7. Supondo que nesta doente existem erros alimentares grosseiros, indicar quais serão provavelmente as biomoléculas ingeridas em excesso e quais os tipos de alimentos;
 8. Em que medida é que as dietas muito restritivas podem afectar o metabolismo das proteínas?
 9. Qual é a vantagem de promover uma ingestão abundante de fibras?
-

Problema nº 9

MT, sexo feminino, 80 anos de idades, viúva, fracturou há cerca de dois meses o colo do fémur esquerdo ao cair na rua. Durante a operação perdeu muito sangue mas não recebeu transfusões. Fez reabilitação física durante dez dias, após o que teve alta hospitalar. Desloca-se com apoio de muletas e tem dificuldade em subir escadas. Desde que vive só esquece-se das refeições. Não tem outros antecedentes patológicos, excepto osteoporose, detectada quando da fractura. Está medicada com um anti-depressivo e, desde a operação, com um suplemento de ferro oral para a

anemia. Antes da fratura já se queixava de alguma anorexia, astenia, adinamia, perda de peso (7 Kg nos últimos 6 meses) e obstipação. Adormecia frequentemente a ver televisão. Por solicitação do médico descreveu a sua dieta típica diária, que teria o seguinte valor calórico: Calorias totais – 1100 Kcal/dia (Glicídios – 60%; Gorduras – 32%; Proteínas – 8%).

No exame objectivo, apresentava aspecto emagrecido e triste. Tensão arterial: 150/80 mmHg; frequência do pulso: 82 ppm; frequência respiratória: 18 rpm. Dor ligeira e algum eritema na cicatriz da intervenção cirúrgica. Alguma dificuldade na marcha e dor ao subir degraus. Sem outras anomalias.

Questões:

- Que informações adicionais seriam úteis para melhor esclarecimento da situação metabólica e das medidas a tomar?
 - Justificar se a dieta diária calculada está de acordo com as necessidades corporais;
 - Avaliar as causas e consequências potenciais da variação de peso corporal, e propor medidas compensadoras;
 - Há justificação para medicar a doente com outros suplementos vitamínicos e/ou minerais (e quais)?
-

Problema nº 10

ME, 35 anos de idade, enfermeira com bastante experiência profissional, foi operada a diverticulite intestinal múltipla, pelo que durante uma semana não ingeriu qualquer refeição oral, sendo alimentada com glicose (400 Kcal/dia) por perfusão venosa. Como antes da operação estava um bocado obesa e perdera quase 5 Kg depois, o que a tornava mais elegante, resolveu cuidar da dieta assim que teve alta. Estabeleceu por isso uma dieta diária hipocalórica e hipossalina, contendo proporções elevadas de proteínas e glicídios com baixo teor de lípidos e cloreto de sal.

Para sua surpresa, o peso aumentou cerca de 1Kg/semana.

Questão:

- Explicar o aumento do peso registado.
-

Problema nº 11

CA, 6 anos de idade, sexo masculino, foi enviado a uma consulta hospitalar para avaliação da causa das dores na anca e do coxear que os pais têm notado nas últimas seis semanas. Até essa data a criança nunca fora

observada por um pediatra nem medicada. As queixas têm-se acentuado até que, na véspera da consulta, impossibilitaram a criança de andar. Os pais (desempregados e de classe desfavorecida) não se recordam de qualquer traumatismo, queda ou situação equivalente; também não teve febre nem perda de peso, mas sangra das gengivas desde há um mês. Os pais referem que, no último ano, o filho tem estado cada vez mais apático e com grande anorexia, recusando comer carne, peixe, fruta e vegetais, alimentando-se à base de bolachas, bolos secos, leite, iogurte e água.

No exame objectivo, a criança estava apreensiva mas não falava. Apresentava palidez, aspecto débil, desenvolvimento físico abaixo do normal para a idade (altura 115cm – 10^o percentil; peso 16Kg – abaixo do 5^o percentil), as gengivas estavam inchadas e friáveis, um dos dentes incisivos estava a cair; hiperqueratose e perifoliculite hemorrágica cutânea nos antebraços, membros inferiores e abdómen; ponteado hemorrágico na raiz das unhas das mãos e petéquias na mucosa do nariz e boca. Dor à palpação dos músculos proximais dos membros inferiores com sinais de edema. Dor e tumefacção nas junções condrocostais. Sem outras alterações articulares aparentes. Restante exame físico sem anomalias.

Nas análises ao sangue obtiveram-se os seguintes resultados:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Hemoglobina	10 g/dL	11 – 13
Volume globular médio	76 fL	80 – 95
Contagem leucocitária	4,0x10 ⁹ /L	5 – 10x10 ⁹
Velocidade de sedimentação	40 mm/h	5 – 12

Foram ainda pesquisados o tempo de hemorragia (aumentado), anticorpos antinucleares e factor reumatóide (ambos negativos). O leucograma e a biopsia medular revelaram alterações inespecíficas. A concentração de ascorbato leucocitário era inferior a 0,5mg/dL (VR= 0,6 – 2,0).

O exame radiológico aos membros inferiores evidenciava hemorragia subperiosteal e osteopenia difusa, em particular ao nível da epífises, mais evidente no joelho direito.

Questões:

- Identificar as possíveis deficiências nutricionais evidenciadas;
- São aquelas deficiências próprias da infância ou podem verificar-se também na idade adulta e em determinados sectores da população? Justificar;
- Explicar as principais características distintas e bioquímicas que possam ser afectadas pela deficiência vitamínica existente neste caso.

Problema nº 12

OR, 46 anos, sexo feminino, foi recentemente operada a uma apendicite perfurada com peritonite. Esteve internada duas semanas com alimentação parentérica total. Referia falta de forças, palpitações, tremores e depressão.

No exame objectivo evidencia-se aspecto emagrecido, parece confusa e deprimida, com taquicardia e pressão arterial de 100-60mmHg. Espasticidade e agitação muscular, reflexos osteotendinosos aumentados e extrasístoles.

Nos exames laboratoriais destacou-se leucocitose, acentuada hipomagnesiemia e discreta hipocaliemia.

O electrocardiograma evidenciava aumento de P-R e QT, alargamento de QRS, onda T aumentada, contracção ventricular ectópica e prematura.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Explicar a homeostase do magnésio e situações que a possam alterar;
 - (c) Indicar actividades bioquímicas que requerem magnésio;
 - (d) Relacionar as alterações da magnesiemia e caliemia.
-

Problema nº 13

MR, 60 anos de idade, sexo masculino, sofre de doença com desenvolvimento rápido. Perdeu algum apetite e mantém vida sedentária, pelo que está muito preocupado por ter perdido 7Kg nas últimas três semanas. Não toma medicação, não esteve com febre, e os exames laboratoriais de rotina não apresentam anomalias relevantes. Não tem antecedentes de outras doenças.

Questões:

- (a) Explicar o mecanismo bioquímico que poderá estar na origem da perda acelerada de peso.
-

2. Digestão e absorção alimentar**Problema nº 1**

AL, 35 anos de idade, sexo feminino, sem profissão, vai a consulta hospitalar por queixas de diarreia, dor abdominal, perda de peso e palidez com algumas semanas de duração. Referiu dois episódios anteriores semelhantes nos últimos 2 anos, não tendo então consultado o médico.

Nos exames auxiliares de diagnóstico realizados, observou-se:

No sangue total:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Albumina sérica</i>	<i>28 g/L</i>	<i>N: 30 – 50</i>
<i>Hemoglobina</i>	<i>8,5 g/dL</i>	<i>N: 12 – 14</i>
<i>Volume eritrocitário</i>	<i>110 /L</i>	<i>N: 85 – 95</i>

Teste de trioleína ^{14}C : “Eliminação muito reduzida de $^{14}\text{CO}_2$ na respiração” (Referiu indisposição e distensão abdominal nas horas seguintes à ingestão da refeição lipídica).

Radiografia intestinal: “Estreitamento e ulceração do ileon terminal, com fístula ileal”.

Questões:

- Justificar bioquimicamente os resultados laboratoriais obtidos.
 - Explicar consequências metabólicas potencialmente associadas às alterações laboratoriais verificadas.
-

Problema nº 2

Homem de 50 anos de idade, reformado, com síndrome de mal-absorção crônica, fez exames laboratoriais de rotina. nos quais se detectou:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Hb (sangue total):</i>	<i>11,5 g/dL</i>	<i>VR no homem: 14-16</i>
<i>Sideremia (soro):</i>	<i>11 $\mu\text{mol/L}$</i>	<i>VR no homem: 14-32</i>
<i>Capacidade total de fixação à transferrina:</i>	<i>80</i>	<i>VR: 45-72</i>
<i>% Saturação da transferrina:</i>	<i>20</i>	<i>VR: 30-50</i>

Questões:

- Explicar as alterações laboratoriais verificadas;
 - Indicar os locais e mecanismos de absorção, transporte, armazenamento e utilização do ferro;
 - Justificar o significado da variação oposta da ferritina e da transferrina, e respectivo mecanismo regulador.
-

Problema nº 3

APG, sexo feminino, 28 anos de idade, assistente social, foi internada pela consulta hospitalar para esclarecimento de diarreia com cerca de uma semana de duração. Refere desde aquela data episódios frequentes de sete a oito dejeções diárias, como muco e pus, por vezes acompanha-

das por intensas dores abdominais do tipo cólicas, náuseas e vômitos. Nesses episódios, com a duração de duas a três semanas, apresenta febrícula (37,5-38°C); as crises cedem espontaneamente, para se repetirem ao fim de algum tempo. Emagreceu cerca de 15Kg desde a primeira crise, a par com intensa astenia e adinamia, referindo câibras e parestesias frequentes nos últimos três meses. Desde que está doente tem recorrido ao seu médico de família e, por diversas ocasiões, também ao serviço de urgência hospitalar, onde lhe foram atribuídas a “intoxicação” alimentar (com instituição de dieta sem leite e pobre em resíduos) ou possível apendicopatia (que não foi confirmada).

Não apresenta outras doenças, nem antecedentes patológicos relevantes. Teve duas gravidezes com partos eutócicos, e filhos aparentemente saudáveis. Sem hábitos alcoólicos, tabágicos ou medicamentosos. Alimentação equilibrada em 3 a 4 refeições diárias. Sem referência a episódios prévios de intolerância alimentar nomeadamente em relação ao leite ou cereais.

No exame objectivo, a doente evidencia idade aparente superior à real, mobilidade espontânea reduzida e sinais nítidos de emagrecimento. Subfebril, palidez conjuntiva, mucosas secas, pele seca, espessa e descamativa, unhas frágeis e quebradiças, rarefacção pilosa, discreta alopecia, cabelo fino, quebradiço e sem brilho. Múltiplas lesões aftosas simples na cavidade oral. Palpação abdominal superficial e profunda dolorosa mas mais evidente nos quadrantes inferiores, sem defesa mas com sinal de Blomberg, sem massas aparentes. Hepatomegalia ligeira, não dolorosa. Sinais discretos de edema nodulares. Sem outros sinais aparentes.

Dos exames laboratoriais realizados após a admissão detectaram-se os seguintes resultados:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
<u>Sangue total – hemograma</u>		
Contagem eritrocitária ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3,6	4 – 5
Hemoglobina (g/dL)	10,4	12 – 14
Hematócrito (%)	35	40 – 45
Velocidade de sedimentação globular (mmHg)	45	<20
<u>Plasma</u>		
Fibrinogénio (mg/dL)	481	150 – 450
<u>Soro</u>		
Ferro (mg/dL)	42	60 – 160
Transferrina (mg/dL)	520	200 – 450
Saturação da transferrina (%)	20	50 – 60
Vitamina B 12 (pg/mL)	102	> 100
Ácido fólico (mg/mL)	3,4	3 – 16
Glicose (mg/dL)	58	60 – 100
Ureia (mg/dL)	46	20 – 40
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,8 – 1,2

(continua)

Ácido úrico (mg/dL)	4,7	< 7
Proteínas totais (mg/dL)	6,1	6-8
Albumina (g/dL)	2,8	3-5
Colesterol (mg/dL)	126	< 200
Triglicéridos (mg/dL)	35	< 150
Sódio (mEq/L)	146	135 – 145
Cloro (mEq/L)	98	90 – 110
Potássio (mEq/L)	9,2	3,5 – 4,5
Cálcio (mg/dL)	7,8	8,5 – 10,5
Fósforo (mg/dL)	3,5	3,5 – 4,5
Aspartato aminotransferase (UI/L)	46	> 35
Alanina aminotransferase (UI/L)	65	< 35
γ - Glutamil transpeptidase (UI/L)	29	< 30
Fosfatase alcalina (UI/L)	106	90 – 120
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9	0,2 – 1,0
Bilirrubina conjugada (mg/dL)	0,1	0 – 0,2
Amilase (U/L)	47	< 100
<u>Urina</u>	<i>sem anomalias</i>	—

Dos exames complementares efectuados há a referir ecografia abdominal, sinais de litíase biliar (de pequenos cálculos na vesícula, provavelmente de colesterol, sem sinais de obstrução das vias biliares.

Exames radiológicos do trânsito intestinal: “Espasticidade difusa e muito acentuada”. Teste de absorção da Xilose: concentração sérica de xilose às 2h – 15mg/L (VR> 30), excreção urinária de xilose às 5h – 2g (VR> 4,5).

Exame fecal: “Abundantes granulocitos polimorfonucleados, linfocitos e eritrocitos, com fragmentos da mucosa, mas sem colonização por bactérias normalmente patogénicas. Embora esteja aumentado o teor de hidratos de carbono, gorduras e proteínas; estes elementos encontram-se quase totalmente digeridos, não se verificando nomeadamente a presença de fibras musculares não digeridas em quantidades significativa”s.

Colonoscopia: “Progressão difícil do colonoscópio até ao ângulo hepático por queixas algicas. Exuberantes alterações inflamatórias da mucosa, de distribuição segmentar. Da biopsia efectuada, as lesões exibem marcado apagamento das pregas e vilosidades, desnudação epitelial, e abundante exudado com algum sangue”.

Questões:

- Interpretar; os resultados laboratoriais apresentados em função da sintomatologia e exames realizados;
- Justificar a origem do problema;
- Justificar as alterações hidro-electrolíticas que possam existir;
- Dos exames complementares de diagnóstico, analisar e justificar os resultados do teste de absorção da xilose;
- Considerando os resultados apresentados, é admissível que a doente tenha limitações na oxigenação tecidual periférica? Justificar.

Problema nº 4

JS, sexo masculino, 25 anos de idade, militar, sofreu um acidente por rebentamento de granada há cerca e cinco anos, o que motivou a ressecção cirúrgica de 3/4 do seu intestino delgado (todo o ileon e grande parte do jejuno). O jejuno proximal ficou conectado ao cego. Foi-lhe receitada no hospital uma dieta com valor calórico elevado, multivitáminica e com suplemento mineral. Desde que foi operado passou a ter 4 a 6 dejeções diárias, de consistência muito mole e com odor a mofo. Refere astenia e adinamia. Apesar de ter apetite e ingerir cerca do dobro da quantidade dos alimentos que comia antes da operação, emagreceu cerca de 15 Kg desde então.

Na observação é evidente o estado de emagrecimento; tem 52Kg para 175cm de altura e as roupas estão muito largas para o seu físico. A pele é seca e descamada, apresenta algumas equimoses e dermatite dispersa. Perda do pâncreo adiposo. Glossite, queilose, abdómen protuberante, atrofia muscular, dores ósseas dispersas à palpação e mobilização.

Dos exames laboratoriais efectuados à data da admissão, destacam-se os seguintes:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Sangue total</i>		
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	<i>9,5</i>	<i>14 – 16</i>
<i>Hematócrito (%)</i>	<i>30</i>	<i>40 – 45</i>
<i>Contagem leucocitária (x 10³/L)</i>	<i>3,0</i>	<i>4,5 – 5,5</i>
<i>Soro</i>		
<i>Proteínas totais (g/dL)</i>	<i>5,6</i>	<i>6 – 8</i>
<i>Albumina (g/dL)</i>	<i>2,6</i>	<i>3 – 5</i>
<i>Cálcio (mg/dL)</i>	<i>5,0</i>	<i>8,5 – 10,5</i>
<i>Fósforo (mg/dL)</i>	<i>3,5</i>	<i>2,5 – 4,5</i>
<i>Zinco (µg/dL)</i>	<i>50</i>	<i>66 – 110</i>
<i>Magnésio (mg/dL)</i>	<i>1,1</i>	<i>1,8 – 2,9</i>
<i>Vitamina A (µg/dL)</i>	<i>15</i>	<i>28 – 94</i>
<i>Vitamina E (mg/L)</i>		
<i>Alfa- tocoferol</i>	<i>2,5</i>	<i>4,6 – 14,5</i>
<i>Beta, gama- tocoferol</i>	<i>0,5</i>	<i>1,4 – 4,8</i>
<i>Vitamina B12 (pg/mL)</i>	<i>80</i>	<i>> 100</i>
<i>Acido fólico (mg/mL)</i>	<i>2,5</i>	<i>> 3</i>

Questões:

- Interpretar os resultados laboratoriais em função dos sinais e sintomas clínicos;
- Poderá haver alguma explicação para a dificuldade de condução nocturna relacionada com a situação clínica? Justifique;
- Explicar as alterações de frequência e aspecto das fezes;
- Explicar as repercussões que a situação pode ter na síntese, aproveitamento e transformações eventuais dos ácidos/sais biliares;

- (e) Explicar se a situação, não sendo compensada, poderá ser causa de hemorragias inesperadas.
-

Problema nº 5

OP, 3 anos de idade, sexo masculino, tem desenvolvimento corporal abaixo do normal, apesar de os seus pais serem altos. Referência a diarreias frequentes e pouco interesse pela comida.

No exame objectivo o pediatra confirma que a altura e peso são inferiores ao normal. Destaca-se a palidez da pele e mucosas, distensão abdominal e a atrofia muscular (em particular na cintura escapular, nádegas e membros).

Nos exames auxiliares de diagnóstico efectuados afiguram-se relevantes para o diagnóstico clínico os seguintes resultados:

Exames	Resultados	Valores de referência
<i>No soro</i>		
<i>Albumina</i>	<i>30 g/L</i>	<i>30 – 50</i>
<i>Xilose (1h após a ingestão de 5g)</i>	<i>0,5mmol/L</i>	<i>> 1,3</i>
<i>No sangue total</i>		
<i>Hemoglobina</i>	<i>9,7 g/dL</i>	<i>11 – 12</i>
<i>Esfregaço</i>	<i>Hipocromia e microcitose</i>	
<i>Biopsia em jejuno</i>	<i>Atrofia vilosa total</i>	

Questões:

- Que conclusões são possíveis quanto à digestão/absorção de nutrientes? Justificar;
 - Atendendo à situação, que tipo de deficiências nutricionais parecem mais evidentes? Justificar;
 - Interpretar a importância da albumina sérica no equilíbrio hidro-electrolítico;
 - Explicar a processo bioquímico da renovação proteica e influência exercida na estrutura e função muscular.
-

Problema nº 6

LMC, 53 anos, sexo masculino, serralheiro, começou subitamente com dores abdominais intensas que irradiavam até às costas. Cerca de 18h depois foi internado no hospital. Referia antecedentes alcoólicos intensos e de longa duração.

No exame objectivo o doente apresentava-se em pré-choque, com dor à palpação do epigastro (com ligeira defesa). Não se observaram sinais de obstrução ou perfuração visceral nos exames radiológicos. Foi colhida amostra de sangue para análises bioquímicas, de que se obtiveram os seguintes resultados mais relevantes no soro:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Albumina</i>	<i>30 g/dL</i>	<i>30 – 50</i>
<i>Glicose</i>	<i>12 mmol/L</i>	<i>2,8 – 6,0</i>
<i>Ureia</i>	<i>10 mmol/L</i>	<i>3,3 – 6,7</i>
<i>Creatinina</i>	<i>90 µmol/L</i>	<i>60 – 120</i>
<i>Cálcio</i>	<i>2,1 mmol/L</i>	<i>2,2 – 2,6</i>
<i>Amilase</i>	<i>5000 IU/L</i>	<i>< 300</i>

Questões:

- Interpretar a situação apresentada;
 - Justificar a relação entre os resultados anormais verificados;
 - Indicar outras enzimas específicas com a mesma origem da amilase e justificar se deveriam ter aumento equivalente no soro.
-

3. Glúcidos e derivados-estrutura e metabolismo**Problema nº 1**

Carlos, 2 anos de idade, é levado ao seu pediatra porque os pais lhe observaram prostração, pele amarelada e recusa à alimentação. Desde que nasceu que vomitava com frequência.

No exame objectivo observou-se pele e mucosas amareladas e secas, irritabilidade, icterícia, cataratas, hepatomegalia, e sinais subnormais de desenvolvimento físico.

Nos exames laboratoriais foi detectado aminoacidúria, hipoglicémia, galactosúria e aumento das aminotransferases da alanina e do aspartato. Na biopsia hepática foi demonstrada acumulação lipídica (típica de “fígado gordo”).

Questões:

- Interpretar o possível defeito bioquímico das anomalias observadas;
 - Descrever e explicar o funcionamento da via metabólica envolvida, em condições fisiológicas;
 - Explicar as reacções catalisadas pelas aminotransferases referidas.
-

Problema nº 2

Mulher, 25 anos de idade, foi à consulta médica por ser portadora de um defeito hereditário diagnosticado ainda aos primeiros meses de vida. Queria saber o estado da sua situação e preocupada por durante anos não ter sido observada. Nos três anos seguintes havia seguido uma dieta restritiva, que depois cessara. Trabalhava como administrativa a tempo completo.

No exame objectivo apresentava ligeira lentidão na fala e discreto tremor corporal, QI subnormal, testes de atenção, execução e memória subnormais". Nos exames laboratoriais ao sangue, observou-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados da doente</i>	<i>Valor de referência (em doentes tratados)</i>
<i>Galactose 1-fosfato eritrocitária ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>132</i>	<i>< 170</i>
<i>Galactose plasmática ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>3,5</i>	<i>< 0,4</i>
<i>Galactitol ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>10,5</i>	<i>< 0,4</i>
<i>Galactose urinária (mmol/Kg peso/h)</i>	<i>1,1</i>	<i>< 0,04</i>
<i>Produção da galactose (mmol/Kg peso/h)</i>	<i>2,56</i>	<i>< 0,3</i>

Questões:

- Interpretar os resultados observados no doente e explicar os valores anormais
- Descrever as vias da síntese e utilização da galactose, com indicação das enzimas onde há maior susceptibilidade de deficiência.
- Explicar as repercussões físicas do aumento de galactitol
- Explicar a repercussões físicas do não aproveitamento da galactose na criança e no adulto.

Problema n° 3

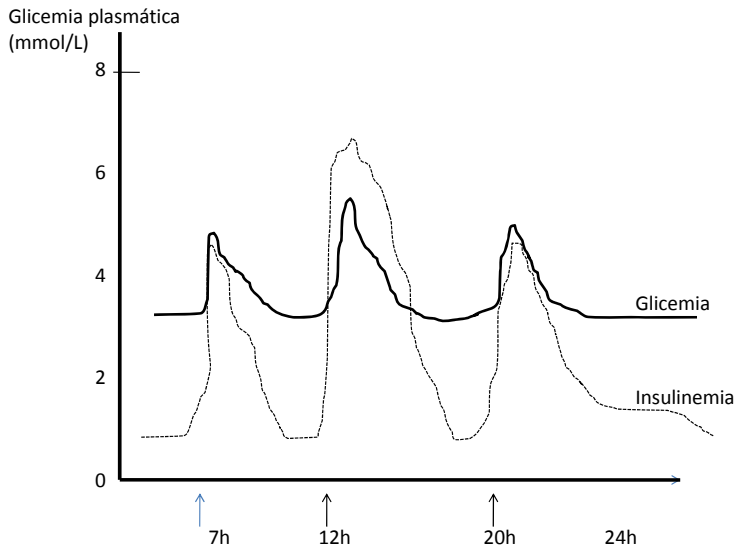
Num indivíduo normal a ingestão de 100 gramas de glicose induz um imediato aumento da glicemia, a qual retoma os iniciais até 2 a 3 horas depois. Se o indivíduo se mantiver em jejum prolongado verifica-se que a normoglicemia é mantida durante cerca de 24 horas, à custa do glicogénio hepático. Em simultâneo, aumenta lenta e gradualmente a gliconeogénese, que tende a recuperar a normoglicemia durante o mês seguinte.

Questões:

- Interpretar bioquimicamente (referindo a origem, vias metabólicas, hormonas) a variação da homeostasia da glicemia no período de observação indicado;
- Justificar como, apesar da gliconeogénese, não se verifica recuperação do glicogénio a partir do 2º dia de jejum;
- Explicar e justificar a variação dos produtos da lipólise que possa ocorrer no mesmo período de observação.

Problema nº 4

Considere o esquema seguinte, que representa as curvas de concentração média da glicose e da insulina em amostras de soro colhidas a intervalos regulares em 20 indivíduos aparentemente saudáveis, que se voluntariaram para o estudo. Os níveis de insulinemia são expressos em mU/L/L, numa proporção comparável no eixo das ordenadas:

**Questões:**

- Interpretar os resultados representados;
- Explicar as reacções que justificam as variações de glicémia ao longo do dia.
- Explicar como, havendo deficiência em insulina, variaria a glicémia;
- Explicar a importância metabólica da lipólise (e respectivos produtos) em jejum comparativamente ao verificado no esquema.

Problema nº 5

Daniel, 6 meses apresenta náuseas, vômitos, tremor e apatia, desde que deixou de ser alimentada exclusivamente com leite. Os sintomas iniciaram-se após a administração de sumos de fruta na dieta diária.

No exame objectivo, observou-se icterícia ligeira, atraso de crescimento discreto e hepatomegalia. Nos exames laboratoriais foi detectada hipoglicémia, frutosemia e frutoseúria.

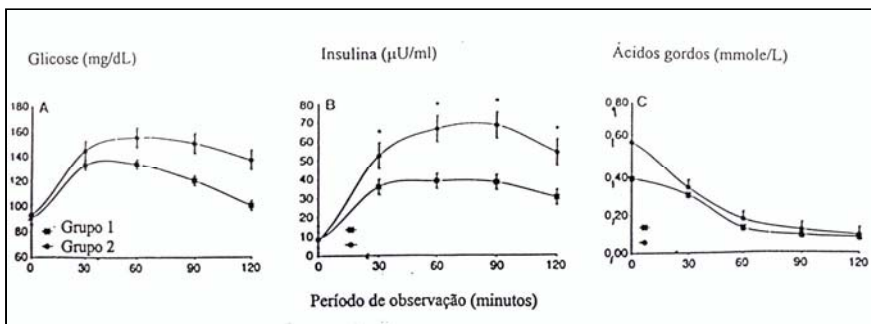
Questões:

Explicar possíveis mecanismos na origem da situação, em particular focando

- A enzima deficiente,
- A causa da hipoglicémia,
- A causa da alteração hepática e icterícia,
- As medidas a tomar para a possível compensação ou correcção da situação.

Problema nº 6

Para comparar a variação do metabolismo glicídico e lipídico com a idade procedeu-se a um estudo entre o Grupo 1, com 10 homens com idades entre 18 e 39 anos (média 27 ± 2), e o Grupo 2, com 10 homens voluntários mais idosos (idade entre 61 e 84 anos, média 70 ± 2). Todos os participantes eram sedentários e estavam em excelente estado de saúde. Não fumavam, não eram obesos (índice de massa corporal $< 25 \text{Kg/m}^2$), não tomavam medicamentos e não tinham história familiar de diabetes ou hipertensão. Todos os indivíduos foram submetidos a um teste de tolerância à glicose oral, pelo qual foi excluído do estudo 1 dos participantes do Grupo 2. Durante a prova de tolerância à glicose (3h) foram colhidas 5 amostras de sangue para determinação no soro da glicémia (A), insulina (B) e ácidos gordos (C), cujas concentrações são evidente na Figura anexa. Foi ainda verificado que, apesar da produção de glicose ser idêntica em ambos os grupos, no Grupo 2 havia menor utilização metabólica de glicose, menor dispêndio energético e menor actividade do ciclo do citrato no músculo-esquelético: Em contrapartida, no Grupo 2, o conteúdo lipídico no músculo-esquelético e no fígado era superior ao do Grupo 1.



Legenda: As concentrações de cada parâmetro são obtidas antes (0 minutos) e depois (30, 60, 90 e 120 min) da administração de 75g glicose em solução oral.

Questões:

- (a) Pela observação das curvas, como se explica (mecanismo) a diminuição do valor dos ácidos gordos no soro, enquanto os da glicémia e insulínia têm evolução inversa;
 - (b) Considerando as curvas em A e B, justificar metabolicamente os valores mais elevados para a glicemia e insulínia nos indivíduos do Grupo 2;
 - (c) Justificar a acumulação dos lipídios detectada nos indivíduos do Grupo 2;
 - (d) Explicar o tipo estrutural dos lipídios previsivelmente acumulados, as vias metabólicas envolvidas e respectiva regulação enzimática.
-

4. Lípidos e derivados-estrutura e metabolismo**Problema nº 1**

Considerar que, em determinado momento interprandial, existem 1,0 mmol/L de concentração de ácidos gordos não esterificados (NEFA) em circulação no plasma.

Explicar:

- (a) A origem potencial do NEFA;
 - (b) O mecanismo bioquímico (via e efectores) que provoca a sua mobilização;
 - (c) Formas de transporte;
 - (d) Remoção e regulação do aproveitamento metabólico (especificando vias e efectores) pelo tecido muscular e fígado.
-

Problema nº 2

Mulher com 40 anos de idade, obesa e diabética (insulino-dependente), apresentou em exame médico de rotina hiperglicemia acentuada (Tabela), pelo que foi internada de urgência.

Parâmetros	Valores observados	Valores de referência
Glicose	29 mmol/l	2,7 – 6,0
Colesterol total	49 mmol/L	< 5,0
Triacilglicerol	167 mmol/L	0,5 – 1,9

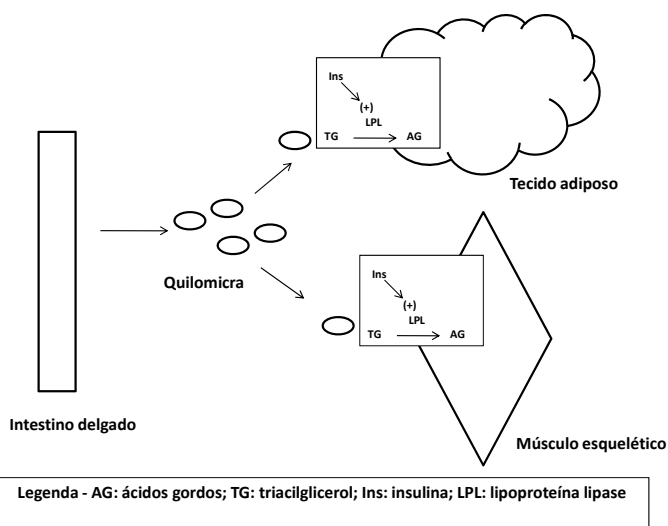
O tubo contendo a amostra de sangue colhido foi guardado a 4° C. No dia seguinte à colheita, observava-se uma camada sobrenadante cremosa, tendo a restante amostra aspecto lipemico.

Questões:

- Indicar e explicar as alterações bioquímicas que possam justificar a hiperglicemia detectada;
 - Interpretar os mecanismos (vias metabólicas e/ou receptores) para os restantes valores laboratoriais detectados, tendo em atenção a causa apresentada;
 - Justificar o aspecto do soro no dia seguinte à colheita.
-

Problema nº 3

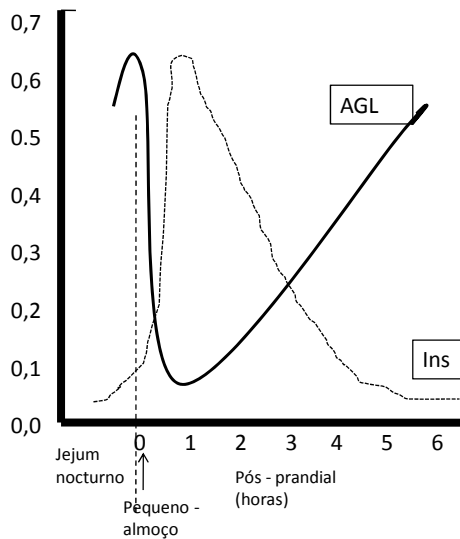
Analisar a Figura seguinte:

Questões:

- Justificar metabolicamente o esquema apresentado, considerando que representa o período pós-prandial;
 - Explicar a actividade da LPL (lipoproteína lipase), produtos resultantes, e moduladores de actividade;
 - Explicar (através das vias e intervenientes) as consequências metabólicas observadas em circulação e nos tecidos indicados quando há deficiência em insulina.
-

Problema nº 4

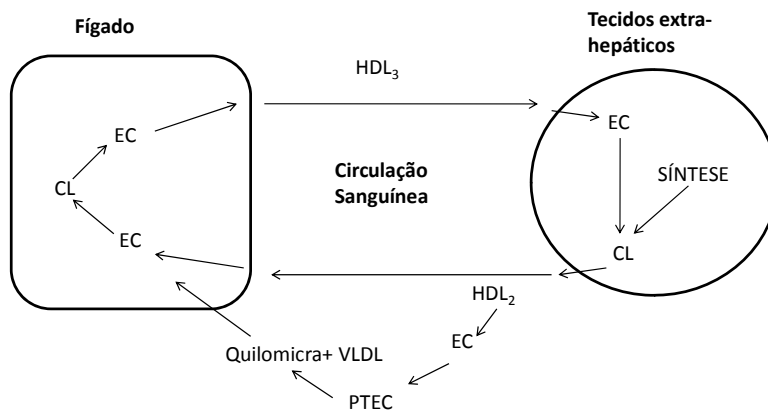
Considerar a seguinte Figura:

**Questões:**

- Interpretar bioquimicamente a figura apresentada;
 - Indicar e justificar a variação na glicémia que possa ocorrer nos mesmos períodos (jejum e pós-prandial);
 - Explicar se é possível haver variação nos níveis dos aminoácidos e do lactato em circulação no mesmo período.
-

Problema nº 5

Analisar a Figura seguinte, que representa sumariamente a circulação do colesterol e derivados entre os principais tecidos onde se formam depósitos lipídicos, e as moléculas de transporte mais utilizadas.



Legenda: CL: colesterol livre; EC: éster de colesterol; HDL: lipoproteína de densidade elevada; LDL: lipoproteína de densidade baixa; PTEC: proteína transportadora de ésteres de colesterol; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa.

Questões:

- Explicar o mecanismo bioquímico apresentado na figura;
- Explicar as reacções que determinam a captação, síntese e auto-regulação do colesterol e receptores nos tecidos extra-hepáticos;
- Explicar as repercussões lipídicas em circulação e nos outros tecidos quando não existem receptores periféricos para as LDL nas células-alvo;
- Explicar a síntese dos ésteres de colesterol intracelular e em circulação.

Problema nº 6

Marco, 2 anos de idade, sofre da doença de Niemann-Pick, resultante de uma deficiência (autossómica recessiva) da esfingomielinase.

Questões:

- Caracterizar e explicar a actividade da enzima referida (substrato e produto (s)) e em que órgãos e compartimentos celulares actua;
- Indicar e explicar em que tipo e onde são de prever alterações corporais mais sensíveis;
- Diferenciar bioquimicamente (pela composição e síntese) os glicoesfingolípidos dos fosfoacilgliceróis.

Problema nº 7

DSB, 59 anos de idade, sexo masculino, escriturário. Num exame médico de rotina detectou-se aumento da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 170/110 mmHg. A medição da pressão arterial em duas ocasiões subsequentes confirmou o diagnóstico de Hipertensão Arterial (HTA).

A investigação diagnóstica realizada seguidamente permitiu excluir que a causa de HTA fosse uma disfunção renal ou endocrinológica. De entre os testes bioquímicos realizados destacaram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Valores observados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Colesterol total</i>	<i>7,0 mg/dL</i>	<i>< 5,2 mg/dL</i>
<i>Colesterol-LDL</i>	<i>4,5 mg/dL</i>	<i>< 3,4 mg/dL</i>

No ecocardiograma foi observada hipertrofia do ventrículo esquerdo. Iniciou-se terapêutica com um fármaco inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Recomendou-se a realização de dieta com restrição de gorduras.

Questões:

- Explicar bioquimicamente possíveis mecanismos para os valores apresentados;
- Diferencie colesterol total e colesterol-LDL;
- Pode a hipercolesterolemia sustentada induzir a lesão/disfunção endotelial?
- Existe alguma relação entre a hipercolesterolemia e a síntese de hormonas esteroides? Justificar.

Problema nº 8

VN, 36 anos de idade, sexo masculino, consultou um optometrista por não ler ao perto. O optometrista observou arco senil bilateral, recomendando-lhe que consultasse o seu médico.

Não tinha hábitos tabágicos nem excesso de peso. O seu pai havia morrido com enfarte do miocárdio. Também referia queixas episódicas de dor pré-cordial que, por vezes, irradiava para o ombro esquerdo.

No exame objectivo além do “arco senil”, foi constatada a existência de xantomas peri-tendinosos, dolorosos, em particular junto do tendão de

Aquiles, assim como placas salientes, moles, de cor amarelada, nas pálpebras. TA = 120-80mmHg; frequência cardíaca 72 ppm; ECG normal em repouso, com sinais de isquémia na prova de esforço. Sem outros sinais relevantes no exame físico.

Nos exames laboratoriais (soro) efectuados obtiveram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Colesterol total</i>	<i>13,2 mmol/L</i>	<i>< 5,2</i>
<i>Triacilglicerol</i>	<i>1,3 mmol/L</i>	<i>0,4 – 1,8</i>
<i>LDL colesterol</i>	<i>11,4 nmol/L</i>	<i>< 3,5</i>
<i>HDL colesterol</i>	<i>1,2 nmol/L</i>	<i>>1,2</i>

Questões:

- Interpretar a situação;
- Explicar o mecanismo de que resulta a hipercolesterolemia e de que modo poderá ser controlado;
- Explicar a síntese e importância relativa das lipoproteínas endógenas.

Problema nº 9

RM, 43 anos, empregado de restaurante, queixa-se de epigastalgias recorrentes, em particular quando ingere mais bebidas alcoólicas.

No exame objectivo não se detectam anomalias aparentes. A endoscopia revela úlcera duodenal.

O soro colhido para exames laboratoriais apresentava aspecto opalescente, obtendo-se os seguintes resultados mais relevantes:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Colesterol total</i>	<i>4,5 mmol/L</i>	<i>< 5,2</i>
<i>Triglicéridos</i>	<i>8,4 mmol/L</i>	<i>0,4 – 1,8</i>
<i>Electroforese das lipoproteínas</i>		
<i>Banda β-</i>	<i>normal</i>	
<i>Banda pré β-</i>	<i>aumentada</i>	
<i>Banda α-</i>	<i>ligeiro aumento</i>	

Questões:

- Interpretar a situação, o significado da cor do soro e a electroforese das lipoproteínas;
- Explicar o mecanismo de aumento dos triglicéridos;
- Explicar o efeito do álcool na lipidogénese;
- Seria o lipidograma idêntico numa situação de diabetes mellitus? Justificar.

Problema nº 10

BF, 45 anos de idade, sexo feminino, teve epistaxis muito intensa pelo que recorreu ao serviço de urgência hospitalar. Nos antecedentes registava-se episódios de fadiga, equimoses e epistaxis desde a infância; crises de dores nas pernas e anemia a partir da adolescência. Cerca dos 20 anos começou a referir fractura das costelas ao mínimo traumatismo, inclusive quando alguém a abraçava apertadamente. Quase aos 40 anos teve uma grande menorragia, solucionada somente por histerectomia. Atendendo à história clínica, a doente foi enviada a uma consulta de Hematologia.

No exame objectivo, a doente evidenciava algum atraso mental, palidez acentuada da pele e mucosas, com pigmentação dispersa, equimoses dispersas (principalmente nos membros inferiores) hepatomegalia (10cm abaixo do rebordo costal) e esplenomegalia (cerca de 30cm abaixo do bordo costal esquerdo). Ausência de linfadenopatia ou icterícia.

Nas análises ao sangue destacaram-se os seguinte resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Hb</i>	<i>8,9 g/dL</i>	<i>12 – 14</i>
<i>Contagem eritrocitária</i>	<i>$2,9 \times 10^{12}/L$</i>	<i>3,9 – 5</i>
<i>Volume globular médio</i>	<i>89 fL</i>	<i>80 – 95</i>
<i>Contagem plaquetária</i>	<i>$59 \times 10^9/L$</i>	<i>150 – 400</i>
<i>Contagem leucocitária</i>	<i>$3,0 \times 10^9/L$</i>	<i>3,9 – 5,6</i>
<i>T. Protrombina</i>	<i>20 s</i>	<i>11 – 15</i>
<i>T. Tromboplastina parcial</i>	<i>50 s</i>	<i>25 – 40</i>
<i>Fosfatase ácida</i>	<i>15 IU/L</i>	<i>4 – 11</i>
<i>β-Glicocerebrosidase (eritrocitos)</i>	<i>19% do normal</i>	

Os exames radiológicos ao esqueleto evidenciavam osteoporose média, coluna bicôncava, alargamento distal dos fêmures (“em frasco de Erlenmeyer”).

Na tomografia computadorizada observou-se organomegalia acentuada, principalmente do fígado e baço.

Por biopsia da medula óssea foram obtidas células típicas de Gaucher, sendo o diagnóstico confirmado pela análise molecular do genotipo.

Questões:

- Interpretar bioquimicamente a presente situação;
- Explicar a síntese e degradação dos glicolípidos e principais erros de transformação;
- Analisar as possíveis implicações do defeito bioquímico na hematopoiese e respectivas anomalias;

- (d) Analisar as possíveis implicações de defeitos bioquímicos no metabolismo ósseo;
 - (e) Poderá a doença ser tratada/melhorada por implantação enzimática? Justificar.
-

5. Proteínas e derivados-estrutura e metabolismo

Problema nº 1

“Numa criança de 3 anos de idade foi detectada deficiência congênita de fenilalanina hidroxilase.”

Questões:

- (a) Explicar a via metabólica que está alterada naquela situação, com destaque para a etapa catalisada e produtos finais;
 - (b) Nasquelas circunstâncias, de que modo é utilizado o substrato da reação não catalisada que tende a acumular-se?
 - (c) Que outras consequências poderão resultar daquela deficiência (considerando as vias de conversão alternativa de outros metabolitos a jusante da enzima deficiente)? Justificar.
-

Problema nº 2

NA, recém-nascido, sexo masculino, produto de 3ª gestação e parto normais. Uma irmã falecera aos 16 dias com diagnóstico clínico de septicemia. Alimentado com leite adaptado, iniciou recusa alimentar e hipotonia pelo 7º dia de vida. Ao 9º dia foi internado por sucção fraca e hipertonia.

Cerca do 12º dia começou com crises de apneia. No dia seguinte surgiu coma, convulsões e cheiro anormal a açúcar queimado na urina. Das análises realizadas observou-se hipoglicemia com cetonúria, tendo-se confirmado o diagnóstico de leucinose (leucinemia 1800 µmol/L). Iniciou dieta desprovida de aminoácidos ramificados com aporte calórico médio de 100 cal/Kg/dia. Foi necessário recorrer a diálise peritoneal durante 3 dias. Recuperou do coma pelo 15º dia de vida; foi suspensa a ventilação assistida ao 17º. Teve alta aos 1,5 meses de idade, clinicamente bem, mantendo discreta hipotonia axial.

Submetido a uma dieta restritiva manteve crescimento adequado, com ligeiro atraso de desenvolvimento motor. Aos 10 meses, na sequência de otite com febre, após vários dias de recusa alimentar no domicílio, evoluiu para prostração acentuada, convulsões e coma, edema cerebral e leucinemia máxima de 1560 µmol/L. Apesar de ventilação assistida e diálise peritoneal, veio a falecer 15 dias depois.

Questões:

- (a) Explicar as causas possíveis para a leucinemia observada, com base em vias de transformação metabólica.
 - (b) Justificar a seguinte afirmação através de mecanismos bioquímicos: “*Os estados catabólicos desencadeiam ou agravam o quadro clínico em referência*”;
 - (c) Poderá a situação resultar de uma avitaminose específica? Justificar;
 - (d) Explicar a utilidade metabólica potencial dos aminoácidos ramificados;
 - (e) Analisar as possíveis repercussões de uma situação deste tipo na vida familiar e tipo de apoio requerido;
 - (f) Considerando os metabolitos envolvidos, seria possível à mãe da criança despistar possíveis desequilíbrios por análise qualitativa na urina? Que tipo de substâncias são utilizadas para despistar desequilíbrios metabólicos da situação e qual a sua origem metabólica?
 - (g) Considerando as anomalias bioquímicas subjacentes, sugerir uma medida terapêutica óbvia e justifique-a;
 - (h) O transplante hepático tem sido proposto como alternativa terapêutica. Como explicar a utilidade desta medida?
-

Problema nº 3

Recém-nascido SN sexo masculino, fruto de primeira gestação. Pais consanguíneos em 3º grau. A mãe, portadora de déficit mental ligeiro e baixa estatura, tinha doença metabólica diagnosticada no primeiro mês de vida, tendo cumprido terapêutica dietética nos primeiros anos. Dois irmãos da mãe, com atraso mental e convulsões, não teriam recebido terapêutica dietética.

A gravidez foi seguida desde as 8 semanas de gestação no Centro de Saúde local, onde a doença materna era desconhecida, e, desde as 26 semanas em consulta hospitalar, para esclarecimento do atraso de crescimento intra-uterino. Dos exames efectuados destaca-se a amniocentese (cariótipo 46XY) e a avaliação seriada de fluxos placentares, normais.

O parto foi normal, às 37 semanas, com Índice de APGAR 7. O recém-nascido tinha de peso 1970g (< P5) e perímetro cefálico de 30,5cm (<<P5). A fenilalaninemia materna era de 17,7 mg/dL (N = 0,7-1,8mg/dL) e o filho apresentava hiperfenilalaninemia transitória. A ecografia cerebral do bebé mostrou hipoplasia do vermis cerebeloso. Não foram detectadas outras malformações, nomeadamente cardíacas ou intra-abdominais.

Questões:

- Interpretar o valor de fenilalaninemia materna, em relação com o erro metabólico e mecanismos bioquímicos implicados;
 - Explicar as vias metabólicas alternativas que se encontram habitualmente activadas nesta doença e a sua possível importância no diagnóstico;
 - Explicar as principais origens e destinos metabólicos da fenilalanina;
 - Explicar a terapêutica nutricional aconselhada à mãe desta criança e também ao filho, a duração ideal e consequências do não seguimento dietético;
 - Que outras causas existem para a ocorrência de hiperfenilalaninemia?
 - Se esta mulher apresentasse um défice de dihidropterina-redutase, explicar as alterações clínico-laboratoriais previsíveis;
 - Indicar outro aminoácido cujos produtos finais do catabolismo sejam semelhantes aos da fenilalanina, e interpretar as consequências potenciais de uma deficiência enzimática na respectiva sequência.
-

Problema nº 4

Margarida, nasceu de parto eutócito. Ao fim das primeiras semanas de vida, os pais notaram que a criança estava prostrada, não aumentava de peso; progressivamente, surgiram crises de irritabilidade e vômitos, pelo que foi internada no hospital.

Nas análises ao sangue efectuadas destacaram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados observados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Ureia</i>	<i>0,8 mM</i>	<i>2,2 – 6,7</i>
<i>NH₃</i>	<i>390 μM</i>	<i>15 – 50</i>
<i>Glutamina</i>	<i>1,7 mM</i>	<i>0,49 – 0,80</i>
<i>Citrulina</i>	<i>2,2 mM</i>	<i>10 – 30</i>
<i>Arginina-sucinato</i>	<i>Não detectado</i>	<i>Não detectável</i>

A situação evoluiu rapidamente para o coma mas, com o tratamento realizado, a criança sobreviveu, embora sujeita a tratamento para toda a vida.

Questões:

- Interpretar os resultados apresentados relacionando-os entre si, e identifique a localização da anomalia e consequências potenciais;
 - Explicar as origens, formação e utilidades metabólicas da glutamina;
 - Que tipo de terapêutica parece racional
-

Problema nº 5

Menino com 17 meses de idade apresenta atraso psicomotor e da fala, espasticidade muscular dos membros inferiores que lhe dificultava a marcha e a abdução das coxas. Rejeitava alimentos ricos em proteínas. Nos exames laboratoriais observou-se hiperamoníemia, hiperargininemia, aminoacidúria generalizada e excreção aumentada do ácido orótico na urina.

Questões:

- (a) Interpretar bioquimicamente as anomalias referidas e indicar o defeito enzimático que poderá justificar a situação;
 - (b) Propor medidas correctoras dietéticas e outra que tendam a melhorar a situação
-

Problema nº 6

LR, 35 anos de idade, sexo masculino, foi enviado a uma consulta hospitalar com o diagnóstico de hipertensão arterial grave e resistente à terapêutica.

A doença fora-lhe detectada anos antes, após crise convulsiva. Apesar da medicação constante, manteve hipertensão grave e crises hipertensivas frequentes que o obrigavam a recorrer aos serviços de urgência com certa assiduidade. Referia episódios frequentes de palpitações, cefaleias occipitais intensas, turvação e perda temporária da visão, palidez e sudorese excessiva. Queixava-se, também, de ansiedade marcada e de ter emagrecido cerca de 20 Kg nos últimos 5 anos. Não havia antecedentes familiares de hipertensão ou outras doenças relevantes para a história.

Ao ser observado naquela consulta, apresentava tensão arterial sentado de 210/130 (sistólica/diastólica), com frequência cardíaca de ppm (pulsações por minuto).

Nos exames complementares realizados destacam-se os seguintes resultados:

Análises laboratoriais:

Urina		Plasma	
Ácido vanilmandélico	Metanefrinas	Epinefrina	Norepinefrina
19 mg/24h (VR: 1,9-9,0)	5mg/24h (VR: <0,4)	95 pg/mL (VR: <80)	589 pg/mL (VR: 104-540)

Ecografia abdominal: «...pequena formação nodular provavelmente em relação com a supra-renal esquerda...».

Tomografia Axial Computorizada: «Na região da loca supra-renal esquerda observa-se uma formação nodular de contornos regulares com cerca de 4 cm de maior diâmetro, sólida, ligeiramente heterogénea...»

Biopsia: “O doente foi submetido à excisão cirúrgica da supra-renal esquerda e o exame histológico da peça operatória confirmou o diagnóstico: Feocromocitoma”.

Questões:

- O que são, como (sequência enzimática) e onde (tecidos predominantes e organitos) são produzidas as catecolaminas, as metanefrinas e o ácido vanilmandélico?
 - Explicar bioquimicamente os níveis urinários (*vide* Tabela) das substâncias referidas em (a)?;
 - Explicar a seguinte afirmação: “A síntese das catecolaminas adapta-se à estimulação nervosa, quer aguda quer crónica”;
 - Tendo em conta os valores das catecolaminas detectadas no plasma do doente, que repercussões metabólicas poderão resultar da estimulação dos diversos receptores celulares adrenérgicos? (discrimine a resposta metabólica induzida por cada tipo de receptores);
 - Explicar a estrutura e mecanismo de acção hormonal mediado pelos receptores β adrenérgicos.
-

Problema nº 7

António, 6 anos de idade, foi observado numa consulta pediátrica por revelar atraso mental progressivo, vômitos frequentes e hiperactividade descontrolada.

Os pais referiam que a criança tivera desenvolvimento normal durante os primeiros meses de vida e parecia mais activo que os irmãos na mesma idade. Além dos olhos azuis e pele muito clara, a criança transpirava facilmente e tinha “odor a mofo”, hiperreflexia tendinosa e hipertonia muscular. Entre outros exames laboratoriais realizados, verificou-se aumento da concentração de fenilalanina (soro) e valores normais de tetrahidrobiopterina (no soro) e fenilpiruvato e fenilacetato (na urina).

Questões:

- Explicar as variações dos valores indicados através das sequências metabólicas que conhece;

- b) Qual é o significado e a utilidade metabólica da tetrahydrobiopterina no contexto dos valores indicados?
- c) Se os valores de tetrahydrobiopterina estivessem diminuídos poderia a situação ser idêntica à descrita? Justificar;
- d) Há explicação metabólica para a pigmentação mais clara do doente?
- e) Poderá a dieta influenciar a evolução da patologia? Justificar.

Problema nº 8

Homem com 21 anos de idade morreu pouco depois de ser admitido de urgência no hospital, por coma súbito. Os familiares referiram que, 5 dias antes, o doente começara a queixar-se de vômitos. Não havia quaisquer antecedentes significativos de doença ou consumo de álcool, medicamentos ou drogas, exceptuando-se a ingestão regular de suplementos proteicos com a alimentação habitual. Na família registava-se a morte de um irmão, aos 10 anos de idade, após uma situação parecida e de evolução também rápida. Os pais e outro irmão vivo não revelavam antecedentes patológicos significativos.

No exame objectivo realizado à entrada destacara-se taquicardia ligeira, hiperventilação discreta e febrícula (37,2° C), sem outros sinais patológicos aparentes. Nos exames laboratoriais observara-se diminuição do PaCO₂ (50 mmHg), pH 7,44 (o que indicava alcalose respiratória) e concentração proteica no líquido raquidiano superior ao normal (sugestiva de edema cerebral moderado). Diagnóstico inicial: encefalopatia de causa desconhecida.

No seguimento da observação foram observados outros resultados laboratoriais no sangue (soro):

Parâmetros	Valores observados		Valores de referência
	Dia de entrada	2 dias mais tarde	
Amoníaco	395 mg/mL	1720 mg/mL	0,1 – 0,7
Aminotransferase do aspartato (SGOT)	31 UI/L	905 UI/L	0 – 47
Aminotransferase da alanina (SGPT)	297 UI/L	621 UI/L	0 – 49
Desidrogenase láctica (LDH)	202 UI/L	2,465 UI/L	39 – 130
Proteínas totais	7,3 g/L	4,5 g/dL	6 – 8

Questões:

- (a) Interpretar os resultados das enzimas séricas e indicar os compartimentos do organismo em que existem e mecanismos de acção;
- (b) Explicar os valores do amoníaco, indicando o mecanismo (s) de formação e as causas possíveis para o seu aumento;

- (c) Numa observação subsequente, na presença dos seguintes valores adicionais, indicar e explicar a possível causa metabólica da situação.

<i>Actividade enzimática</i>	<i>Doente</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Carbamoilfosfato sintetase</i>	89,0	8, 0 ± 9,5
<i>Ornitina carbamoil transferase</i>	340	3050 ± 700
<i>Arginina succinato sintetase</i>	154.1	61,0 ± 30,2
<i>Arginina succinato liase</i>	289	155 ± 70
<i>Arginina</i>	86.087	65.100 ± 19.005
<i>Cistationina sintase</i>	91,0	67 ± 27
<i>Metionina adenosiltransferase</i>	27,8	130 ± 57

Problema n° 9

Óscar, com 2 anos de idade, foi indicado para uma consulta hospitalar de pediatria por evidenciar sinais de auto-mutilação nas pontas dos dedos e lábios. Os pais haviam-lhe já observado urina vermelha nas fraldas, que ficavam com manchas de cor alaranjada.

No exame objectivo, a criança evidenciava descontrolo motor (não segurava a cabeça, tinha dificuldade em andar e a manter-se sentado) tendo espasticidade muscular, movimentos descontrolados e reflexos descoordenados. No exame laboratorial foi detectada hiperuricemia, sinais de sangue na urina (hematúria) e cristais no sedimento urinário.

Questões:

- Analisar a situação, justificando os sinais laboratoriais e, principalmente, as possíveis causas da hiperuricemia;
- Descrever as etapas metabólicas que conduzem à formação do ácido úrico e possível inibição terapêutica;
- Descrever a síntese dos nucleótidos púricos;
- Explicar a reacção e as repercussões metabólicas (reacção e produtos) originadas, a provável deficiência da enzima hipoxantina-guanina fosfato ribosiltransferase.

Problema n° 10

Homem com 39 anos de idade, vegetariano, refere que há bastante tempo tem crises de confusão mental, embora nos intervalos esteja aparentemente bem.

Nos exames laboratoriais realizados destaca-se hiperornitiemia, hiperamoninemia e valores elevados de glutamina e alanina, valores baixos de lisina plasmática e homocitrulinúria.

Questões:

- (a) Interpretar os resultados laboratoriais indicados e possível origem;
 - (b) Estão as alterações mentais relacionadas com algumas ou todas as anomalias verificadas? Justificar;
 - (c) Poderá a dieta estar na origem da situação e, sendo modificada, conduzir à sua normalização? Justificar.
-

Problema nº 11

Homem, 40 anos de idade, agricultor, consultou o seu médico de família por apresentar erupção cutânea recorrente, crónica, nas mãos, faces e outras regiões do corpo expostas ao sol. Nota que a sua urina fica castanha – escura quando exposta ao ar durante algum tempo. As crises surgem depois de ingerir bebidas alcoólicas. Referiu que há alguns meses usou um pesticida em trabalhos agrícolas.

No exame objectivo destacavam-se vesículas e bolhas nas zonas de pele exposta ao sol e a face evidenciava hiperpigmentação e hipertrichose.

Nas análises efectuadas foi detectada uroporfirinúria e coproporfirinúria muito acentuadas, hiperssiderémia, e aumento acentuado das aminotransferases principais no soro. Numa amostra de pele, obtida por biopsia, foram demonstrados depósitos excessivos de ferro e aumento da fluorescência avermelhada, que se atribuiu à acumulação local das porfirinas.

Questões:

- (a) Justificar a eliminação urinária excessiva das porfirinas sabendo que não são intermediários metabólicos habituais naquela biossíntese;
 - (b) Descrever a via da síntese das porfirinas e os mecanismos que a regulam;
 - (c) Justificar o excesso de ferro detectado;
 - (d) Com base na estrutura química da porfirinas, justificar a fluorescência avermelhada que as caracteriza, quando expostas a luz ultravioleta;
 - (e) Explicar as lesões cutâneas, a coloração urinária e o tipo de tratamento possível, com base nas lesões bioquímicas referidas.
-

Problema nº 12

RN, 21 anos de idade, sexo feminino, foi encontrada inconsciente em casa, sendo transportada ao hospital. Os familiares referem que esteve constipada e rouca nos dias anteriores. Na infância teve desenvolvimento físico abaixo do normal e ficou com algum atraso mental. Aos 15 anos foi-lhe diagnosticado anorexia nervosa.

Na admissão, a doente apresenta diminuição da consciência, reagindo a alguns estímulos: abria os olhos para responder, localizava os estímulos físicos e emitia palavras incompreensíveis; TA 90/60 mmHg, temperatura axilar 38,1°C, com reflexos pupilares, osteotendinosos e plantares normais. Nos exames laboratoriais destacaram-se os seguintes resultados.

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados e valores de referência</i>
<i>Sangue total</i>	
<i>Hb</i>	<i>12 g/dL (VR = 12 – 14)</i>
<i>Contagem eritrocitária</i>	<i>40% (VR = 40 – 45)</i>
<i>Contagem leucocitária</i>	<i>19,1x10⁹/L (VR = 5 – 10⁹/L)</i>
<i>V. Sedimentação</i>	<i>17 mmHg (VR <15)</i>
<i>Soro</i>	
<i>Ureia</i>	<i>1,3 mmol/L (VR = 2,9 – 8,9)</i>
<i>Creatinina</i>	<i>45 µmol/L (VR = 62 – 132)</i>
<i>Aspartato aminotransferase</i>	<i>80 IU/L (VR < 30)</i>
<i>Alanina aminotransferase</i>	<i>25 IU/L (VR <35)</i>
<i>Lactato desidrogenase</i>	<i>650 IU/L (VR = 140 – 270)</i>
<i>γ-Glutamil transferase</i>	<i>15 IU/L (VR <30)</i>
<i>Bilirrubina total</i>	<i>6 µmol/L (VR = 3 – 20)</i>
<i>Glicose</i>	<i>6,4 µmol/L (VR = 3,6 – 6,1)</i>
<i>Sangue arterial</i>	
<i>pH</i>	<i>7,56 (VR = 7,36 – 7,44)</i>
<i>PO₂</i>	<i>12 kPa (VR = 12 – 15)</i>
<i>PCO₂</i>	<i>3,8 kPa (VR = 4,4 – 5,6)</i>
<i>HCO₃⁻</i>	<i>25,1 mmol/L (VR = 24 – 28)</i>
<i>Urina II/cultura</i>	
<i>Sedimento com leucocitos, corpos cetónicos e Proteus mirabilis</i>	

Foi medicada para possível infecção urinária mas o estado neurológico piorou.

O electroencefalograma registou ondas lentas; por tomografia axial computadorizada cerebral foi detectado edema cerebral difuso; por ressonância magnética foi excluída a existência de trombose cerebral.

Os exames laboratoriais subsequentes evidenciaram agravamento dos valores das enzimas “hepáticas” e valor muito elevado da amoniemia

(187 $\mu\text{mol/L}$, VR <40), o que justificou um exame metabólico aprofundado, de que se obtiveram os seguintes valores:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u>Soro</u>		
<i>Glutamina</i>	850 $\mu\text{mol/L}$	< 700
<i>Citrulina</i>	6 $\mu\text{mol/L}$	20 – 45
<i>Arginina</i>	50 $\mu\text{mol/L}$	70 – 150
<i>Alanina</i>	330 $\mu\text{mol/L}$	< 500
<u>Urina</u>		
<i>Orotato</i>	3 $\mu\text{mol/mmol}$	<i>creatinina indetectável</i>

Questões:

- Interpretar a situação;
- Explicar a origem da hiperamoniemia e possíveis consequências bioquímicas;
- É aconselhável que a doente, depois da recuperada, tenha dieta proteica normal? Justifique;
- Explicar a importância bioquímica da glutamina nos mecanismos de renovação proteica;
- Explicar os valores detectados para as enzimas “hepáticas”;
- Será o atraso de desenvolvimento e as anomalias mentais uma consequência da anomalia bioquímica no presente caso? Justificar.

Problema nº 13

RA, 15 anos de idade, sexo feminino, sentiu dor aguda intermitente, tipo cólica, no flanco direito, acompanhada por náuseas e vômitos, a que seguiu micção com sangue na urina.

Sem antecedentes relevantes de doenças pessoais ou familiares.

No exame físico realizado no serviço de urgência hospitalar a doente, de estatura abaixo do corrente para idade, estava febril (38°C) e muito agitada devido às cólicas; TA= 105/80, frequência cardíaca = 91 ppm, frequência respiratória = 18 rpm; dor à palpação abdominal, em particular nos quadrantes costovertebral e flanco direito, sem reacção peritoneal.

No exame laboratorial à urina foram evidenciados muitos eritrócitos e abundantes cristais hexagonais no sedimento. Por cromatografia da urina, verificou-se aumento dos níveis de cisteína, ornitina, arginina e lisina. O exame radiológico ao abdômen evidenciou a presença de opacidade litiásica no trajecto ureteral direito.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Explicar a causa da excreção urinária elevada dos aminoácidos indicados;
 - (c) Identificar a possível constituição da pedra renal;
 - (d) Poderá a baixa estatura estar relacionada com algumas deficiências de aminoácidos? Justificar.
-

Problema nº 14

O Rui, com 7 anos de idade, é levado pela mãe a uma clínica pediátrica por, há cerca de 1 mês, estar constipado e com tosse frequente. Já foi medicado com antibióticos por via oral, sem resultado. Na observação, a criança está apirética mas ausculta-se crepitação na base dos campos pulmonares. Na radiografia torácica observa-se linfadenopatia hilar bilateral e opacificação do lobo superior esquerdo. Teste de Mantoux negativo. Foi-lhe diagnosticado tuberculose pulmonar e receitado medicação habitual. Algumas semanas depois encontra-se muito melhor.

O médico que acompanha a situação resolveu aprofundar os exames, pois que os pais são consanguíneos e referiram que o Rui evidencia atraso mental progressivo (estando atrasado na escola) e diminuição da acuidade visual. Também no exame físico inicial fora detectada deformação da caixa torácica, genu valgum, palato muito arqueado, estatura elevada para a idade e dedos anormalmente compridos, hérnia umbilical, ligeiro tremor físico em repouso, aumento do tónus muscular e reflexos osteotendinosos vivos.

O exame radiológico do esqueleto evidenciou osteoporose.

O estudo metabólico do doente revelou aumento dos níveis de homocisteína no plasma (180 $\mu\text{mol/L}$; VR <45) e na urina 252 mmol/mL; VR <1), aumento da metionina (40 $\mu\text{mol/L}$; VR = 14-30) no plasma e homocistinúria.

Questões

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Explicar o defeito bioquímico que parece subjacente à situação;
 - (c) Explicar a relação entre as lesões ósseas e o defeito metabólico detectado;
 - (d) Poderá a situação favorecer o desenvolvimento de trombozes arteriais e venosas? Justifique.
 - (e) Poderá a situação melhorar com a administração selectiva de vitaminas e ser agravada pelos tuberculostáticos? Justificar.
-

Problema nº 15

O Tomás, de 9 anos de idade, foi a uma consulta de rotina. Desde que nasceu a sua urina fica escura após exposição ao ar. A mãe refere que ele se queixa de dores nas costas e algumas limitações dos movimentos, e também dores e inchaço dos joelhos. Também lhe parece que as cartilagens das orelhas estão mais escuras.

O exame laboratorial caracteriza-se por níveis urinários elevados de homogentisato.

O exame físico confirma o aumento da pigmentação nas orelhas e ainda nas conjuntivas, septo nasal, pescoço e tórax anterior.

Limitação dos movimentos da coluna, joelhos e dedos das mãos.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Caracterizar o homogentisato e a via em que é formado;
 - (c) Explicar o mecanismo bioquímico das alterações degenerativas subsequentes da cartilagem;
 - (d) Poderá a situação melhorar com medidas dietéticas específicas? Justificar.
 - (e) Está a origem da pigmentação observada relacionada com outros tipos de pigmentos cutâneos? Justificar.
-

Problema nº 16

MC, 25 anos, sexo masculino, pescador, foi enviado à consulta de dermatologia para avaliação de uma lesão cutânea no dorso da mão esquerda que, apesar de existir há cerca de 6 anos, aumentou e mudou de cor recentemente. O doente tem características próprias de albino mas nunca cumpriu as recomendações médicas anteriores para usar vestuário e outras precauções contra os efeitos do sol.

No exame objectivo são identificados numerosas lesões de queratose na cabeça, antebraços e dorso das mãos; no dorso da mão esquerda existe uma lesão ulcerada com bordos espessados e hiperpigmentados, cuja biopsia evidenciou uma lesão cancerígena das células escamosas, a requerer intervenção cirúrgica e quimioterapia.

Questões:

- (a) Identificar o defeito enzimático que origina o albinismo;
 - (b) Descrever outras opções metabólicas para o substrato da enzima deficitária.
-

Problema nº 17

“Mulher, com 20 anos de idade, foi conduzida por familiares ao Hospital com dores abdominais e vômitos intensos; apresentando ainda alteração de comportamento, caracterizada por desinibição, tentativa de agressão física e verbal.

Nos antecedentes contava ter tido crise semelhante aos 14 anos de idade que, desde então, repetia-se cerca de 3 vezes/ano (por vezes durando 1 ou mais dias). Com frequência sentia falta de forças nos membros. Numa das vezes, as dores abdominais eram tão intensas que, por suspeita de apendicite aguda fora operada, tendo-lhe sido depois dito que não se observaram anormalidades. Nos períodos intercalares não tinha queixas e parecia normal. A ingestão de álcool e alguns medicamentos precipitavam as crises. Foi referido que outros familiares também apresentavam intolerância ao álcool e alterações de comportamento.

Ao exame objectivo, apresentava-se ruborizada, desidratada, irritável, agressiva, não cooperante.

Nos exames laboratoriais realizados durante a crise e, algum tempo depois, em fase de remissão verificou-se:

Parâmetros	<u>Valores observados</u>		Valores de referência
	Em crise	Em remissão	
<u>Urina</u>			
PBG ($\mu\text{mol/L}$)	15	4	0-10
Porfirinas totais (nmol/L)	1147	345	0-300
Uroporfirina (nmol/L)	51	12	0-40
<u>Fezes</u>			
Coproporfirina (nmol/L)	1238	351	0-150
<u>Sangue</u>			
Porfirinas eritrocitárias (nmol/L)	0,4	0,4	0-1,8

Legenda: PBG -porfobilinogénio

Questões:

- Interpretar bioquimicamente (causas, mecanismos, vias de eliminação) os resultados apresentados;
- Caracterizar o metabolismo das porfirinas e indicar os tecidos onde predomina;
- Dar 3 exemplos de substâncias constituídas por porfirinas e indicar as respectivas composições e funções.

Problema nº 18

HC, 30 anos, sexo masculino, agricultor, consultou o médico de família por apresentar desde há alguns anos, erupção recorrente, com “bolhas” de líquido, nas zonas da pele mais expostas ao sol. Reparou também que, depois de ingerir bebidas alcoólicas, a urina, recolhida em vaso algum tempo depois da micção, adquiria cor acastanhada. Usa pesticidas nas suas plantações, designadamente alguns que têm na composição o hexa-clorobenzeno.

No exame objectivo verifica-se que a pele nas zonas referidas está eritematosa e friável, com vesículas, bolhas e placas esbranquiçadas. A face apresenta hiperpigmentação e hipertricrose.

Nos exames laboratoriais destacam-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Sangue</i>		
<i>Siderémia</i>	<i>205 µg/dL</i>	<i>50 – 150</i>
<i>Transferrina</i>	<i>430 µg/dL</i>	<i>250 – 370</i>
<i>Aspartato aminotransferase</i>	<i>700 UI/L</i>	<i>10 – 50</i>
<i>Alanina aminotransferase</i>	<i>650 UI/L</i>	<i>3 – 55</i>
<i>Urina</i>		
<i>Uroporfirina</i>	<i>150</i>	<i>8 – 44µg/24h</i>
<i>Coproporfirina</i>	<i>125</i>	<i>10 – 105 µg/24h</i>
<i>Fezes</i>		
<i>Uroporfirina</i>	<i>0,5 nmol/g</i>	<i>0 – 1,4</i>
<i>Coproporfirina</i>	<i>1,2 nmol/g</i>	<i>1,0 – 6,2</i>

Não foram observadas anomalias nas porfirinas eritrocitárias.

A biopsia hepática evidenciou siderose, fibrose e alterações inflamatórias. A biopsia cutânea em zonas afectadas demonstrou a presença de depósitos de ferro com fluorescência muito intensa sob radiação ultravioleta.

Questões:

- Interpretar a situação;
- Explicar para o presente caso, no contexto da porfirinogénese, a ausência de anomalias nas porfirinas eritrocitárias em contraste com o excesso de excreção urinária e fecal;
- Explicar a relação entre as anomalias verificadas na porfirinogénese e o metabolismo do ferro, no presente caso;
- Explicar a relação entre as anomalias bioquímicas verificadas e a prevalência de lesões cutâneas nas zonas expostas ao sol;
- Explicar as alterações bioquímicas que justificam o escurecimento anormal da urina por exposição à luz.

6. Purinas e pirimidinas -estrutura e metabolismo

Problema nº 1

Homem com 57 anos de idade foi a uma consulta médica por notar, desde cerca de três meses antes, a formação de pápulas de cor creme, com 2-3 mm, na polpa dos dedos de ambas as mãos e no cotovelo direito. Cerca de 1 ano antes fora sujeito a transplante cardíaco, estando desde então medicado com imunossupressores e diuréticos. O nível de ácido úrico determinado na data da consulta era de 10,2mg/dL (normal: até 6). Por microscopia de polarização foram observados muitos cristais alongados, semelhantes a agulhas com coloração amarelada brilhante, não birrefringentes, colhidos por raspagem com bisturi de uma lesão cutânea. As radiografias realizadas às mãos e punhos revelaram erosões do tecido ósteo-articular e edema dos tecidos adjacentes.

Questão:

(a) Explicar o mecanismo de produção do ácido úrico e sua proveniência.

Problema nº 2

Homem obeso com 40 anos de idade acordou de noite com dores intensas na articulação metatarso – falângica do 1º dedo do pé esquerdo. A dor impedia-o de assentar o pé no chão para se levantar. A articulação estava muito vermelha, inchada e quente. Na véspera excedera-se na comida e nas bebidas alcoólicas. Na história pregressa constava uma episódio de cólica na região lombar, cerca de um ano antes, cuja origem não esclarecera.

Na amostra de sangue para análise, foi observada hiperuricemia de 0,78 mmol/L (VR = 0,1-0,4).

Questões:

- Identificar as possíveis causas de hiperuricemia e explicar a que parece mais provável na presente situação;
 - Analisar os mecanismos que originam hiperuricemia, considerando que a eliminação renal do ácido úrico também decorre normalmente.
 - Explicar o mecanismo regulador da síntese do ácido úrico em condições normais;
 - É possível a eliminação intestinal do ácido úrico? Justificar.
 - Explicar o mecanismo que justifica o agravamento da situação após excesso alimentar e de etanol.
-

Problema nº 3

Homem de 50 anos de idade, apresenta desde há algumas horas queixas de artralguas muito intensas e de instalação súbita, localizadas no pé direito. Na noite anterior consumira bebidas alcoólicas em excesso. Nega ter tido anteriormente qualquer episódio sintomático semelhante. Refere antecedentes familiares de litíase renal.

O exame físico revelou sinais inflamatórios a nível do pé direito, particularmente evidentes na primeira meta-tarsicofalângica direita. Não se observaram outras alterações. De entre os exames auxiliares pedidos, destaca-se: Ácido úrico (sérico) – 670 $\mu\text{mol/L}$ (VR <420).

Questões:

- (a) Comentar a seguinte afirmação, explicando os mecanismos envolvidos: “A excreção urinária de ácido úrico representa uma perda metabólica na regeneração dos nucleótidos donde provêm”;
 - (b) Poderá a hiperuricemia resultar de um excesso de catabolismo tecidual? Justificar;
 - (c) Poderá a hiperuricemia ser induzida por uma deficiência da glicose-6-fosfatase hepática? Justificar;
 - (d) Poderá a hiperuricemia ser induzida por uma deficiência de desidrogenase da glicose-6- fosfato hepática? Justificar.
-

Problema nº 4

“Considerar que em determinado indivíduo foi detectada uma anomalia hereditária da sintetase da fosforibosilpirofosfato (PRPP) de que resulta um valor de V_{max} muito elevado.”

Questão:

Caracterizar as consequências dessas anomalias na regulação da via metabólica e produto (s) originado (s).

Problema nº 5

Maria, com 2 anos de idade, apresentava letargia, fraqueza física e anemia persistente que não melhoravam com a terapêutica diversa instituída (administração de ferro, ácido fólico, vitamina C e/ou vitamina B12). Os dois irmãos, assim como os pais, eram saudáveis e a gravidez e parto haviam decorrido sem problemas.

A doente tinha peso e altura inferiores ao normal, palidez acentuada, flacidez muscular, letargia e estava sonolenta. O resto do exame clínico

não revelou anomalias relevantes. No exame laboratorial detectou-se aumento do volume médio eritrocitário superior ao normal, presença de megaloblastos no esfregaço e baixa concentração de hemoglobina. Na urina observaram-se muitos cristais de ácido orótico”.

Questões:

- a) Interpretar os resultados do exame ao exame, indicando possíveis defeitos bioquímicos;
 - b) Justificar a excessiva formação e excreção de orotato através da sequência metabólica onde é produzido, e localização do defeito;
 - c) Sugerir possíveis compensações terapêuticas, com base nos metabolitos e/ou moléculas bioquímicas produzidas abaixo do normal.
-

7. Adaptação e Desregulação Metabólicas

Problema nº 1

Manuel, 35 anos de idade, sem antecedentes conhecidos, soube que tinha cancro. Apesar de ter actividade sedentária, perdeu 7kg em três semanas. Não apresentava febre, sudação excessiva, não utilizava diuréticos nem outra medicação e o apetite tinha diminuído pouco. Na urina não se detectava eliminação anormal de glicose ou aminoácidos.

Questões:

- (a) Identificar a (s) reserva (s) metabólica (s) mais afectada (s) e respectiva (s) dinâmica (s) (activação, transformação, regulação);
 - (b) De que modo a oxidação excessiva dos ácidos gordos poderá afectar a utilização da glicose pelo organismo? Justificar a explicação através das enzimas e factores reguladores;
 - (c) Em que circunstâncias (bioquímicas) poderia verificar-se a eliminação anormal de glicose e aminoácidos.
-

Problema nº 2

HM, sexo masculino, aparentando entre 55-60 anos, admitido no Serviço de Urgência em coma alcoólico com hálito etílico intenso, hipoglicémia (com recuperação após administração de glicose endovenosa) depressão respiratória, hipotensão e taquicardia, apresentando no exame objectivo estigmas evidentes de doença hepática crónica – aranhas vasculares, ginecomastia, hepato-esplenomegália, ascite moderada, rede venosa superficial abdominal e “flapping (adejo)”. Após recuperação do estado de consciência era evidente a deterioração cognitiva com graves altera-

ções da memória recente e imediata. Ainda durante a permanência na sala de observações, verificou-se um episódio de tetania com dificuldade respiratória, prontamente corrigido com a administração de soros. Um dado curioso registado depois de o doente recuperar a consciência foi a sua grande dificuldade de ver em ambientes pouco iluminados e distinguir as cores.

O doente não forneceu quaisquer dados que permitissem obter a história clínica.

Foi posteriormente transferido para um Serviço de Medicina. De acordo com informações de um outro doente, trata-se de um “sem abrigo” frequentemente embriagado que costuma dormir nas arcadas do prédio em que vivia e que, ocasionalmente, era alimentado por alguns vizinhos. Não tem familiares conhecidos.

No exame objectivo realizado após internamento o doente encontra-se colaborante, com deterioração marcada das funções cognitivas, alterações marcadas da memória recente e comportamento inapropriado, de tipo eufórico. Apresenta mau estado geral e de nutrição, com idade aparente superior à real, e mobilidade espontânea conservada. Apresenta-se apirético, com conjuntivas normalmente coradas e mucosas secas. Não apresenta ingurgitamento venoso jugular, nem edemas ou adenopatias generalizadas.

Altura – 1,70 m; Peso – 72 kg; tensão arterial 100/55 mmHg; frequência cardíaca – 96 ppm; frequência respiratória – 26 rpm (tipo costal superior). Exame da cabeça e pescoço com múltiplas aranhas vasculares e aparente infiltração das parótidas; de registar a falta de múltiplas peças dentárias com evidente má higiene oral. São evidentes lesões de queilose e glossite. É também evidente um processo de periodontite generalizado. Sem alterações aparentes no exame da tireoideia ou dos vasos cervicais. Exame do tórax com rarefacção pilosa e ginecomastia bilateral sem alterações aparentes na auscultação cardiopulmonar. Exame do abdómen com exuberante rede venosa superficial. Abdómen distendido com sinal de onda líquida; a palpação superficial e profunda é dificultada pela presença provável de ascite, mas é indolor e sem defesa, registando-se hepatomegalia de cerca de 8 cm abaixo do rebordo costal na linha médio-clavicular, e esplenomegalia de cerca de 3 cm na linha médio-clavicular. Exame dos membros com fusão das massas musculares, rarefacção pilosa, hiperqueratose marcada das palmas das mãos e plantas dos pés, hiperqueratose das faneras, edemas com “sinal de godé” até aos joelhos, mas sem alterações aparentes da rede venosa superficial ou dos pulsos arteriais. A pele do doente apresenta-se espessa e rugosa de forma desagradável ao tacto. No exame neurológico sumário não se encontram sinais sugestivos de irritação meníngea, nem de lesão das vias longas, mas é evidente a ataxia, agravada com o encerramento dos olhos, e poli-

neuropatia periférica, com predomínio sensitivo em “luva” e “meia”. O exame ósteo-articular e dos genitais externos, realizado em condições sumárias, não revela alterações relevantes

Parâmetro	Valor do doente	Valor de referência	Parâmetro	Valor do doente	Valor de referência
Contagem eritrocitária	$3,6 \times 10^6$	$4-5 \times 10^6/\text{mL}$	Na^+	142	130-140 mEq/L
Hb	10,8	12-16 g/dL	K^+	3,6	3,5-4,5 mEq/L
Ht	36	40-45%	Cl^-	108	100-110 mEq/L
Contagem leucocitária	$4,8 \times 10^3$	$5-10 \times 10^3/\text{mL}$	Ca^{2+}	6,5	8,5-10,5 mg/dL
Contagem plaquetária	110×10^3	150- $-450 \times 10^3/\text{mL}$	HPO_4^{2-}	3,3	3,5-4,5 mg/dL
Fibrinogénio	320	350-450 mg/dL	Mg^{2+}	0,4	0,8-2,0 mg/dL
Proteínas totais	5,9	6-8 g/dL	PTH	15	10-65 ng/dL
Aspartato aminotransferase	136	<30 UI/L	T3	75	75-175 ng/dL
Alanina aminotransferase	52	<35 UI/L	T4	4,5	4,5-12 $\mu\text{g}/\text{dL}$
γ Glutamil peptidase	320	<30 UI/L	TSH	1,2	0,5-4,5 mU/mL
Fosfatase alcalina	220	40-120 UI/L	pH	7,36	7,35-7,45
Bilirrubina	1,1/0,2	<1 – <0,2	PO_2	96	85-100 mmHg
Creatinina fosfoquinase	120	<100 U/L	PCO_2	30	35-45 mmHg
Glicose	58	60-108 mg/dL	HCO_3	16	18-23 mEq/L
Ureia	62	10-20 mg/dL	Homocisteína	26	7-17 $\mu\text{mol}/\text{L}$
Creatinina	1,3	0,8-1,0 mg/dL			
Ácido úrico	7,8	<7 mg/dL			
Colesterol	175	<200 mg/dL			
Triglicéridos	325	<150 mg/dL			
HDL Colesterol	36	>45 mg/dL			

O RX do tórax não evidenciava alterações relevantes, excepto retículo periférico mais acentuado; no RX do abdómen (em pé), realizado com deficiente preparação prévia, evidenciavam-se calcificações dispersas nos andares superiores, sugestivas de pancreatite e esteatorreia anteriores.

Devido às alterações visuais antes referidas, o doente foi referenciado a uma consulta de oftalmologia. No relatório dessa observação constam xeroftalmia e múltiplas erosões e úlceras da córnea.

Questões:

1. Identificar os dados da história clínica que sugerem a possibilidade de deficiências nutritivas;

2. Identificar os dados do exame objectivo que sugerem a possibilidade de deficiências nutritivas;
 3. Identificar os dados do exame analítico que sugerem a possibilidade de deficiências nutritivas;
 4. Explicar o metabolismo do etanol e as consequências resultantes;
 5. Calcular e interpretar o valor da osmolaridade;
 6. Calcular o défice de água deste doente;
 7. Identificar a alteração do equilíbrio ácido-base e possível compensação;
 8. Interpretar o episódio de tetania com dificuldade respiratória.
-

Problema nº 3

*O doente MAS do sexo masculino de 45 anos de idade, foi internado no Serviço de Medicina por suspeita de infecção respiratória por *Pneumocystis carinii*.*

Trata-se de um doente seropositivo (HIV 1 +) desde há pelo menos 10 anos, habitualmente medicado com zidovudine (AZT) e didinosina (DDI), que cumpre de forma regular. A última contagem de linfocitos T CD4+ foi de 120/mL há 3 meses. O doente refere acentuada anorexia, náuseas, vômitos e diarreias esporádicas desde há cerca de um ano, com agravamento nos últimos 6 meses, registando uma perda ponderal de cerca de 20 kg nesse período e a instalação progressiva de astenia e adinamia. Este agravamento recente deve-se, segundo o doente, à dificuldade na deglutição por lesões de Candidíase oral, pelo que a sua alimentação se tem restringido essencialmente a “papas de leite”. Desde há 10 dias, iniciou quadro de febre, arrepios de frio e tosse seca não produtiva. Pelo agravamento destas queixas recorreu ao Serviço de Urgência onde lhe fizeram Rx do tórax e exames laboratoriais que determinaram o seu internamento.

O doente nega outra patologia conhecida e internamentos prévios. No entanto, desde há 3 anos, tem tido infecções orais recorrentes por vírus Herpes simplex, tratado sintomaticamente. Tem serologia negativa para a sífilis e toxoplasmose, com reacção de tuberculina negativa na última avaliação.

Doente divorciado, heterossexual com vida sexual activa, com múltiplas parceiras ocasionais, por vezes com sexo pago e sem medidas profiláticas de doenças sexualmente transmissíveis.

Hábitos tabágicos e alcoólicos negativos. História familiar aparentemente irrelevante.

No exame objectivo realizado à entrada encontrámos um doente acordado, lúcido e colaborante, com mau estado geral e de nutrição, com idade

aparente francamente superior à real e mobilidade espontânea reduzida. Registámos os seguintes parâmetros antropométricos: altura -: 1,76 m; peso – 52 kg; perímetro umbilical – 62 cm; perímetro da anca – 67 cm; circunferência do braço – 22 cm; prega tricípital 8 mm; circunferência do punho – 12 cm. Os parâmetros vitais registados foram: temperatura axilar – 38°C; tensão arterial – 120/75 mmHg; frequência cardíaca – 100/min; frequência respiratória 28 rpm tipo costal superior. As conjuntivas apresentavam-se pálidas e as mucosas secas. Evidenciava edemas de grau ++ nos membros inferiores e múltiplas adenopatias dolorosas na região cervical, axilar e inguinal. Não havia ingurgitamento venoso jugular. O exame da cabeça e pescoço revelava cabelo baço e quebradiço, falta de várias peças dentárias, com lesões da mucosa oral sugestivas de Candidíase oral, sendo aparentemente normal o exame da tiroideia e dos vasos do pescoço. O exame do tórax não revelava alterações relevantes, excepto pela presença de ferveores subcrepitantes no andar médio do hemitórax direito. Palpação do abdómen indolor (superficial e profunda), sem defesa, sem evidência de organomegalia ou de outras massas. No exame dos membros observaram-se unhas quebradiças, sem alteração aparente dos pulsos arteriais ou da rede venosa superficial, mas com evidente fusão das massas musculares e edemas periféricos até aos joelhos. O exame ósteo-articular, neurológico e dos genitais externos realizado em condições sumárias, não revelou alterações evidentes, excepto por diminuição marcada do tónus e da força muscular, com diminuição aparente da sensibilidade táctil e térmica mas sem alterações aparentes da coordenação motora e sem sinais de lesão das vias longas. São evidentes úlceras de pressão na região nadegueira, sem sinais de infecção. Foi realizada a determinação da gordura corporal por bioimpedância, que revelou valores de 10%. O Rx da coluna sugeriu diminuição da densidade óssea, porque a densidade do esqueleto era pouco superior à das partes moles adjacentes. Os exames laboratoriais deram os seguintes resultados:

Parâmetro	Valor do doente	Valor de referência	Parâmetro	Valor do doente	Valor de referência
Hb	10,5	12-16 g/dL	Na ⁺	132	130-140 mEq/L
Ht	32	40-45%	K ⁺	3,4	3,5-4,5 mEq/L
Contagem eritrocitária	3,5 x10 ⁶	4-5x10 ⁶ /mL	Cl ⁻	100	100-110 mEq/L
T. Protrombina	16	12-13 Seg.	Ca ²⁺	6,7	8,5-10,5 mg/dL
V. Sedimentação	85	< 20 mm	HPO ₄ ²⁻	3,5	3,5-4,5 mg/dL
Fibrinogénio	355	350-450 mg/dL	Mg ²⁺	0,7	1,2-2,0 mg/dL
Glicémia	65	60-108 mg/dL	Sideremia	22	60-160 µg/dL
			Vit B ₁₂	43	100-700 pg/mL

Ureia	68	< 40 mg/dL	Ácido fólico	1	3-15 ng/mL
Creatinina	1,3	0,8-1,2 mg/dL			
Proteínas totais	5,2	6-8 g/dL	Aspartato amino-transferase	67	8-20 UI/L
Albumina		3-4 g/dL	Alanina amino-transferase	75	8-20 UI/L
			Fosfatase alcalina	126	50-120 UI/L
pH	7,52	7,35-7,45	Bilirrubina total	1,0	0,2-1,0 mg/dL
PO ₂	66	80-100 mmHg	Bilirrubina conjugada	0,2	0-0,2 mg/dL
PCO ₂	35	35-45 mmHg			
HCO ₃ ⁻	28	18-23 mEq/L	T3	72	75-175 ng/dL
Colesterol	120	< 200 mg/dL	T4	4,3	4,5-12,5 µg/dL
Triglicéridos	56	<150 mg/dL	TSH	1,3	0,5-4,5 UI/mL
HDL	55	>45 mg/dL			

Questões:

1. Quantificar a gordura corporal do doente, indicando os métodos disponíveis e interpretando os valores obtidos. Identificar algumas consequências clínicas do défice de gordura referidas na descrição do caso;
2. Explicar o que é e em que situação se encontra o balanço do azoto neste doente;
3. Identificar os dados clínicos e analíticos sugestivos de eventuais deficiências vitamínicas;
4. Identificar os dados clínicos e analíticos sugestivos de eventuais deficiências minerais e oligoelementos;
5. Explicar a alteração do equilíbrio ácido-base presente neste doente e o mecanismo subsequente;
6. Interpretar os valores da calcemia, e repercussões no esqueleto neste caso;
7. Explicar em que condição é o equilíbrio hidro-electrolítico mantido à custa de alterações da osmolaridade pela intervenção do sistema da hormona anti-diurética.

Problema nº 4

LO, 20 anos, sexo feminino, estudante, foi enviada a uma consulta hospitalar para esclarecimento de anemia persistente. Até à data havia sido medicada com ferro, sem resultados. Sentia-se fatigada, com palpitações, zumbidos e tonturas quando permanecia de pé algum tempo.

No exame objectivo foi verificado que a pressão arterial diminuía da posição de supino (105/60mmHg) para a ortostática (85/60mmHg).

Os exames laboratoriais ao sangue confirmaram a presença de anemia ligeira (normocítica e normocrómica). A contagem de reticulócitos, leucócitos e das plaquetas era normal; biopsia medular normal. Os testes de

função renal, intestinal, tiroideia e córtex suprarrenal foram normais. Atendendo a que a anemia continuava refractária ao tratamento foi remetida a uma consulta de Hematologia, onde se excluiu a existência de hemólise, hemoglobinopatia, displasia medular, ou de défice em vitamina B₁₂ ou folato. A concentração sérica de eritropoietina, era subnormal (12,3 um/mL; VR= 5-25). A administração subcutânea de eritropoietina elevou a concentração de hemoglobina para 12g/dL, embora as queixas de vertigem postural se mantivessem.

A análise da função autonómica demonstrou deficiência simpática noradrenérgica, com níveis de epinefrina e norepinefrina plasmática indetectáveis (quer as colheitas fossem em supino ou ortostática) e aumento da concentração de dopamina (1,5nmol/L em repouso; 2,30 nmol/L em ortostático; VR <0,30). Actividade da dopamina β-hidroxilase também indetectável.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Explicar o metabolismo das catecolaminas e a possível origem bioquímica da presente deficiência;
 - (c) Como relacionar a deficiência autonómica com a baixa concentração persistente da hemoglobina;
 - (d) Explicar os mecanismos indutores da síntese da eritropoietina e respectiva acção hematopoiética.
-

8. Bioquímica do sistema endócrino

Problema nº 1

ML, 21 anos de idade, sexo feminino, consultou o seu médico por ter pilosidade excessiva no lábio superior, no abdómen inferior e coxas. Adicionalmente, referiu períodos menstruais irregulares e, além de alguma obesidade, não apresentava outros antecedentes nem alterações aparentes.

Nos exames laboratoriais realizados foi verificado o seguinte (no soro):

<i>Testosterona</i>	<i>- 3,8 mmol/L</i>	<i>(N = 0,5 – 2,5)</i>
<i>Hormona luteotrófica (LH)</i>	<i>- 15 U/L</i>	<i>(N = 2 – 10)</i>
<i>Hormona foliculotrófica (FSH)</i>	<i>- 3 U/L</i>	<i>(N = 2 – 8)</i>

Questões:

- (a) Caracterizar cada uma das hormonas referidas quanto à natureza bioquímica e mecanismos de acção mais importantes;

- (b) Explicar os mecanismos e síntese de cada uma daquelas hormonas e locais onde ocorrem;
- (c) Interpretar os resultados apresentados e relacione-os com o hirsutismo descrito.
-

Problema nº 2

J.D.L., 30 anos, sexo feminino, recorreu ao médico assistente por apresentar, nos últimos 6 meses, ansiedade, labilidade emocional, palpitações, dificuldade em adormecer, fadiga, tremor, aumento do número de defecções diárias, sudação excessiva, intolerância ao calor e perda de peso (apesar de negar alterações do apetite). A doente refere também que os olhos estão mais proeminentes.

Ao exame objectivo destaca-se pele quente e húmida, cabelos finos e quebradiços, tremor fino dos dedos e língua, exacerbação dos reflexos osteotendinosos, pulso em repouso de 94 ppm. e aumento difuso da glândula tiroideia à palpação. A observação ocular revelou alargamento bilateral das fissuras palpebrais, diminuição da frequência do pestanejar e retracção.

No estudo analítico destacava-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Valores observados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>TSH (sérico)</i>	<i>0,09 mU/L</i>	<i>0,3-4,0 mU/L</i>
<i>T4 livre (sérico)</i>	<i>38 pmol/L</i>	<i>9-25 pmol/L</i>
<i>T3 livre (sérico)</i>	<i>12,9 pmol/L</i>	<i>3,0-9,0 pmol/L</i>

Observou-se ainda a presença de autoanticorpos para a peroxidase e para a tiroglobulina, com título elevado.

A cintigrafia da tiroideia (¹²⁵I) apresentava aumento difuso da glândula com captação aumentada e uniforme do radiofármaco.

Questões:

- Interpretar os resultados apresentados;
 - Caracterizar e explicar onde é sintetizada e de que modo é controlada a síntese da TSH;
 - Explicar, em sequência, os efeitos da TSH nas células-alvo;
 - Justificar os efeitos que resultariam da administração do iodo em excesso num outro caso clínico em que houvesse hiperprodução primária de hormonas tiroideias;
 - Justificar os efeitos subsequentes da inibição terapêutica da peroxidase da tiroideia;
 - Sugerir (com a fundamentação bioquímica) o diagnóstico da situação presente.
-

Problema nº 3

ML, sexo feminino, 15 anos de idade, estudante, foi à consulta médica de rotina para avaliação clínica. Desde os 4 anos que tem crises de câibras musculares e convulsões, que cediam à terapêutica (com sais de cálcio e vitamina D).

O exame objectivo evidencia algum atraso mental. No exame radiológico foi observado encurtamento dos metacarpos e metatarsos, dentição pouco desenvolvida, densidade óssea normal e calcificações dispersas nos tecidos moles. Estatura baixa e face redonda. Foram efectuados exames laboratoriais, antes e depois da administração da vitamina D, de que se destacam os seguintes resultados (no soro):

Parâmetros	Resultados		Valores de referência
	Antes	Depois	
Cálcio (mmol/L)	1,4	2,8	2,30 – 2,70
Fósforo (mmol/L)	27	1,5	1,50 – 1,75
Paratormona (pmol/L)	5,1	—	1,5 – 7,5

Questões:

- Interpretar a situação e indicar a sua possível origem;
- Explicar os mecanismos bioquímicos que regulam os níveis circulantes e a utilização do cálcio pelo organismo normal;
- Explicar o (s) mecanismo (s) que regula (m) os níveis circulantes e a utilização de fosfato pelo organismo normal;
- Indicar outros 5 tipos de acção metabólica dependentes do cálcio;
- Supondo que os valores para a paratormona são subnormais, explicar a situação.

Problema nº 4:

Mulher com 36 anos de idade, com queixas de angina ao esforço (e sinais de isquémia do miocárdio no electrocardiograma) apresenta os seguintes resultados laboratoriais (soro e plasma) em exames de rotina:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
TSH (m/L)	96	0,15 – 3,5
T ₄ total (nmol/L)	23	55 – 144
Colesterol total (mmol/L)	9,3	< 6,5
Creatina cinase (U/L)	290	< 150
Aminotransferase do aspartato (U/L)	35	3 – 55

Questões:

- Caracterizar e explicar a situação pelos resultados apresentados;
 - Explicar a transformação da T_4 e mecanismo de acção a nível da célula alvo (da T_4 e dos seus derivados de desiodinização);
 - Seriam os efeitos metabólicos e a concentração da TSH e T_4 idênticas numa situação de resistência generalizada à T_4 ? Justificar através de mecanismos reguladores específicos;
 - Como explicaria a hipercolesterolemia verificada na presente situação?
 - Explicar a reacção catalisada pela creatina cinase e o significado dos valores apresentados.
-

Problema nº 5

Senhora com 70 anos de idade consultou o seu médico por sentir dores ósseas generalizadas.

Dos exames efectuados sobressaíram os seguintes resultados (no soro):

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Cálcio</i>	<i>- 1,8 mmol/L</i>	<i>2,2 – 2,6</i>
<i>Fosfato</i>	<i>- 1,1 mmol/L</i>	<i>0,7 – 1,4</i>
<i>Albumina</i>	<i>- 39 g/L</i>	<i>40 – 52</i>
<i>Ureia</i>	<i>- 7,0 mmol/L</i>	<i>2,5 – 8,0</i>
<i>Creatinina</i>	<i>- 50 μmol/L</i>	<i>40 – 130</i>

Questões:

- Interpretar e identificar possíveis anomalias bioquímicas, respectivas causas e mecanismos;
 - Indicar e justificar (com os mecanismos envolvidos) a possível resposta hormonal à situação presente;
 - Explicar o mecanismo de formação e importância da creatinina.
-

Problema nº 6

Mulher com 30 anos de idade, doméstica, consultou o seu médico por emagrecimento (6 Kg nos três meses anteriores), irritabilidade e por se sentir desconfortável com sudação constante no tempo quente. Era medicada somente com anticoncepcionais orais.

À observação, evidenciava palmas das mãos muito húmidas, tremores finos dos dedos da mão (com os membros esticados) e mostrava-se agitada. Não havia outras anomalias, em particular aumento da tiroideia.

Dos exames laboratoriais realizados observou-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro</i>		
<i>TSH</i>	<i><0,1 (mU/L)</i>	<i>0,3 – 5,0</i>
<i>T₄ livre</i>	<i>20 (pmol/L)</i>	<i>10 – 27</i>
<i>T₄ total</i>	<i>160 (nmol/L)</i>	<i>70 – 150</i>
<i>T₃ livre</i>	<i>20 (pmol/L)</i>	<i>3,0 – 9,0</i>
<i>T₃ total</i>	<i>6 (nmol/L)</i>	<i>1,2 – 2,8</i>

(*Legenda: TSH – tirotrófina; T₄ – tiroxina; T₃ – triiodotironina*)

Questões:

- Interpretar os resultados hormonais apresentados e indicar a possível anomalia existente;
- Podem os estrogénios interferir nos valores apresentados, quer na situação presente quer em eutiroidismo? Identificar as fracções afectadas;
- Explicar os mecanismos de síntese e secreção das hormonas tiroideias T₄, T₃ e rT₃;
- É a sintomatologia descrita pelo doente um efeito atribuível a alguma ou todas aquelas hormonas?

Problema nº 7

FM, 33 anos, sexo feminino, consulta o seu médico por, nos últimos meses e sem motivo aparente, se sentir muito ansiosa, nervosa, com crises de taquicardia, calor excessivo, sudação abundante e aumento de apetite. Todavia refere perda de peso constante e dejectões frequentes.

No exame objectivo a doente encontrava-se suada apresentava ligeira exoftalmia, frequência cardíaca de 104ppm e TA de 160-60 mmHg.

Nos exames laboratoriais observou-se aumento dos valores de T₃ (triiodotironina), T₄ (tiroxina) e da fracção livre de T₄, sendo indetectável a concentração de TSH.

Questões:

- Interpretar e justificar os resultados laboratoriais apresentados;
- Indicar e justificar as alterações metabólicas resultantes do aumento daqueles valores;
- Justificar se a situação poderá coexistir com uma deficiência em iodo na alimentação;
- Explicar os mecanismos de síntese e formação de hormonas da T₃, T₄ e T₄ livre, após estímulo hormonal, em condições normais.

Problema nº 8

Homem com 58 anos de idade consultou o seu médico para verificar o estado da hipertensão. Referia também perda de libido e impotência, que atribuía aos medicamentos para a hipertensão (β -bloqueantes), por ter lido esses efeitos na “bula” que acompanhava os comprimidos. Resolvera suspender aquela terapêutica. Entretanto, o doente referia que ultimamente necessitava de barbear-se apenas uma vez por semana.

Na observação o doente tinha valores tensionais um pouco abaixo do normal, apresentava-se pálido e com diminuição acentuada dos pêlos axilares e púbicos.

Os exames laboratoriais (no soro) efectuados revelaram:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u>Soro</u>		
<i>Cortisol (mmol/L)</i>	<i>90</i>	<i>160 – 565</i>
<i>TSH (mUI/L)</i>	<i>0,3</i>	<i>0,3 – 5,0</i>
<i>T₄livre (pmol/L)</i>	<i>8</i>	<i>10 – 27</i>
<i>Testosterona (nmol)</i>	<i>4</i>	<i>10 – 30</i>
<i>LH (U/L)</i>	<i>1,0</i>	<i>1,5 – 9,0</i>
<i>FSH (U/L)</i>	<i>0,9</i>	<i>1,5 – 9,0</i>
<i>Prolactina (mU/L)</i>	<i>40</i>	<i>60 – 390</i>

(Legenda: TSH – tirotrófina; T₄ – tiroxina; LH – luteotrofina; FSH – foliculo-estimulina).

Questões:

- Interprete os resultados apresentados e indicar uma possível anomalia necessários para o seu esclarecimento.
- Explique os mecanismos que controlam a produção e secreção de cada uma das hormonas analisadas no presente problema.
- Justificar a determinação das hormonas LH, FSH e prolactina no presente caso.

Problema nº 9

A.P.C., sexo feminino, 63 anos de idade, foi à consulta do seu médico assistente por referir tumefacção na região anterior do pescoço, com pelo menos 1 ano de duração, com algum crescimento recente, mas sem sintomatologia local, isto é sem dor, sem disfagia, sem dispneia e sem disфонia. Referia, nos últimos 6 meses, a instalação progressiva de nervosismo, ansiedade, palpitações e intolerância ao calor, com perda

ponderal de cerca de 5 kg, apesar de manter o apetite, sem alterações do trânsito intestinal. A doente não apresentava hábitos tabágicos ou alcoólicos e referia apenas a utilização esporádica de analgésicos do tipo do ácido acetilsalicílico em situações de síndrome gripal. Na restante história pregressa e a história familiar não foram detectados outros dados relevantes.

No exame objectivo registava-se uma doente calma com bom estado geral de saúde, apirética com altura – 1,55 m e peso – 54 kg, sem edemas ou adenopatias generalizadas e sem exoftalmia. A tensão arterial era de 120/75 mmHg e a frequência cardíaca de 112 ppm. A palpação da tiroideia evidenciava vários nódulos moles, sem alterações inflamatórias locais e sem adenopatias regionais. O restante exame objectivo era negativo nomeadamente no que diz respeito à auscultação cardiopulmonar.

Nos exames laboratoriais ao sangue destacam-se os seguintes resultados:

T3 – 263 ng/dL (75-175 ng/dL); T4 – 16,2 µg/dL (4-12 µg/dL) e TSH – 2,2 mUI/mL (0,5-4 µUI/mL).

A ecografia da tiroideia realizada na mesma altura revelava tiroideia globalmente aumentada – lobo direito 63x26x18 mm e lobo esquerdo 72x34x22 mm, com vários nódulos heterogéneos sendo os maiores dimensões de 43x26 mm à esquerda e de 32x25 mm à direita. O Rx da sela turca evidenciava-a com dimensões claramente aumentadas, com aparente duplo contorno do pavimento. Foi decidido o internamento da doente.

Questões:

- (a) Destacar da história as principais anomalias bioquímicas e caracterizar a que alterações se referem;
 - (b) Interpretar os resultados observados em função da história clínica;
 - (c) Explicar o mecanismo de síntese e degradação das hormonas referidas.
-

Problema nº 10

Homem com 36 anos de idade, locutor de televisão, consultou o seu médico com queixas de hipersudação que o embarçavam bastante durante os programas que estava obrigado profissionalmente. O médico assistente, que não via o doente há algum tempo, notou que as feições deste lhe pareciam mais tumefactas e grosseiras. O doente também referiu que precisava de comprar sapatos mais largos, pois os que habitualmente usava ficavam-lhe apertados. Notava impotência desde há meses.

Na observação clínica foi detectada hipertensão arterial e glicosúria. O campo visual estava normal e, por exame de ressonância magnética, foi detectada a existência de um adenoma pequeno na sela turca. Dos exames laboratoriais realizados, observou-se (no soro):

A. Determinações hormonais

<i>Colesterol (mmol/L)</i>	<i>6,5</i>	<i>(VR: < 5,2)</i>
<i>T4 livre (pmol/L)</i>	<i>18</i>	<i>(VR: 9 – 23)</i>
<i>TSH (mU/L)</i>	<i>1,3</i>	<i>(VR: 0,15 – 3,5)</i>
<i>Testosterona (nmol/L)</i>	<i>7</i>	<i>(VR: 10 – 30)</i>
<i>LH (U/L)</i>	<i>1,1</i>	<i>(VR: 1,5 – 9,0)</i>
<i>FSH (U/L)</i>	<i>1,4</i>	<i>(VR: 1,5 – 9,0)</i>
<i>Prolactina (mU/L)</i>	<i>960</i>	<i>(VR: 60 – 390)</i>

(Legenda: T4 – tiroxina; TSH – tirotrófina; LH – luteotrofina; FSH – folículo estimulina);

B. Teste de tolerância à glicose:

<i>Minutos</i>	<i>Glicemia (mmol/L)</i>	<i>GH** (mU/L)</i>
<i>0*</i>	<i>9,2</i>	<i>25</i>
<i>30</i>	<i>15,8</i>	<i>22</i>
<i>60</i>	<i>14,1</i>	<i>20</i>
<i>90</i>	<i>13,6</i>	<i>22</i>
<i>120</i>	<i>13,5</i>	<i>21</i>

* Glicose (em jejum) VR: 2, 8-6, 0 mmol/L; ** GH: VR <10 mU/L

Questões:

- Numa respectiva bioquímica, interpretar os resultados apresentados;
 - Explicar os mecanismos que controlam a produção e reacção de cada uma das hormonas analisadas no presente problema.
 - Justificar a inclusão da determinação das gonadotrofinas e da prolactina no presente caso.
 - Com base nos resultados do teste de tolerância à glicose, caracterizar o metabolismo glicídico e possíveis consequências metabólicas (através das vias específicas e locais de acção), se a situação não tiver correcção terapêutica;
 - Justificar os valores da GH ao longo do teste de tolerância à glicose;
 - Explicar a natureza, mecanismos de acção, efeitos bioquímicos e mecanismo regulador da secreção da GH.
-

Problema nº 11

Mulher de 56 anos faz exames laboratoriais para ser operada a um adenoma mamário. Não apresentava queixas, exceptuando a perda de visão e algumas dores ósseas. Havia sido tiroidectomizada, cerca de 2 anos antes, por bócio multimodular, fazendo terapêutica tiroideia de substituição desde então.

No exame objectivo foram observados os sinais de Chvoestec e Trousseau. Nos exames laboratoriais pré-operatórios, observaram-se os seguintes resultados (soro):

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de Referência</i>
<i>Cálcio (mmol/L)</i>	<i>1,60</i>	<i>2,2 – 2,6</i>
<i>Fosfato (mmol/L)</i>	<i>2,53</i>	<i>0,8 – 1,4</i>
<i>Albumina (g/L)</i>	<i>44</i>	<i>35 – 50</i>
<i>Fosfatase alcalina (IU/L)</i>	<i>76</i>	<i>30 – 90</i>

Questões:

- Sugerir possíveis explicações para a situação referida através dos mecanismos envolvidos;
- Indicar as formas de transporte de cálcio e fosfato no soro;
- Se a concentração de albumina fosse inferior ao normal, influenciaria a proporção das diferentes formas de cálcio sérico? Justificar;
- Apresentar as principais funções do cálcio no organismo e explicar os possíveis efeitos de uma diminuição acentuada dos seus valores;
- Se o indivíduo apresentar alcalose metabólica, poderá afectar significativamente as funções apresentadas na forma activa do cálcio? Justificar.

Problema nº 12

LR, 37 anos de idade, sexo masculino, experimentador de automóveis, é transportado de urgência do emprego ao hospital, por coma súbito. Os colegas que o acompanham referem que o doente tem, desde há algum tempo crises matinais frequentes de tonturas e fome intensa, em particular depois de alguns esforços ou caminhar. A situação normaliza-se depois de ingerir algum alimento. O doente também lhes parece mais nervoso e irritável.

No exame objectivo, o doente evidenciava alguma obesidade, a pele está pálida e fria, mãos suadas. Ausência de anomalias cardiorácicas, abdominais ou de alterações neurológicas focais.

Nos exames laboratoriais ao sangue destacaram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Sangue total</i>		
<i>Hb (g/dL)</i>	<i>14,5</i>	<i>13 – 15</i>
<i>Ht (%)</i>	<i>44</i>	<i>40 – 45</i>
<i>Soro/plasma</i>		
<i>Ureia (mg/dL)</i>	<i>30</i>	<i>20 – 40</i>
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	<i>0,9</i>	<i>0,8 – 1,0</i>
<i>Glicose (mg/dL)</i>	<i>38</i>	<i>60 – 105</i>
<i>Insulina (nmol/L)</i>	<i>0,26</i>	<i>0,13 – 0,22</i>
<i>Péptido C (nmol/L)</i>	<i>1,50</i>	<i>0,65 – 0,92</i>

Por tomografia axial computadorizada do abdómen observou-se massa na cauda do pâncreas, sendo diagnosticado Insulinoma.

Questões:

- Interpretar a situação;
- Justificar o mecanismo bioquímico da hipoglicemia no presente caso;
- Explicar a síntese e mecanismos indutores da exocitose da insulina para a circulação;
- Sugerir medidas de actuação imediatas e posteriores medidas correctoras das anomalias bioquímicas (clínicas) verificadas.

Problema nº 13

DS, 56 anos, sexo feminino, consultou o seu médico por, nos últimos 2 a 3 meses, ter polidipsia, poliúria, infecções cutâneas intermitentes em diferentes partes do corpo, diarreia também intermitente, náuseas, vômitos, perda de forças e de peso, e tonturas.

Na observação, a doente apresentava palidez, erupção eritematosa dispersa pelos membros e fase anterior do tórax; sem outros sinais relevantes.

Os exames laboratoriais revelavam anemia moderada (Hb= 8,1 g/dL; VR= 12 – 14) e hiperglicemia (201 mg/dL; VR= 60 – 101). Por tomografia de ressonância magnética foi identificada uma massa, com cerca de 2,5cm de diâmetro, no corpo e cauda do pâncreas, e metástases hepáticas. A análise do nível da glicagina sérica revelou valores muito elevados. Foi diagnosticado um Glicaginoma, extirpado cirurgicamente.

Questões:

- Interpretar a situação;
- Indicar possíveis mecanismos bioquímicos para as anomalias verificadas;
- Explicar o mecanismo que desencadeou a hiperglicemia na presente situação;
- Explicar o mecanismo de síntese e secreção da glicagina em condições normais.

Problema nº 14

FM, 32 anos de idade, sexo masculino, é enviado pelo seu médico de família a uma consulta de medicina interna hospitalar por hipertensão resistente à terapêutica habitual e adinamia. Tem hábitos tabágicos e alcoólicos.

Nos exames objectivos observa-se hipertensão (TA 200/100), frequência cardíaca de 72 ppm, sem anomalias cardiopulmonares, nem abdominais aparentes, sem gânglios nem massas palpáveis.

Na fundoscopia observaram-se hemorragias e exsudados retinianos. O electrocardiograma evidenciou hipertrofia ventricular esquerda.

Nos exames laboratoriais do sangue destacou-se o aumento do hematócrito (51%; VR = 40 – 45); hipocaliemia (2,9 mEq/L; VR = 3,5 – 5); hipernatremia (151 mEq/L; VR = 136 – 145); aumento de HCO₃⁻ sérica (31 mEq/L; VR = 24 – 28); normoglicemia; aumento dos níveis de aldosterona sérica (8,0 ng/ml Ht; VR = 1,5 – 5,7); redução dos valores de renina plasmática (80 pmol/L; VR = 110 – 800); ausência de proteinúria.

Por tomografia de ressonância magnética foi detectada pequena massa com cerca de 1,7cm na glândula supra-renal direita que, após adrenalectomia, se verificou ser um adenoma benigno do córtex.

Foi diagnosticado uma Síndrome de Conn.

Questões:

- (a) Interpretar a presente situação;
 - (b) São os valores observados próprios de hiperaldosteronismo primário ou secundário? Justificar;
 - (c) Justificar o aumento do hematócrito;
 - (d) Explicar o desenvolvimento da hipernatremia, hipocaliemia e aumento do bicarbonato sérico;
 - (e) Explicar a síntese e mecanismo da renina.
-

Problema nº 15

BV, 22 anos de idade, sexo masculino, estudante, começou a ser afectado por crises de cefaleias súbita, acompanhadas de perspiração e grande ansiedade, em particular na sequência de exercício físico, emoções e até com a micção. Não havia antecedentes pessoais nem familiares de doenças relevantes.

No exame objectivo realizado no momento de uma das crises constatou-se aumento da pressão arterial (180/120), que normalizava nos períodos intercalares. Observaram-se também lesões próprias de retinopatia hipertensiva. O doente apresentava caquexia.

Nos exames laboratoriais destacaram-se a hiperglicemia e teor elevado de vanilmandelato na urina.

A tomografia axial computadorizada detectou uma massa com cerca de 5cm na glândula suprarrenal direita; a lesão foi confirmada por ressonância magnética, que também localizou a sua metastização. O exame anátomo-patológico do tumor ressecado evidenciou agregados celulares pleiomórficos que fixavam a coloração cromafim. Foi estabelecido o diagnóstico de Feocromocitoma.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Identificar o mecanismo bioquímico que, activado, era responsável pela sintomatologia e crises hipertensivas;
 - (c) Justificar outras alterações previsíveis do metabolismo dos glicídios, lípidos e proteínas.
-

9. Bioquímica do sistema nervoso e dos órgãos dos sentidos

Problema nº 1:

LS e MS, irmãos com 14 e 16 anos, sexo masculino, foram enviados pelo médico assistente a uma consulta hospitalar com o diagnóstico de nefrolitíase (que provocava frequentes cólicas renais) e hiperuricemia. Nos antecedentes registava-se sintomatologia idêntica em diversos familiares, dos quais dois (um irmão da mãe e uma tia materna, sofriam de insuficiência renal). Outros dois irmãos dos doentes (irmã com 2 anos e irmão com 7 anos) eram aparentemente saudáveis.

No exame objectivo foi detectada litíase renal em ambos, por ecografia. Foi confirmado hiperuricemia, hiperuricosúria e o exame químico dos cálculos renais obtidos evidenciou cristais de ácido úrico. Os estudos foram completados com a determinação dos metabolitos químicos no sangue (plasma) e urina, e exame do perfil de nucleótidos nos eritrocitos. Foi receitado Alopurinol em dose crescente até à normalização química da uricemia, associado à ingestão frequente e abundante de líquidos, substâncias alcalinas e uma dieta pobre em purinas. A ecografia renal realizada na consulta de avaliação, um ano mais tarde, apresentava-se normal.

<i>Parâmetros</i>	<i>LS</i>	<i>MS</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Ácido úrico (plasma mg/dL)</i>	<i>10,5</i>	<i>9,2</i>	<i>3,8±0,7</i>
<i>Ácido úrico (urina, mg/24h)</i>	<i>2210</i>	<i>2050</i>	<i>500±80</i>
<i>Nucleótidos eritrocitários (µmol/L)</i>			
<i>ATP</i>	<i>1530</i>	<i>1024</i>	<i>1570</i>
<i>ADP</i>	<i>227</i>	<i>208</i>	<i>137</i>
<i>AMP</i>	<i>14</i>	<i>25</i>	<i>13</i>
<i>GTP</i>	<i>30</i>	<i>27</i>	<i>66</i>
<i>GDP</i>	<i>14</i>	<i>14</i>	<i>17</i>
<i>NAD+</i>	<i>153</i>	<i>95</i>	<i>69</i>
<i>NADP+</i>	<i>57</i>	<i>45</i>	<i>54</i>
<i>UDPG</i>	<i>48</i>	<i>53</i>	<i>8</i>

Questões:

- Que grupo de biomoléculas está relacionado com a doença metabólica em questão? Qual a sua importância no organismo? Justificar;
- Que vias metabólicas estão envolvidas na sua síntese e degradação?
- Tendo como base a resposta anterior, formular hipóteses para a elevação do ácido úrico no plasma e urina;
- Neste caso em particular, a que se terá devido esta alteração? Interpretar as alterações laboratoriais nos dois jovens tendo em conta os processos metabólicos envolvidos;
- Por que razão uma das manifestações da doença é a nefrolitíase com insuficiência renal?
- A doença neurológica é uma manifestação frequente nesta doença. Como justificar a sua ausência?
- Qual é a justificação bioquímica para a administração de substâncias alcalinas como medida terapêutica?
- Como justifica a dieta aconselhada? E que acompanhamento se justificaria quanto ao consumo de bebidas alcoólicas?

Problema nº 2

BM, sexo feminino, 40 anos de idade, consultou o seu médico por ter queixas frequentes de afrontamentos, cefaleias e diarreia. Desde os 25 anos de idade tinha diarreia crónica, com 5 a 6 dejeções diárias e cólicas abdominais. Na colonoscopia que havia realizado fora diagnosticado cólon irritável. Referia enxaquecas desde os 30 anos (as quais eram acompanhadas por visão turva e estreitada, fotofobia, náuseas e vômitos) que duravam entre 3 a 4 horas e uma semana, e que pouco beneficiavam da terapêutica específica. Os afrontamentos começaram por abranger a face e a parte superior do tronco, com causa emocional e após ingestão de alguns alimentos, tais como vinho e pimentos. Os afrontamentos eram seguidos habitualmente por cefaleias, palpitações e diarreia. Refere que

se tornou irritável e taciturna. Sem outras queixas nem alterações detectadas no exame objectivo. Tinha dois filhos, um com 18 e outro com 16 anos. O mais velho tivera epilepsia temporal em criança e dificuldades intelectuais moderadas. Frequentemente desenvolvia episódios violentos. Desde o último ano revelava também episódios de afrontamentos, palpitações e cefaleias semelhantes aos referidos pela mãe. O filho mais novo também revelava dificuldade ligeira de aprendizagem.

Atendendo à situação o clínico requisitou exames laboratoriais de rotina, verificando ausência de anomalias hematológicas e bioquímicas. Os resultados das gonadotrofinas e estradiol indicaram que se encontrava numa fase pré-menopausa. Não havia anomalias nos níveis normais das catecolaminas e da histamina. Porém, os valores para a serotonina sérica variavam nas diversas amostras sucessivamente colhidas em períodos diferentes entre 2 e 4 mmol/L (valor de referência <1,2). A eliminação urinária da 5-hidroxi-indolacetato (5-HIAA) foi sempre normal.

Em amostras colhidas a ambos os filhos foi verificado terem aumento da concentração de serotonina sérica e, na urina, valores normais de 5-HIAA e ligeiramente elevados para as normetanefrina.

Questões:

- (a) Interpretar a situação numa perspectiva bioquímica, através das informações e resultados apresentados;
 - (b) Explicar a síntese da serotonina e os efeitos que provoca em situações de excesso ou deficiência de formação;
 - (c) Relacionar a participação da serotonina no sistema nervoso e a sua presença nas plaquetas;
 - (d) Relacione a situação com o nível de catecolaminas determinadas;
 - (e) Qual é a causa possível e a que nível (metabólico) estará localizada a anomalia apresentada?
-

Problema nº 3

LR, 35 anos, sexo feminino, professora, é enviada a uma consulta de Neurologia para avaliação da causa de ptose palpebral, diplopia e dificuldades de mastigação. Cerca de um mês atrás teve crise de bronquite. Sem outras patologias relevantes.

No exame objectivo observa-se ptose bilateral assimétrica, dificuldade (por falta de força) em levantar os braços e coxas. A sensibilidade e os reflexos osteotendinosos eram normais.

Nos exames laboratoriais foi comprovada a existência de anticorpos para os receptores de acetilcolina.

A radiografia do tórax evidenciou a presença de Timoma.

Questões:

- (a) Interpretar a presente situação;
 - (b) Explicar o mecanismo de acção da acetilcolina na transmissão de impulsos nervosos e na contractilidade muscular.
-

10. Bioquímica do músculo e do exercício físico**Problema nº 1**

Jardineiro, 38 anos de idade, é conduzido de emergência ao hospital após ter sido atingido por um raio quando se abrigava da tempestade. No exame objectivo detectou-se taquicardia, normotensão, confusão e desorientação no espaço e no tempo, queixas de dores musculares nos músculos superiores e inferiores e da nádega direitos; a mão direita estava muito inchada, com queimadura externa oblíqua; na região glútea e anca direitas observava-se uma ferida com bordos virados para o exterior. Observa-se líquido urinário de cor vermelha-acastanhada, colhido por algaliação. Nas amostras de sangue e urina colhidas para exame laboratorial observou-se aumento da ureia, creatinina, creatinina-quinase, ácido úrico, e hipocaliemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia (no soro) e mioglobinúria (na urina).

Questões:

- (a) Interpretar (pelos mecanismos próprios) as variações laboratoriais observadas;
 - (b) Explicar a conveniência em hidratar e proceder a correcção electrolítica. Justificar;
 - (c) Justificar, pelos exames laboratoriais indicados, qual/ou quais são essenciais para avaliar a evolução (ou prognóstico) e gravidade da situação?
-

Problema nº 2

AM, sexo feminino, 30 anos de idade, foi internada em Janeiro de 1995 por mialgias intensas generalizadas. A situação começara na infância, repetindo-se em períodos de 2 ou 3 dias após esforços físicos, constipações ou quando se enervava, acompanhados de micção de urina com “cor acastanhada”. Melhorava após descansar e ou ingerir refeições com bastantes hidratos de carbono. Nos períodos intercalares estava bem. A crise actual surgira após uma viagem esgotante na véspera. Os pais eram aparentemente saudáveis e não havia história de hábitos tabágicos, alcoólicos ou medicamentosos.

No exame objectivo realizado na admissão observava-se tetraparésia proximal, ausência de atrofia, sendo referida dor generalizada à palpação

muscular e mobilização, reflexos osteotendinosos sensibilidade normais. Nos exames laboratoriais observaram – se os seguintes resultados:

*Creatina fosfocinase (CPK) – 5000 U/L (24-195);
 Desidrogenase láctica (DHL) – 250 U/L (230-460);
 Aspartato aminotransferase (AST) – 90 U/L (10-50);
 Glicose – 130 mg/dL (70-85);
 Ureia – 34 mg/dL;
 Creatinina – 0,9 mg/dL
 Função renal – normal;
 Pesquisa de mioglobina na urina – positiva.*

Ao segundo dia de internamento, verificou-se agravamento dos resultados anteriores e outros:

*CPK – 30000 U/L;
 DHL – 4000 U/L;
 AST – 2600 U/L;
 Aldolase – 30,5 U/L (1,5-8,0);
 Carnitina total (plasma) – 37 $\mu\text{mol/L}$ (35-70);
 (urina) -10 $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$ creatinina (< 100);
 Carnitina livre (plasma) – 25 $\mu\text{mol/L}$ (30-50)
 (urina) – 5 $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$ creatinina, livre/total = 30% (livre/total > 50%)*

O electromiograma evidenciou, em esforço máximo, aumento do número de potenciais polifásicos de pequena amplitude, sem alterações no repouso muscular, sugerindo miopatia. Electrocardiograma e ecocardiograma sem alterações.

Biopsia muscular aparentemente normal, sem sinais de alterações mitocondriais (morfológicas e funcionais) nem depósitos de lípidos ou glicogénio.

A doente melhorou rapidamente com repouso, hidratação e dieta hipercalórica, com normalização progressiva até duas semanas mais tarde.

<i>Evolução dos resultados de CPK, DHL, AST e aldolase</i>					
<i>Parâmetro</i>	<i>1º dia</i>	<i>3º dia</i>	<i>5º dia</i>	<i>7º dia</i>	<i>15º dia</i>
<i>CPK</i>	<i>5000</i>	<i>30000</i>	<i>45000</i>	<i>3500</i>	<i>180</i>
<i>DHL</i>	<i>250</i>	<i>4000</i>	<i>5600</i>	<i>3800</i>	<i>450</i>
<i>AST</i>	<i>90</i>	<i>2600</i>	<i>2100</i>	<i>200</i>	<i>230</i>
<i>Aldolase</i>	<i>—</i>	<i>30,5</i>	<i>25</i>	<i>10</i>	<i>5</i>

Questões:

- a) Interpretar a evolução dos valores no Quadro II em função da gravidade da situação e causas possíveis;
 - b) Há justificação para o estudo da carnitina total e enzimas associadas? Justificar
 - c) A haver alterações do metabolismo oxidativo dependente da carnitina, que tipo de alternativas energéticas são possíveis na situação? Justificar.
 - d) Explicar a mioglobínúria observada.
-

Problema nº 3

AL, de 20 anos de idade e atleta de primeiro plano nas corridas de meio-fundo, costuma treinar diariamente cerca de 2h, após o que é habitual pesar-se. Entretanto, por ter exames escolares, interrompeu o treino durante 8 dias, mantendo a mesma dieta e hábitos de vida. Ao fim deste período verificou que pesava mais 2,5 Kg.

Questões:

- (a) Justificar a situação numa perspectiva metabólica/calórica, considerando que não há retenção anormal de sódio;
 - (b) Explicar a variação específica previsível do conteúdo de glicogénio nos depósitos corporais principais;
 - (c) Explicar a variação específica dos depósitos lipídicos nas principais localizações corporais;
 - (e) É admissível que, no período em referência, haja também variação das proteínas corporais? Justificar.
-

Problema nº 4

O sedentarismo está associado a um maior risco de doença cardiovascular, em comparação com a população fisicamente activa. Para o efeito foi realizado um estudo num grupo de 30 indivíduos (15 homens e 15 mulheres) com idade entre 50 e 70 anos, sem doenças relevantes e exclusão de patologias metabólicas ou cardiovasculares. O estudo decorreu em 15 semanas, das quais a 1ª seria para colheitas de amostras para exames laboratoriais e outros exames complementares. Seguidamente, durante as 14 semanas seguintes, todos os indivíduos realizaram treino físico de resistência com aumento progressivo de intensidade, duas vezes por semana. Até ao fim do período de estudo foi medida a quantidade máxima de resistência e do limiar de força máxima desenvolvida por cada indivíduo.

Os resultados laboratoriais e parâmetros observados no início e no fim das 15 semanas de estudo foram os seguintes (tabela I e II):

Tabela I – Resultados do lipidograma

Parâmetros	Início	Fim
Colesterol livre	195,5±5,1	194,1±5,3
HDL- colesterol	35,4±1,3	38,1±1,5*
LDL-colesterol	120,6±6,0	121,0±6,8
Triglicéridos	175,1±17,6	165,8±16,4
Colesterol/HDL- colesterol	5,52±0,3	5,09±0,4*

Legenda: * Significado estatístico $p < 0,05$

Tabela II – Parâmetros antropométricos

Parâmetros	Início	Fim
Altura (cm)	175,9±6,4	
Peso (Kg)	93,2±2,6	93,4±2,5
IMC (Kg/m ²)	30,2±0,5	30,2±0,7
Circunferência do pulso (cm ²)	97,5±1,5	101,1±1,6
Relação cintura/anca	0,93±0,02	0,93±0,03

Questões:

- Analisar os resultados expressos;
- Explicar bioquimicamente as diferenças verificadas;
- Poderá afirmar-se que a melhoria do perfil lipídico e lipoproteico está associada sempre à redução de peso corporal? Justificar.

Problema nº 5

RS, 4 anos de idade, sexo masculino, é levado pelos pais a uma consulta pediátrica porque, desde há cerca de um ano, se cansar facilmente, ter dificuldades em andar, correr e sentar-se numa cadeira e cair com frequência. A situação tem piorado, parecendo à mãe que as regiões gême-lares da criança estão mais volumosas. Há referência a uma tia materna com queixas semelhantes, que faleceu aos 20 anos por falência respiratória, após anos de fraqueza muscular progressiva.

No exame objectivo é evidente a atrofia da musculatura e diminuição da força contráctil dos ombros, anca e dos músculos proximais dos membros; os músculos das pernas estavam mais volumosos e de consistência firme. A criança balançava no andar, tinha dificuldades em sentar-se e, para se levantar, como que trepava por si própria tendo de se agarrar a um apoio fixo. Reflexos osteotendinosos diminuídos.

Os exames laboratoriais revelam aumento muito acentuado da creatina fosfocinase e desidrogenase láctica séricas.

A biopsia de um dos músculos afectados revelou degenerescência e atrofia das fibras musculares, áreas de necrose e substituição dos constituintes proteicos por tecido fosfolipídico, de que resultava uma pseudo-hipertrofia local.

O electrocardiograma evidenciava hipertrofia ventricular esquerda, confirmada por ecografia.

Foi diagnosticado Distrofia Muscular de Duchenne.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Explicar a composição das fibras dos músculos e a respectiva intervenção na actividade contráctil;
 - (c) Justificar possíveis causas para o grande aumento das enzimas referidas no soro;
 - (d) Indicar possíveis causas para a perda progressiva da força e pseudo-hipertrofia muscular;
 - (e) É a deficiência extensiva a todos os tipos de músculos? Justificar;
 - (f) Esclarecer o tipo de transmissão hereditária da afecção.
-

11. Bioquímica do fígado

Problema nº 1

JM, 13 anos de idade, sexo masculino, foi levado pela mãe, a uma consulta médica por apresentar queixas de mal-estar geral, náuseas e dores musculares (com dois dias de duração) e perda de apetite.

Na observação, verificou-se febril (38,4º) e ictérico. Nos exames registados observou-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u><i>No plasma</i></u>		
<i>Albumina</i>	<i>45 g/L</i>	<i>35-50</i>
<i>Alanina aminotransferase</i>	<i>34 U/L</i>	<i>10-50</i>
<i>Bilirrubina total</i>	<i>50 µmol/L</i>	<i>3-20</i>
<i>γ-Glutamiltranspeptidase</i>	<i>38 U/L</i>	<i>10-50</i>
<u><i>Na urina</i></u>		
<i>Urobilinogénio</i>	<i>normal</i>	
<i>Bilirrubina</i>	<i>ausente</i>	

Dois dias depois a sintomatologia desapareceu mas os valores da bilirrubina sérica mantinham-se iguais.

Questões:

- Interpretar, através de mecanismos bioquímicos, os resultados apresentados;
 - Explicar a síntese da bilirrubina;
 - Explicar possíveis causas de hiperbilirrubinémia
-

Problema nº 2

Homem de 40 anos de idade, administrativo, notou que a pele e mucosas estavam amareladas. Não tinha queixas nem antecedentes patológicos, exceptuando prurido intenso no último ano. Não ingeria bebidas alcoólicas.

Nos exames laboratoriais, requisitados para melhor esclarecimento da situação, observaram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Proteínas totais</i>	<i>85 g/L</i>	<i>60 – 80</i>
<i>Albumina</i>	<i>29 g/L</i>	<i>35 – 50</i>
<i>Bilirrubina</i>	<i>340 µmol/L</i>	<i>3 – 20</i>
<i>Fosfatase alcalina</i>	<i>498 IU/L</i>	<i>30 – 90</i>
<i>Aminotransfearse</i>	<i>95 IU/L</i>	<i>10 – 50</i>
<i>γ-Glutamiltranspeptidase</i>	<i>257 IU/L</i>	<i>10 – 50</i>

Questões:

- Interpretar cada um dos resultados que pareçam anormais, quanto aos mecanismos bioquímicos subjacentes e potenciais consequências metabólicas.
-

Problema nº 3

LG, estudante de 20 anos de idade, sexo feminino, contactou o seu médico assistente por se sentir aparentemente constipada, náuseas e dor no hipocôndrio direito. Desde há 2 dias, verifica que as escleróticas e a pele estavam a ficar amareladas, a urina é amarelo-acastanhada e as fezes claras.

No exame objectivo foi confirmado que a pele e mucosas amarelas e esclerótica estavam ictéricas e o fígado palpável e doloroso. Nos exames laboratoriais observou-se:

Parâmetros	Resultados obtidos		Valores de referência
	Na 1ª Observação	Oito dias depois	
<u>Soro:</u>			
Bilirrubina	34	300	3-20 $\mu\text{mol/L}$
Albumina	35	38	35-50 g/L
Aminotransferase do aspartato	280	365	10-50 UI/L
Fosfatase alcalina	73	190	30-90 UI/L
γ - Glutamyltranspeptidase	67	197	10-50 UI/L
<u>Urina:</u>			
Bilirrubina	+	+	(-)
Urobilinogénio	+	-	(-)

Questões:

- Interpretar os resultados laboratoriais;
- Explicar como se forma e em que condições pode ser detectado o urobilinogénio na urina;
- Explicar a origem e mecanismo de formação da bilirrubina;
- Pelos resultados, é a variação da bilirrubinemia resultante da forma conjugada, não conjugada ou de ambas? Justificar os tipos de bilirrubina que podem ser detectados no sangue e em que condições aumentam em circulação;
- Justificar as repercussões bioquímicas que podem resultar da diminuição da albumina no soro e sugira hipóteses que expliquem porque não houve neste caso alteração aparente da albuminemia;
- Caracterizar as enzimas estudadas e identificar os principais tecidos onde são sintetizadas e o tipo de reacção que catalisam.

Problema n° 4

ARV, sexo feminino, 19 anos de idade, consultou o seu médico assistente por ter notado, desde há 3 dias, “os olhos amarelos”. Referiu ter estado “constipada” na semana anterior.

No exame objectivo observou-se somente escleróticas ictéricas. Os exames laboratoriais revelaram os seguintes valores:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Bilirrubina total (plasma)	62 $\mu\text{mol/L}$	3-20 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina directa (plasma)	10 $\mu\text{mol/L}$	<7 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina indirecta (plasma)	62 $\mu\text{mol/L}$	<12 $\mu\text{mol/L}$
Haptoglobina (plasma)	1,9 g/L	0,4-2,1 g/L
Bilirrubina urinária	não presente	Ausente

Quinze dias depois, a reavaliação dos valores laboratoriais permitiu verificar a normalização daqueles que se encontravam alterados. Completou-se então o estudo com a medição de bilirrubina total plasmática após 48 horas em dieta hipocalórica (400kcal/48h):

Bilirrubina total (tempo 0)	18,1 $\mu\text{mol/L}$
Bilirrubina total (após 48 horas)	47,5 $\mu\text{mol/L}$

Questões:

- Interpretar os resultados dos exames apresentados;
- Indicar consequências potenciais geradas no metabolismo celular pela hiperbilirrubinemia não conjugada;
- Caracterizar a natureza e função da haptoglobina, e respectiva interpretação no presente caso;
- Caracterizar a bilirrubina directa e indirecta, e, com base na sua origem, explicar as possíveis causas e mecanismos para o seu aumento em circulação e ausência na urina;
- Explicar se na presente situação haverá também aumento de urobilinogénio urinário. Justificar.

Problema nº 5

Mulher, 39 anos, comerciante, recorreu ao seu médico assistente com uma história (de 8 dias de duração) de anorexia, náuseas e sintomas que pareciam de gripe. Verificou que a urina estava muito escura desde os últimos 2 dias.

No exame objectivo acusava dor à palpação do hipocôndrio direito. Dos exames laboratoriais efectuados destacavam-se os seguintes resultados:

Parâmetros	Resultados obtidos	Valores de referência
<u>Soro:</u>		
Bilirrubina total	60 $\mu\text{mol/L}$	3 – 20
Bilirrubina conjugada	57 $\mu\text{mol/L}$	—
Aspartato aminotransferase	970 U/L	10 – 50
Alanina aminotransferase	2550 U/L	3 – 55
γ -Glutamyl transpeptidase	398 U/L	< 50
Proteínas totais	68 g/L	60 – 80
Albumina	42 g/L	35 – 50
Fosfatase alcalina	460 g/L	30 – 280

Questões:

- Caracterizar a situação quanto à bilirrubinémia (causa e mecanismos de produção);
 - Justificar a natureza e formação do pigmento que confere a cor escura da urina;
 - Interpretar bioquimicamente os resultados enzimáticos no contexto da situação;
 - Interpretar os resultados das proteínas séricas.
-

Problema nº 6

BN, 17 anos de idade, sexo feminino, foi internada por apresentar icterícia progressiva e perda de peso. Começara a sentir-se indisposta (anorexia, dores vagas, mal estar) desde 4 meses antes. Nas 5 semanas anteriores à hospitalização observara o aparecimento de urina escura e fezes claras. No exame objectivo a doente apresentava-se emagrecida, com pele e mucosa icterícas e hepatomegalia. Nos exames laboratoriais realizados, destacam-se os seguintes resultados no soro”.

Parâmetros laboratoriais relevantes	Valores Observados		Valores de referência
	1º dia antes do internamento	4º dia de hospitalização	
Bilirrubina (mg/dL)			<1,5
total	8,4	17,8	
conjugada		16,3	
Aminotransferase aspartato (U/L)	1745	1294	10-50
Aminotransferase alanina (U/L)	1236	1103	3-55
Fosfatase alcalina (U/L)	434	162	30-280

Questões:

- Explicar o mecanismo de formação da bilirrubina;
 - Interpretar a hiperbilirrubinémia e eventual relação com as alterações de coloração urinária e fecal (natureza do pigmento);
 - Interpretar as restantes alterações laboratoriais (desenvolvimento e evolução);
 - Indicar o mecanismo de acção de cada uma das enzimas referidas.
-

Problema nº 7

JM, 17 anos de idade, estudante do sexo masculino, foi hospitalizado por perda de peso e icterícia. Dois meses antes começara a sentir prurido que não melhorara com a terapêutica, começando a notar urina escura e fezes de cor esbranquiçada.

Fez análises uma e duas semanas depois (Quadro: períodos 1 e 2), após o que foi examinado com ecografia abdominal, que revelou “distensão da vesícula e litíase biliar, distensão do canal biliar comum (com estenose terminal), dilatação dos canais biliares intrahepáticos (por ressonância magnética)”.

Parâmetros laboratoriais (soro)	Valores Observados			Valor de referência
	Período 1	Período 2	À data da hospitalização	
Bilirrubina (mg/dL)				<1,5
total	8	2,7	8,6	
conjugada		1,6	7,3	
Fosfatase alcalina (U/L)	446	489	565	30-180
Aminotransferase aspartato (U/L)	192	203	86	10-50
Aminotransferase alanina (U/L)	—	44,5	121	3-55
γ Glutamiltanspeptidase (U/L)	—	—	342	10 – 50

Questões:

- Explicar o mecanismo de formação da bilirrubina;
- Interpretar as causas da hiperbilirrubinémia e eventual relação (natureza do pigmento) com a alteração de cor da urina e fezes;
- Interpretar as restantes alterações laboratoriais;
- Indicar o mecanismo de acção de cada uma das enzimas referidas.

Problema nº 8

ZA, 17 anos de idade, sexo feminino, estudante, foi admitida pela consulta hospitalar por queixas de icterícia progressiva e perda de peso. Cerca de 3 meses antes começara a sentir-se doente, com anorexia e odinofagia. A icterícia começara a manifestar-se há cerca de 3 semanas, juntamente com vômitos frequentes, urina escura e fezes claras, pelo que consultara o seu médico. Os resultados dos exames laboratoriais que lhe foram requisitados (hemograma, tempo de protrombina, teste para vírus da hepatite (A, B e C) e determinação da gonadotrofina coriônica humana foram normais.

Nos antecedentes registava-se consumo frequente, durante os encontros com os colegas, de bebidas alcoólicas e cogumelos alucinogénicos; fumava marijuana desde os 15 anos.

Menstruações irregulares, com amenorreias desde há cerca de 3 meses. Desde então perdera quase 10 Kg de peso. Não foram referidas doenças pessoais nem familiares relevantes.

No exame objectivo, a doente evidenciava-se emagrecida e acentuadamente icterica (pele, e escleróticas). Temperatura axilar de 36,5°C, pulso 58 ppm, frequência respiratória de 18rpm, pressão arterial de 90/60 mmHg. Hepatomegalia (bordo hepático cerca de 2 cm abaixo do rebordo costal, ligeiramente doloroso. Sem outros sinais anormais. Os exames laboratoriais realizados foram positivos para canabinoides e revelaram os seguintes outros resultados no sangue:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados (VR)</i>
<u><i>Sangue total</i></u>	
<i>Ht (%)</i>	<i>42 (39- 47)</i>
<i>Contagem leucocitária (mm³)</i>	<i>7.200 (5-10.000)</i>
<i>Contagem plaquetária (mm³)</i>	<i>270.000(200.000-400.000)</i>
<u><i>Soro</i></u>	
<i>Tempo de tromboplastina parcial (s)</i>	<i>33,6 (20-34)</i>
<i>Siderémia (µg/dL)</i>	<i>243 (70-90)</i>
<i>Capacidade total de transferrina (µg/dL)</i>	<i>300 (290-320)</i>
<i>Ferritina (µg/dL)</i>	<i>612 (15-300)</i>
<i>Ureia (mg/dL)</i>	<i>7 (8-25)</i>
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	<i>0,9 (0,6-1,2)</i>
<i>Proteínas totais (g/dL)</i>	<i>6,9 (6-8)</i>
<i>Albumina (g/dL)</i>	<i>3,3 (3-5)</i>
<i>Globulina (g/dL)</i>	<i>3,6</i>
<i>Bilirrubina (mg/dL)</i>	
<i>Total</i>	<i>18,5 (0,2-1,0)</i>
<i>Conjugada</i>	<i>16,2 (0-0,2)</i>
<i>Aspartato aminotransferase (U/L)</i>	<i>1190 (13-39)</i>
<i>Alanina aminotransferase (U/L)</i>	<i>1005 (7-52)</i>
<i>Fosfatase alcalina (U/L)</i>	<i>165 (35-105)</i>
<i>Lactato desidrogenase (U/L)</i>	<i>350 (140-270)</i>
<i>γ-Glutamiltranspeptidase (U/L)</i>	<i>140 (3-40)</i>

Na ecografia abdominal foram observadas áreas de hipodensidade em ambos os lobos hepáticos, sugerindo dilatação intra-hepática dos ductos biliares e linfoedema periportal.

Questões:

1. Interpretar bioquimicamente os resultados anormais verificados, explicando a origem e mecanismos que possam estar envolvidos.
2. Justificar a requisição do exame da gonadotrofina coriônica.
3. Explicar a origem provável da icterícia.

Problema nº 9

Homem, de 40 anos de idade, notou que tinha a pele e mucosas amarelas. Não tinha queixas nem antecedentes patológicos, não bebia álcool e apenas referia prurido intenso no último ano. Consultou o seu médico, que lhe disse estar com icterícia, requisitando exames laboratoriais para melhor esclarecimento.

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro:</i>		
<i>Proteínas totais</i>	<i>85 g/L</i>	<i>(N = 60 – 80)</i>
<i>Albumina</i>	<i>28 g/L</i>	<i>(N = 35 – 50)</i>
<i>Bilirrubina</i>	<i>340 µmol/L</i>	<i>(N = 3 – 20)</i>
<i>Fosfatase alcalina</i>	<i>522 IU/L</i>	<i>(N = 30 – 90)</i>
<i>Aminotransferase</i>	<i>98 IU/L</i>	<i>(N = 10 – 50)</i>
<i>γ-Glutamiltranspeptidase</i>	<i>242 IU/L</i>	<i>(N = < 60)</i>

Questões:

- (a) Identificar e justificar cada um dos resultados que pareçam anormais quanto aos mecanismos bioquímicos subjacentes e potenciais consequências metabólicas.

Problema nº 10

Homem de 54 anos de idade, administrativo, foi-lhe diagnosticado enfarte de miocárdio, confirmado com ECG e aumento de concentração da creatino-cinase sérica (280 UI/L). Dois dias mais tarde queixou-se de mal-estar na região do epigastro-hipocôndrio direito.

Na observação clínica foi verificado aumento da pressão venosa jugular e hepatomegalia. Foram observados os seguintes resultados laboratoriais no soro:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Bilirrubina total</i>	<i>60</i>	<i><20 µmol/L</i>
<i>Fosfatase alcalina</i>	<i>130</i>	<i>30-90 UI/L</i>
<i>Aminotransferase do aspartato</i>	<i>125</i>	<i>10-50 UI/L</i>
<i>Creatina-cinase</i>	<i>80</i>	<i><90</i>

Questões:

- Na perspectiva bioquímica da situação, interpretar os resultados observados.
 - Explicar o mecanismo de formação e condições em que a bilirrubina aumenta;
 - Explicar o mecanismo de intervenção da creatino-cinase e a justificação para o seu aumento fora dos locais onde normalmente actua.
-

Problema n° 11

Mulher com 40 anos de idade, doméstica, foi consultar o médico assistente por prurido generalizado e intenso desde cerca de 6 meses antes. Não referia outras queixas. Bebia dois a três copos de vinho por semana. À observação, verificou-se icterícia ligeira e bilirrubinúria (por teste urinário semi-quantitativo). Outros resultados laboratoriais (no soro):

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Albumina (g/L)</i>	<i>38</i>	<i>36 – 47</i>
<i>Aminotransferase da alanina (U/L)</i>	<i>60</i>	<i>10 – 40</i>
<i>Fosfatase alcalina (U/L)</i>	<i>450</i>	<i>40 – 125</i>
<i>Bilirrubina total (µmol/L)</i>	<i>60</i>	<i>2 – 17</i>
<i>γ-Glutamiltranspeptidase (U/L)</i>	<i>150</i>	<i>10 – 55</i>

Questões:

- Interpretar os resultados laboratoriais;
 - O prurido poderá ser uma consequência da anomalia subjacente ou será uma coincidência? Justificar;
 - Justificar o aumento das enzimas indicadas;
 - Definir a reacção catalisada pela aminotransferase da alanina e explicar a sua importância metabólica;
 - Para cada uma daquelas enzimas apresentar uma outra situação em que a sua concentração também esteja habitualmente elevada. Justificar o respectivo mecanismo.
-

Problema n° 12

Jovem médico em convalescença de síndrome gripal aparente verificou que estava ligeiramente ictérico. Preocupado com a hipótese de ter hepatite, apressou-se a realizar alguns exames laboratoriais. Foram os seguintes os resultados obtidos:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro:</i>		
<i>Bilirrubina</i>	60	3-20 $\mu\text{mol/L}$
<i>Fosfatase alcalina</i>	74	30-90 UVL
<i>Aminotransferase do aspartato</i>	35	10-50 UVL
<i>Hemoglobina</i>	16	14-16 g/L
<i>Reticulocitos</i>	1%	< 1,5%
<i>Urina:</i>		
<i>Bilirrubina</i>	<i>negativo</i>	<i>(negativo)</i>
<i>Urobilinogénio</i>	<i>negativo</i>	<i>(negativo)</i>

Questões:

- Interpretar os valores apresentados;
- Justificar o mecanismo de formação da bilirrubina e condições em que os seus valores possam estar aumentados, no sangue e na urina;
- Explicar o significado apresentado pela transaminase;
- Poderiam os resultados na urina ser positivos? Justificar.

Problema nº 13

Mulher com 50 anos de idade refere queixas dolorosas vagas, algum emagrecimento e mal-estar, desde que há alguns meses sofreu traumatismo por queda com fractura do membro superior. Antes de adoecer tinha feito análises que estavam normais.

No exame objectivo detectava-se edema maleolar. Dos exames laboratoriais agora realizados obtiveram-se os seguintes resultados (no soro):

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Albumina</i>	32 (g/L)	36 – 47
<i>Alanina amino transferase</i>	35 (U/L)	10 – 40
<i>Fosfatase alcalina</i>	120 (U/L)	40 – 125
<i>Glicose</i>	6,5 (mmol/L)	4,0 – 5,5
<i>Ureia</i>	9,0 (mmol/L)	2,5 – 8,0

Questões:

- Identificar as anomalias;
- Caracterizar a albumina quanto ao local de formação, estrutura e funções;
- Relativamente ao resultado anterior, indique os mecanismos que terão originado as principais alterações agora apresentadas.

Problema nº 14

Rapaz com 6 anos de idade, desenvolveu edema geral e acentuado, em poucos dias. Os pais notaram também que a urina parecia “espumosa”, o que, na consulta médica através de um teste rápido semi-quantitativo, foi atribuído a proténúria marcada (12g/24h).

Dos exames laboratoriais posteriormente realizados, obtiveram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro:</i>		
<i>Sódio (mmol/L)</i>	<i>131</i>	<i>132 – 144</i>
<i>Potássio (mmol/L)</i>	<i>4,0</i>	<i>3,3 – 4,7</i>
<i>Ureia (mmol/L)</i>	<i>3,4</i>	<i>2,5 – 6,6</i>
<i>Creatinina (µmol/L)</i>	<i>48</i>	<i>55 – 120</i>
<i>Cálcio (mmol/L)</i>	<i>1,65</i>	<i>2,12 – 2,62</i>
<i>Albumina (g/L)</i>	<i>14</i>	<i>36 – 47</i>
<i>Proteínas totais (g/L)</i>	<i>34</i>	<i>63 – 83</i>

A coexistência de edema, proténúria e hipoproteïnemia conduziu ao diagnóstico de síndrome nefrótica.

Questões:

- Explicar os valores detectados para a albumina e para as proteínas totais séricas. (Refira-se à distribuição e trocas proteicas entre os componentes intracelulares e extracelulares, e à possível variação, na presente situação da respectiva composição hidro-electrolítica e proteica para justificar a sua afirmação);
- Identificar as formas de transporte de cálcio sérico, explicar a qual das formas são referidos os valores apresentados e de que mecanismo regulador depende ou influencia;
- Identificar e explicar a possível participação hepatocitária na “resposta de fase aguda” associada ao presente caso;
- Sabendo-se que na situação descrita (em particular quando evolui para uma fase crónica) há diminuição dos níveis séricos de antitrombina III e aumento do fibrinogénio, explicar as repercussões potenciais na hemostase, dando destaque aos mecanismos e respectivo desenvolvimento sequencial (etapas específicas).

Problema nº 15

CB, 60 anos, sexo masculino, ex-empregado de restaurante reformado, consulta o seu médico de família por dor epigástrica que irradia para as costas, não relacionada com as refeições nem outra razão aparente. A

situação iniciou-se há cerca de 3 meses. Depois de medicado com anti-ácidos volta à consulta um mês mais tarde, com agravamento das dores e perda de peso. Reparou que, desde a última semana, a urina tem coloração mais escura e as fezes estão claras. O doente evidenciava pele e mucosas ictéricas e sinais de emagrecimento. Sem outras alterações físicas relevantes.

Nos exames laboratoriais observaram-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros (no soro)</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Proteínas totais</i>	<i>7,2 g/L</i>	<i>6 – 8</i>
<i>Albumina</i>	<i>4,0 g/L</i>	<i>3,5 – 5,0</i>
<i>Bilirrubina</i>	<i>380 µmol/L</i>	<i>3 – 20</i>
<i>Fosfatase alcalina</i>	<i>510 IU/L</i>	<i>30 – 90</i>
<i>Aspartato aminotransferase</i>	<i>80 IU/L</i>	<i>10 – 50</i>
<i>γ-Glutamiltransferase</i>	<i>1,5 IU/L</i>	<i><60</i>

No exame radiológico gastro-duodenal observa-se sobreposição parcial e irregular do 2º segmento do duodeno por uma massa anormal. A tomografia abdominal confirma a existência de um tumor na cabeça do pâncreas.

Questões:

- Interpretar a situação;
- Atendendo à lesão identificada, esclarecer se a bilirrubinémia é predominantemente conjugada ou não conjugada;
- Justificar as restantes anomalias verificadas;
- Seriam de esperar alterações na coloração da urina e fezes, e porquê?

Problema nº 16

NS, 19 anos de idade, constipou-se e apareceu com escleróticas amareladas. Sucede-lhe o mesmo também quando tem qualquer infecção, está fatigado ou permanece mais de um dia sem comer.

Não tem antecedentes patológicos relevantes, não recebeu transfusões de sangue, está vacinado contra a hepatite B, não toma drogas nem bebe álcool; as fezes e urina apresentam cor normal.

No exame laboratorial de sangue observa-se aumento moderado da bilirrubina, com predomínio da não-conjugada (bilirrubina total 3,1 mg/dL; VR= 0,2 – 1,0) e valor normal das aminotransferases, fosfatase alcalina e da albumina sérica.

Foi-lhe diagnosticado Doença de Gilbert.

Questões:

- (a) Interpretar a situação, em particular o desenvolvimento da icterícia em situações de stress físico e patológico;
 - (b) Explicar o mecanismo de transporte e conjugação da bilirrubina, com localização de defeitos que originam a situação;
 - (c) Poderá a icterícia ser agravada por hemólise ocasional coexistente? Justificar.
-

Problema nº 17

O Alberto nasceu com icterícia. A situação agravou-se progressivamente, pelo que a icterícia está mais acentuada às 3 semanas de vida. Nasceu de termo, após gravidez normal e parto eutócico. Observado na consulta de pediatria, evidenciou altura e peso adequados à idade, comportamento normal, hepatomegalia ligeira e icterícia acentuada.

Nos exames laboratoriais destacaram-se os valores da bilirrubina não conjugada (15,5 mg/dL; VR <0,8), e valores muito reduzidos de urobilinogénio fecal (5 mg/24h; VR= 60 – 98).

Não se observaram sinais de hemólise nem de eritropoiese anormal. Foi-lhe diagnosticado Síndrome de Crigler-Najjar.

Questões:

- (a) Interpretar a situação;
 - (b) Diferenciar os dois tipos de bilirrubina e a causa do grande aumento da forma não-conjugada;
 - (c) Explicar a origem e mecanismos de síntese da bilirrubina;
 - (d) Explicar o mecanismo de conjugação e excreção da bilirrubina;
 - (e) Considerando os valores elevados da bilirrubina não conjugada, poderá haver consequências de lesão cerebral? Justifique.
-

12. Bioquímica do sangue e da parede vascular**Problema nº 1**

MC, 17 anos de idade, sexo feminino, estudante, com drepanocitose (diagnosticada nos primeiros anos de vida), começou subitamente com queixas de menor sensibilidade no lado direito do corpo, dificuldade em segurar objectos com a mão do mesmo lado e arrastava a perna direita ao andar; tinha dificuldade em falar mas entendia o que lhe diziam.

No exame objectivo, realizado ao ser admitida pelo serviço de urgência, a doente apresentava-se lúcida e colaborante, com sinais de hemiparésia direita e claudicação na marcha à direita, TA 130/70, 70ppm, e sem outras alterações físicas ou psíquicas relevantes. Nos exames laboratoriais destacaram-se os seguintes resultados: Hb: 8,9 g/dL (VR= 11,5 – 14,5) e contagem eritrocitária de $2,5 \times 10^{12}$ (VR= $3,8-4,6 \times 10^{12}$). A tomografia axial computadorizada ao crânio evidenciou imagem parenquimatosa hipodensa, localizada na região cortico-subcortical fronto/temporal esquerda, compatível com lesão isquémica local.

Questões:

- Interpretar a situação, quanto à possível causa da isquémia cerebral;
 - Justificar o envolvimento dos eritrocitos anormais com a situação;
 - Explicar as alterações bioquímicas subjacentes à formação de drepanócitos e condições desencadeantes;
 - De que modo poderá confirmar a existência de drepanócitos e de hemoglobinopatia causal;
 - Poderá a situação activar mecanismos bioquímicos que provoquem a formação de trombos arteriais? Justificar.
-

Problema nº 2

Em determinado indivíduo com sinais de hipoxia verifica-se que o valor de P_{50} no sangue periférico é de 20 mmHg (VR= 27-28).

Questões:

- Caracterizar a situação de hipoxia;
 - Caracterizar o valor do P_{50} , e a influência do P_{50} na situação;
 - Indicar possíveis causas e mecanismos de compensação.
-

Problema nº 3

J.R.G., 30 anos, sexo masculino, gestor de empresas, recorre ao médico assistente devido ao aparecimento súbito de dores, tumefacção e impotência funcional do joelho direito após exercício físico intenso. Nega traumatismo local. Nega antecedentes pessoais relevantes, referindo apenas o aparecimento esporádico de urina escura.

O exame objectivo não revela outras anomalias. Das análises pedidas destacam-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Valores observados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Plaquetas</i>	<i>150.000/μL</i>	<i>100.000-400.000/μL</i>
<i>APTT</i>	<i>34 seg.</i>	<i>26 seg.</i>
<i>Tempo de protrombina</i>	<i>94%</i>	<i>90-100%</i>
<i>Tempo de hemorragia</i>	<i>5,9 min.</i>	<i>5 min.</i>
<i>Factor von Willebrandt</i>	<i>100%</i>	<i>58-150%</i>
<i>Factor VIII</i>	<i>45%</i>	<i>60-120%</i>

Questões:

- Interpretar os resultados dos exames apresentados;
- Caracterizar a natureza bioquímica, o local de síntese e o mecanismo de intervenção do factor VIII;
- Justificar se a trombina é um factor potencialmente influente na presente situação;
- Indicar as fases principais da hemostase que conhece;
- Caracterizar o factor von Willebrandt e repectivo mecanismo de acção na hemostase.

Problema n° 4

OP, 5 anos de idade, sexo feminino, foi enviada a médico hematologista por apresentar situação de anemia crónica que não respondia a suplementos nutritivos. Não havia antecedentes de urina escura ou infecção recorrente.

Na observação foi verificado que a doente tinha estatura e peso subnormais, icterícia ligeira, ligeira esplenomegalia e sem hepatomegalia. Os pais eram primos direitos e aparentemente normais. Nos exames laboratoriais realizados observou-se: sinais de anemia, reticulocitose, macro-ovalocitose e alguns equinocitos, hemossiderinúria, níveis subnormais de haptoglobina e reduzida actividade da piruvato-cinase eritrocitária.

Questões:

- Indicar as alterações principais que caracterizam uma anemia e explicar os possíveis mecanismos bioquímicos que intervêm na sua ocorrência;
- Caracterizar a variação do 2,3-bisfosfoglicerato eritrocitário e consequências na oxigenação tecidual na mesma situação;
- Justificar o mecanismo de origem da icterícia;
- Explicar o mecanismo conducente à hemossiderinúria e diminuição dos níveis de haptoglobina.

Problema nº 5

Determinado indivíduo cianótico apresenta 18% da hemoglobina total sob a forma metahemoglobina.

Questões:

- Caracterizar estruturalmente a metahemoglobina;
 - Justificar as alterações bioquímicas que podem originar o aumento da metahemoglobina;
 - Explicar outras anomalias potenciais que ocorrem devido ao defeito referido em (b).
-

Problema nº 6

Mulher de 42 anos consulta o seu médico por desde há algum tempo se sentir cansada com a lida da casa e com esforço moderado, com sensação de falta de ar, em agravamento. Também refere “tonturas”, prostração física, as unhas partem-se com facilidade e o cabelo está “quebradiço”.

No exame físico apresentava mucosas descoradas. Dos exames laboratoriais realizados destacam-se os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valor de referência</i>
<i>Sideremia ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>4</i>	<i>15 – 35</i>
<i>Saturação da transferrina (%)</i>	<i>10</i>	<i>30 – 50</i>
<i>Transferrina total ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>75</i>	<i>45 -70</i>
<i>Ferritina ($\mu\text{g/L}$)</i>	<i>4</i>	<i>15 – 300</i>
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	<i>9,1</i>	<i>12 -14</i>
<i>Concentração média de Hb globular (CMHG)</i>	<i>30 pg</i>	<i>32-36</i>
<i>Volume globular médio (VGM)</i>	<i>75 fL</i>	<i>80-100</i>

Questões:

- Sugerir uma explicação bioquímica para os resultados apresentados;
- Há sinais de carência de ferro? Justificar;
- Explicar o que é a transferrina, como funciona e o que significa o valor da respectiva saturação;
- Caracterizar a ferritina, onde existe e qual é o significado do valor em circulação;
- Justificar os valores da hemoglobina, considerando os mecanismos e intervenientes na sua formação;
- Poderá a situação decorrer de um defeito da ingestão ou absorção intestinal? Justifique;

- (f) Relacionar a situação com a eritropoiese, justificando o mecanismo bioquímico envolvido;
 - (g) Que repercussões poderá haver na biossíntese das porfirinas? Justificar com os mecanismos adequados.
-

Problema n° 7

LM, 35 anos, sexo feminino, escriturária, praticante regular de marcha e corrida em estrada, refere dores no meio dos pés desde há cerca de dois anos. Ultimamente tem dor inguinal direita quando corre 2 a 3 horas. Refere episódio de dor aguda na anca há cerca de 14 meses, cuja causa não ficou esclarecida. Também refere dificuldades crescentes em cerrar ou segurar objectos com a mão esquerda, com alguma dor e inchaço na região do 2° e 3° metacarpo.

O exame objectivo confirmou a limitação e dor nos músculos na articulação afectada; foi observada ligeira hepatomegalia. Nos exames radiológicos efectuados foi detectada osteoartrite na articulação coxo – femoral direita. Os exames laboratoriais ao sangue revelaram aumento discreto da actividade das aspartato e alanina aminotransferases, e aumento acentuado da ferritina (4599 µg/L; VR:15- 300). Na sequência deste resultado foi-lhe indicada uma biopsia hepática, que evidenciou fibrose ligeira e coloração intensa para o ferro.

Após cerca de dois anos de sangria terapêutica, os testes hepáticos apresentavam-se normais. No entanto, as queixas de dor e limitações articulares haviam-se acentuado, originando disfunções significativas nos movimentos corporais. Cerca de 7 anos depois dos primeiros sintomas foi sujeita à substituição total e bilateral da articulação coxo – femoral.

Questões:

1. Interpretar o significado dos valores elevados da ferritina no soro e fígado;
 2. Justificar o benefício aparente das sangrias;
 3. Relacionar a ferritina com o metabolismo normal do ferro.
-

Problema n° 8

AM, 25 anos, sexo masculino, funcionários dos correios, resolveu passar, pela 1ª vez, férias na montanha, escolhendo para isso a Ilha do Pico. Já no fim do trajecto e desde as primeiras horas no local, sentiu-se mal, com sensação de asfixia, taquipneia, taquicardia, frio e aparente cianose nas extremidades. Após consulta médica, foi hospitalizado para observação. Foi excluída doença cardio-respiratória. O valor de P_{so} no sangue era de 17 mmHg (RV = 26 – 28).

Questões:

- Explicar o significado do resultado laboratorial obtido;
- Poderá o resultado obtido ser devido à permanência em altitudes elevadas ou tem outra justificação? Explicar a resposta com os mecanismos bioquímicos envolvidos;
- Justificar os principais determinantes fisiológicos da P_{so} e de que modo actuam;
- Explicar as consequências periféricas a prever na situação apresentada.

Problema nº 9

ACG é uma rapariga de 16 anos que desde há dois meses se queixa de astenia, cansaço fácil e dificuldade de concentração. No interrogatório clínico regista-se o facto de no último ano/apresentar perdas sanguíneas abundantes durante os períodos menstruais (menorragias).

No exame objectivo há a realçar palidez acentuada da pele e mucosas. Da avaliação laboratorial efectuada destacam-se os seguintes valores:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados observados</i>	<i>Valores de Referência</i>
<i>Hemoglobina (Hb)</i>	<i>8,0</i>	<i>11,5-15,5 (g/dL)</i>
<i>Eritrócitos</i>	<i>2,7</i>	<i>3,9-5,0 ($\times 10^{12}$(L))</i>
<i>Volume Globular Médio (VGM)</i>	<i>70</i>	<i>80-95 (fL)</i>
<i>Concentração Globular Média (HGM)</i>	<i>22</i>	<i>27-34 (pg)</i>
<i>Concentração Hb Média Globular (CHMG)</i>	<i>32</i>	<i>30-35 (g/dL)</i>
<i>Ferro (Fe)</i>	<i>35</i>	<i>50-150 (μg/dL)</i>
<i>Ferritina</i>	<i>5</i>	<i>12-150 (μg/dL)</i>
<i>Transferrina</i>	<i>450</i>	<i>250-370 (μg/dL)</i>

Diagnosticou-se Anemia Ferropénica.

Questões:

- Que conclusões se obtêm do valor da sideremia expresso na Tabela e que repercussões origina na distribuição do ferro pelas respectivas formas constituintes, no adulto normal;
- O que é a hemoglobina? Como se caracteriza estruturalmente e que implicações tem na função respiratória do sangue?
- Poderá haver hipoxia tecidual na situação indicada? Justifique a sua opinião.
- Caracterizar as propriedades e mecanismo de acção da transferrina.
- Explicar a absorção intestinal do ferro em situação de carência corporal.

Problema nº 10

Um habitante de Lisboa, sem doenças conhecidas, teve de se deslocar, por motivos familiares, a uma povoação localizada a cerca de 4000 m de altitude, à qual chegou após 2 dias de viagem. Terá de permanecer no local cerca de um mês.

Questões:

Explicar (componentes, vias, sistema regulador e efeitos bioquímicos) a adaptação da função respiratória do sangue e do equilíbrio ácido-base nas primeiras semanas de permanência em altitude e a situação previsível ao fim de 1 mês.

Problema nº 11

LM, de 10 anos de idade, sexo masculino, é levado pelos pais a uma consulta de pediatria por ter episódios repetidos de epistaxis (hemorragias nasais), equimoses pelo corpo com grande facilidade (mesmo na ausência de factor precipitante, e sangrar frequentemente das gengivas quando lava os dentes. Quando faz uma pequena ferida, esta sangra por muito tempo.

Questões:

- Analisar a situação e sugerir hipóteses de possível anomalia da hemostase;
 - Admitindo que a ausência resulta de uma deficiência do factor de von Willebrand justificar os componentes e mecanismos potencialmente envolvidos;
 - Propor e justificar os parâmetros a analisar para confirmar a hipótese.
-

Problema nº 12

JMPG, 25 anos, sexo masculino, antecedentes de trombozes venosas profundas, recorrentes nos membros inferiores. Da investigação analítica efectuada pelo médico assistente destaca-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Valores observados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Plaquetas</i>	<i>185.000/μL</i>	<i>100.000-400.000/μL</i>
<i>APTT</i>	<i>25,5 seg.</i>	<i>26 seg.</i>
<i>T. Protrombina</i>	<i>97%</i>	<i>90-100%</i>
<i>Antitrombina III</i>	<i>95%</i>	<i>80 a 120%</i>
<i>Proteína C</i>	<i>25%</i>	<i>58 a 148%,</i>
<i>Proteína S</i>	<i>80%</i>	<i>58 a 148%</i>

Questões:

- a) Caracterizar as alterações verificadas e justificar a predisposição para a ocorrência de trombozes, como indicado na anamnese;
 - b) Que condições poderão favorecer as trombozes venosas;
 - c) Caracterizar e explicar o sistema da anticoagulação;
 - d) É a trombina um factor interveniente relevante no quadro clínico em questão? Justificar;
 - e) Pode a vitamina K influenciar terapêuticamente a situação? Justificar.
-

Problema nº 13

Considerar que num homem de 45 anos, fumador, o valor de concentração de hemoglobina era de 19,5g/dL (VR= 14-16 g/dL), pelo que foi requerida a curva de dissociação da oxi-hemoglobina e o valor da P50.

Questões:

- (a) Apresentar uma justificação bioquímica (mecanismo) para o valor observado da hemoglobina no doente.
 - (b) Explicar o que é a curva de oxi-hemoglobina e o que representa para o organismo.
 - (c) Que valor da P₅₀ prevê? Justificar.
-

Problema nº 14

RN, sexo feminino, 50 anos de idade, trabalhadora administrativa, foi admitida pela urgência hospitalar por oclusão bilateral da veia central da retina. A doente estivera bem e aparentemente saudável até aos 40 anos, quando, por se sentir adoentada, lhe foi diagnosticado diabetes mellitus e hipertensão. Continua a seguir a terapêutica específica que lhe foi receitada. Há cerca de 5 anos começou a sentir astenia e adinamia, o que a levou a consultar novamente o seu médico de família. Pelos exames efectuados foi-lhe diagnosticado anemia ligeira, sendo medicada durante alguns meses até se sentir novamente bem. Há cerca de um ano recomeçou a ter as queixas anteriores, sente-se progressivamente mais debilitada e é-lhe difícil andar. Há três meses começou a ter dificuldade de visão no olho direito, devido a oclusão da veia central da retina. Apesar da fotocoagulação laser de toda a retina, a visão não melhorou. Perdeu, progressivamente, a visão actual e periférica desse olho. Entretanto, o exame angiográfico do olho esquerdo, de que não tinha queixas, evidenciou múltiplas fases de pequenas hemorragias. Não recebeu tratamento para a situação, mas foram requisitados exames laboratoriais, de que se destacam os seguintes realizados um mês antes da admissão:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u><i>Sangue total</i></u>		
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	8,0	12 – 14
<i>Hematócrito (%)</i>	24,7	40 – 45
<i>Contagem eritrocitária ($\times 10^6/\mu\text{L}$)</i>	3,0	4-5
<i>Contagem leucocitária ($\times 10^3/\mu\text{L}$)</i>	5,8	5 – 10
<i>Contagem de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)</i>	221	150 – 400
<i>Volume globular médio (μ^3)</i>	34	80 – 100
<i>Velocidade de sedimentação globular (mmHg)</i>	140	< 20
<i>Tempo de tromboplastina parcial (s)</i>	45,2	25 – 39
<i>Tempo de protrombina (s)</i>	15,6	10 – 13
<u><i>Plasma</i></u>		
<i>Fibrinogénio (mg/dL)</i>	150	150 – 450
<u><i>Soro</i></u>		
<i>Glicose (mg/dL)</i>	136	60 – 100
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	111	< 200
<i>Triacilglicerol (mg/dL)</i>	35	< 150
<i>Ácido úrico (mg/dL)</i>	7,1	< 7
<i>Proteínas totais (mg/dL)</i>	15,5	6 – 8
<i>Albumina (g/dL)</i>	3,1	3 – 5
<i>Ferro (mg/dL)</i>	61	60 – 160

Desde então a fadiga agravou-se e, há 15 dias começou a notar perturbações da visão do olho assintomático. O exame oftalmológico que lhe foi feito na ocasião detectou diminuição da actividade visual no olho esquerdo, e profunda alteração da retina (edema enfático, hemorragias dispersas). A situação era idêntica mas mais grave no outro olho.

Nos antecedentes familiares havia o registo de hipertensão arterial na mãe e em outros familiares.

No exame objectivo a doente evidenciava obesidade ligeira, idade aparente superior à real, o pulso era 90 ppm, frequência respiratória de 20 ppm e tensão arterial de 95/60mmHg. Além da fundoscopia confirmar a oclusão bilateral da veia central da retina, não foram observadas outras anomalias no exame físico.

Questões:

- Analisar os resultados numa perspectiva bioquímica e, considerando as anomalias apresentadas, interpretar, os mecanismos envolvidos;*
- Explicar a origem e participação dos parâmetros da coagulação sanguínea na hemostase;*

- (c) Sabendo que a oclusão da veia central da retina resulta da perturbação da circulação sanguínea, estabeleça um quadro interpretativo;
- (d) Sugerir possíveis causas e definir outros parâmetros bioquímicos que possam confirmar as hipóteses.

Problema nº 15

TL, sexo masculino, 26 anos de idade, foi internado de urgência por anemia grave, diarreia ensanguentada e febre ligeira. O doente estava bem até há cerca de 3 meses, quando começou a sentir-se fatigado. Um mês mais tarde foi a uma consulta médica por acentuação da fadiga, odinofagia e febre baixa. Como antecedentes referia otites crónicas desde a infância, sendo o episódio mais recente um ano antes. Não foram identificadas outras situações patológicas, nem hábitos nocivos nem viagens fora do país.

No exame objectivo efectuado na admissão, o doente apresentava 38°C de temperatura, tensão arterial de 140/85 mmHg, pulso de 88 ppm, frequência respiratória de 18 rpm, subicterícia, sopro sistólico (sons audíveis ao longo do bordo direito do esterno), esplenomegalia ligeira, gânglios linfáticos palpáveis no pescoço. Foram requisitados exames laboratoriais, de que se destacam os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u><i>Fezes</i></u>		
<i>Pesquisa de sangue oculto</i>	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>
<i>Cultura bacteriana</i>	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>
<i>Exame bacteriológico</i>	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>
<u><i>Sangue total</i></u>		
<i>Hematócrito (%)</i>	<i>20</i>	<i>45 – 50</i>
<i>Volume globular médio (μ^3)</i>	<i>110</i>	<i>80-100</i>
<i>Contagem reticulocitária (%)</i>	<i>30</i>	<i><1</i>
<i>Contagem de Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)</i>	<i>17.000</i>	<i>5 -10</i>
<i>Contagem de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)</i>	<i>200</i>	<i>150-400</i>
<i>Velocidade de sedimentação eritrocitária (mm/h)</i>	<i>80</i>	<i>< 20</i>
<i>Teste de Coombs directo</i>	<i>Positivo (autoanticorpos a quente)</i>	<i>Negativo</i>
<i>Anticorpos para vírus da hepatite A</i>	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>
<i>Anticorpos antinucleares</i>	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>
<i>Imunoglobulinas (mg/dL)</i>		
<i>IgG</i>	<i>700</i>	<i>600-1200</i>
<i>IgA</i>	<i>200</i>	<i>60 – 300</i>
<i>IgM</i>	<i>88</i>	<i>50- 330</i>

(continua)

<i>Soro</i>		
<i>Haptoglobina (mg/dL)</i>	<6	40-180
<i>Hemoglobina (mg/dL)</i>	25	1-5
<i>Glicose (mg/dL)</i>	100	60-100
<i>Ureia (mg/dL)</i>	22	20 – 40
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1,0	0,8- 1,2
<i>Proteína total (mg/dL)</i>	6,2	6-8
<i>Albumina (g/dL)</i>	3,1	3-5
<i>Bilirrubina (mg/L)</i>		
<i>Total</i>	3,5	0,2 – 1,0
<i>Conjugada</i>	0,9	0-0,2
<i>Urina II</i>		
	<i>Normal</i>	—

Nos exames radiológicos, o do tórax era normal, enquanto a TAC abdominal, feita após administração de contraste (oral e intravenoso) revelou aumento do baço, com cerca de 13cm de comprimento. A colonoscopia evidenciou inflamação moderada/grave no cólon descendente, não tendo sido possível observar a partir do cego para o ílion. A terapêutica instituída enquanto internado foi ineficaz. Entretanto, o doente recebeu 6 transfusões de sangue.

Questões:

- Interpretar bioquimicamente os resultados laboratoriais apresentados e procure relacioná-los com a situação;
- Em particular, identificar o mecanismo da anemia e das alterações laboratoriais que lhe estão relacionadas;
- Explicar o mecanismo de síntese e excreção da bilirrubina e a causa possível do seu aumento no soro;
- Teria interesse determinar o valor da sideremia. Justificar com o respectivo mecanismo de observação e utilização pelo organismo.

Problema nº 16

RA, 70 anos, sexo masculino, consulta o seu médico com queixas de lombalgias e perda de 6 Kg de peso nos últimos meses. Apesar de não ser fumador, tem tido infecções bronco-pulmonares frequentes e taquicardia fácil a esforços ligeiros.

Nos exames laboratoriais obtiveram-se os seguintes resultados:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
<i>Sangue total</i>		
Hb	8,5 g/dL	13 – 15
V. Sedimentação	> 100 mmHg	<15
<i>Soro</i>		
Proteínas totais	8,5 g/L	6 – 8
Albumina	3,0 g/L	3,5 – 5
Ureia	15,3 mmol/L	2,9 – 8,9
Creatinina	212 μ mol/L	62 – 132
Urato	0,5 mmol/L	0,1 – 0,4
Ca ²⁺	2,8 mEq/L	2,2 – 2,6
Na ⁺	130 mEq/L	135 – 145

No esfregaço do sangue observaram-se rolhões globulares. A electroforese das proteínas séricas evidenciou um “pico” na região da γ -globulina atribuível à IgG-K, com redução da banda normal. Detecção da cadeia livre do tipo K na urina, própria de proteínas Bence-Jones. A radiografia do esqueleto evidenciava lesões lacunares hipotransparentes nas vértebras lombares, cintura pélvica e costelas.

Foi diagnosticado Mieloma Múltiplo.

Questões:

- Interpretar a situação;
- Explicar a síntese, degradação e renovação das proteínas corporais;
- São os valores da ureia e creatinina indicativos de algum tipo de desequilíbrio metabólico ou outras anomalias? Justifique;
- Haverá justificação bioquímica para as infecções bronco-pulmonares de repetição?

13. Bioquímica do rim, equilíbrio hidro-electrolítico, pH e equilíbrio ácido-base

Problema n° 1

Um grupo de estudantes, nascidos e vivendo ao nível do mar, foram escalar uma montanha nos Himalaias, tendo subido até a uma altitude equivalente a 400mmHg (entre 5340 a 6140m), onde permaneceram durante 8 semanas.

Todos os estudantes perderam peso (média 7Kg). Por ressonância magnética (antes e depois) verificou-se que havia diminuído a massa muscular, sendo constante a área de gordura. Foram determinados o pH e gases do sangue arterial, observando-se em repouso:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
PO_2	47 mmHg	80 – 100
PCO_2	27 mmHg	35 – 45
pH	7,53	7,35 – 7,45
HCO_3^-	20 mmol/L	24 – 28
Sat O_2	82%	94 – 100

Questões:

- Comentar as possíveis causas da variação corporal, mecanismos envolvidos e consequências metabólicas possíveis;
- Explicar e caracterizar as alterações verificadas no equilíbrio ácido-base e repercussões na oxigenação tecidual.

Problema nº 2

MO de 25 anos de idade, empregada de balcão, foi transportada inconsciente ao hospital; os familiares não referiam antecedentes nem causa aparente.

Foram obtidos os seguintes resultados laboratoriais:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
<u><i>Plasma</i></u>		
<i>Glicose</i>	38,2 mmol/L	3,6 – 3,6
<i>Ureia</i>	28,2 mmol/L	2,5 – 6,6
<u><i>Sangue arterial</i></u>		
H^+	78	35 – 46
HCO_3^-	6 mmol/L	24-28
PO_2	88,5 mmHg	80 – 100
PCO_2	24 mmHg	35-45

Questões:

- Caracterizar a situação do equilíbrio ácido-base;
- Interpretar a situação em conjunto com os restantes parâmetros, indicando possíveis causas;
- Escolher uma das causas sugeridas e sugerir um parâmetro não fornecido que seria essencial para confirmar a hipótese.

Problema nº 3

RM, de 32 anos de idade, mecânico de automóveis foi encontrado em sua casa inconsciente, sendo transportado ao serviço de urgência hospitalar.

A sua mulher referiu que o marido tinha ficado muito deprimido após um desastre recente de autocarro.

À observação, apresentava valores normais de temperatura, frequência cardíaca e pressão arterial, e evidenciava hiperventilação, não tendo sido possível diagnosticar a situação no momento. Dos exames laboratoriais realizados destacam-se os seguintes:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro:</i>		
Na^+	138 mmol/L	136 – 145
K^+	5,2 mmol/L	3,5 – 5,0
HCO_3^-	4 mmol/L	24 – 28
Ureia	7,0 mmol/L	2,9 – 8,9
Creatinina	110 μ mol/L	62 – 132
Glicose	4,5 mmol/L	3,6 – 6,1
Cálcio	1,5 mmol/L	2,2 – 2,6
Osmolalidade	326 mmol/Kg.H ₂ O	280 – 296
<i>Sangue arterial:</i>		
H^+	104 mmol/L	35 – 46
PCO_2	15 mmHg	35-45

Questões:

- Caracterizar a situação quanto ao equilíbrio ácido-base, causa e estado de compensação;
- Interpretar cada um dos resultados anormais e identificar os mecanismos bioquímicos que os originam e potenciais consequências metabólicas.

Problema nº 4

Homem com 70 anos de idade foi admitido pela urgência hospitalar por vômitos frequentes, com cerca de uma semana de duração, que não lhe permitiam alimentar-se.

Estava clinicamente desidratado, enfraquecido, tinha dor à palpação epigástrica mas sem rigidez abdominal. Referia antecedentes de muitos anos de dispepsia e dor epigástrica episódicas, que não justificaram, no seu entender, observação médica. Foi colhida uma amostra de sangue arterial, para exames laboratoriais, onde se observaram os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro</i>		
<i>Ureia</i>	<i>17,3 (mmol/L)</i>	<i>2,5 – 6,6</i>
<i>Na⁺</i>	<i>117 (mmol/L)</i>	<i>132 – 144</i>
<i>K⁺</i>	<i>2,2 (mmol/L)</i>	<i>3,3 – 4,7</i>
<i>Creatinina</i>	<i>250 (µmol/L)</i>	<i>55 – 120</i>
<i>Sangue total*</i>		
<i>H⁺</i>	<i>26 (nmol/L)</i>	<i>36 – 44</i>
<i>PCO₂</i>	<i>6,2 (kPa)</i>	<i>4,4 – 6,1</i>
<i>HCO₃⁻</i>	<i>44 (mmol/L)</i>	<i>21,0 – 27,5</i>
<i>PO₂</i>	<i>9,5 (kPa)</i>	<i>12 – 15</i>

* Para converter os valores de PO_2 e PCO_2 em mmHg, multiplique kPa pelo factor 7,5

Questões:

- Considerando a situação apresentada, justifique os valores da ureia e creatinina séricas, através dos mecanismos bioquímicos envolvidos;
- Tendo em atenção os valores de K^+ e Na^+ , que tipo de mecanismos compensadores poderão ser activados para restabelecer a normalidade, de que modo actuam e quais as consequências previsíveis sobre o equilíbrio hidro-electrolítico? Justificar;
- Caracterizar a situação quanto ao equilíbrio ácido-base e possíveis mecanismos compensadores coexistentes ou potenciais;
- Poderá nesta situação haver eliminação paradoxal de urina ácida? Justificar.

Problema nº 5

MN, 19 anos de idade, operária, é praticante de atletismo de classe mundial, com preferência para corridas 100 metros. Antes de cada corrida respira profundamente com o intuito de reter mais oxigénio nos pulmões. A sua treinadora já lhe disse em várias ocasiões de que o sangue estava suficientemente saturado com oxigénio, pelo que não beneficiava daquela hiperventilação.

Questões:

- A hiperventilação referida traz vantagens para o tipo de esforço físico referido? Justificar com os mecanismos envolvidos da função respiratória do sangue e necessidades metabólicas de oxigenação;
- É o equilíbrio ácido-base da atleta afectado pela hiperventilação antes do exercício. Justificar;
- Explicar as alterações possíveis no equilíbrio ácido-base e no metabolismo (muscular e global) após o exercício físico.

Problema nº 6

NH, 22 anos de idade, sexo masculino, desenvolve uma crise asmática súbita que justifica a ida para um serviço de urgência.

Na observação o doente evidencia-se muito agitado, dispneico, sendo imediatamente medicado com um broncodilatador (nebulização). Após 20 minutos, quando se encontrava capaz de respirar ar e estava mais calmo, foi novamente observado e colhido sangue arterial para determinação de pH e gases de sangue.

Foram observados os seguintes valores:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
H^+ (nmol/L)	44	36 – 44
PCO_2 (mmHg)	45	32 – 46
HCO_3^- (nmol/L)	27	21 – 27,5
PO_2 (mmHg)	78	90 – 100

Questões:

- Justificar as alterações verificadas, em particular, o estado de equilíbrio ácido-base e eventual risco de hipoxia corporal;
- Se houvesse acidemia, qual seria a modificação previsível na PCO_2 e no HCO_3^- ?

Problema nº 7

Homem com 40 anos de idade foi gravemente traumatizado em acidente ferroviário.

Apresentava feridas e contusões extensas, incluindo esmagamento de ambas as coxas, fractura da bacia e perda parcial do escalpe. Ao chegar ao serviço de urgência, 1 hora depois do acidente, ainda se encontrava consciente e a respirar espontaneamente. O pulso estava a 130 ppm e TA de 60-40 mmHg.

Nos exames laboratoriais realizados observou-se (soro):

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
Na^+ (mmol/L)	142	135 – 145
K^+ (mmol/L)	8,1	3,4 – 4,9
Cl^- (mmole/L)	108	95 – 105
HCO_3^- (mmol/L)	9	21 – 28
Ureia (mmol/L)	6,9	2,5 – 8,0
Creatinina (μ mol/L)	107	40 – 130
Glicose (mmol/L)	6,1	4,0- 5,5
Osmolalidade (mOsm/KgH ₂ O)	297	275 – 295

Questões:

- (a) Analisar a situação e propor justificando, uma explicação para os resultados apresentados;
 - (b) Indicar as principais consequências da hipercaliemia e medidas que possam contrariar esse efeito;
 - (c) É o cálculo do “intervalo (gap) osmolar” comparável ao valor da osmolaridade determinado? Justificar;
 - (d) Poder-se-á, pelos valores apresentados, identificar alguma alteração do equilíbrio ácido-base coexistente? Justificar;
 - (e) Identificar a resposta de adaptação metabólica ao trauma (previsível ou já evidente na presente situação), justificando mecanismos e consequências.
-

Problema nº 8

VS de 60 anos de idade, operário metalúrgico reformado, foi admitido de urgência no hospital por dor abdominal muito acentuada, não se identificando antecedentes.

No exame objectivo, o doente apresenta estado de choque, abdómen distendido e rígido, sem pulsos femorais bilaterais.

Nos exames laboratoriais realizados logo após a admissão, destacaram-se os seguintes resultados no sangue arterial periférico:

$pH = 7,05$	$(N = 7,36 - 7,44)$
$PCO_2 = 26,3 \text{ mmHg}$	$(N = 35 - 45)$
$PO_2 = 90 \text{ mmHg}$	$(N = 80 - 100)$
$[HCO_3^-] = 7 \text{ mmol/L}$	$(N = 24 - 28)$

Questões:

- (a) Caracterizar a situação quanto ao equilíbrio ácido-base;
 - (b) Indicar os mecanismos de compensação/descompensação potencialmente envolvidos.
-

Problema nº 9

NG, de 17 anos, aprendiz de mecânico, foi internado de urgência no hospital por politraumatismos após acidente de viação.

O tórax apresentava-se particularmente afectado, revelando o doente dificuldades respiratórias. Foram de imediato realizados exames laboratoriais onde se destacam os seguintes resultados (no sangue arterial):

$pH = 7,25$	($N = 7,36 - 7,44$)
$[HCO_3^-] = 29 \text{ mmol/L}$	($N = 24 - 28$)
$PCO_2 = 75,3 \text{ mmHg}$	($N = 35 - 45$)
$PO_2 = 85 \text{ mmHg}$	($N = 80 - 100$)

Questões:

- Explicar a razão de se utilizar o sangue arterial (e não o venoso) para avaliar o estado ácido-base e a capacidade de oxigenação sanguínea;
- Interpretar o estado de equilíbrio ácido-base apresentado
- Justificar a eventual intervenção de mecanismos compensadores.

Problema nº 10

TPD, 56 anos de idade, sexo masculino, trabalhador da indústria petroquímica, foi transportado, após um dia de trabalho, ao Serviço de Urgência, com quadro clínico de dispneia e taquipneia, dor pré-cordial, náuseas, vômitos e cefaleias, confusão e labilidade emocional, que evoluíram para perda da consciência.

Das análises laboratoriais destacaram-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de Referência</i>
<i><u>Gasimetria arterial</u></i>		
PO_2	98 mmHg	80-100 mmHg
$satO_2$	66%	97±2%
PCO_2	39 mmHg	35-45 mmHg
pH	7,31	7,36-7,44
HCO_3^-	18,2 mEq/L	24-28mEq/L
$COHb$ (carboxi-hemoglobina)	27%	Não fumador: 0-2,3% Fumador: 2,1-4,2%
<i><u>Outras análises séricas</u></i>		
CK total	123 U/L	25-90 U/L
LDH	557 U/mL	200-450 U/mL

A análise à urina revelou mioglobulinúria.

Foi diagnosticada intoxicação aguda por monóxido de carbono. A imediata medicação com oxigênio hiperbárico permitiu a reversão do quadro clínico.

Questões:

- Identificar a capacidade de oxigenação do sangue e estado de equilíbrio ácido-base;

- (b) Identificar as possíveis repercussões (posição e forma) na curva de dissociação da oxi-hemoglobina e na oxigenação tecidual, a partir dos valores indicados;
 - (c) Justificar se, nas condições indicadas prevalece o metabolismo anaeróbico;
 - (d) Verificar se o efeito da CO na afinidade da hemoglobina para o oxigénio é comparável ao comportamento da HbF.
 - (e) Poderá a hemoglobina ser uma fonte endógena de CO, explicando os valores observados? Justificar.
-

Problema nº 11

TC, de 70 anos de idade, reformado da construção civil, foi encontrado em casa semi-inconsciente. Os vizinhos não o viam há cerca de uma semana, parecendo estar bem então.

No hospital foi verificada grande desidratação, sendo observados os seguintes resultados no plasma:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Ureia</i>	<i>38 mmol/L</i>	<i>2,9-6,6</i>
<i>Na⁺</i>	<i>151 mmol/L</i>	<i>136-145</i>
<i>K⁺</i>	<i>4,8 mmol/L</i>	<i>3,5-5,5</i>
<i>CO₂ total</i>	<i>18 mmol/L</i>	<i>24-30</i>
<i>Glicose</i>	<i>61 mmol/L</i>	<i>3,6-6,1</i>
<i>Osmolalidade</i>	<i>417 mmol/L</i>	<i>280-290</i>

Questões:

- a) Explicar os resultados observados através de possíveis mecanismos bioquímicos envolvidos;
 - b) Identificar possíveis variações na cetogénese no presente caso;
 - c) Propor medidas correctoras das anomalias bioquímicas.
-

Problema nº 12

MLS, com cerca de 70 anos de idade, do sexo feminino, foi transportada ao hospital pelo seu filho, que a encontrou semi-inconsciente em casa. Não se referiam antecedentes patológicos conhecidos.

Foram realizados exames laboratoriais (soro) de que se obtiveram os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados obtidos</i>	<i>Valores de referência</i>
Na^+	149 mEq/L	136 – 145
K^+	4,7 mEq/L	3,5 – 5,0
$[\text{HCO}_3^-]$	18 mEq/L	24 – 28
Ureia	35 mmol/L	2,9 – 6,6
Creatinina	180 $\mu\text{mol/L}$	62 – 132
Glicose	54 mmol/L	3,6 – 6,1
Proteínas totais	90 g/L	60 – 80
Osmolalidade	370 mmol/Kg H_2O	280 – 290

Questões:

- Explicar os mecanismos bioquímicos que justificam os resultados da glicemia;
- Esclarecer se os valores indicados para a ureia e a creatinina estão relacionados com os da glicemia;
- Caracterizar e explicar a possível origem da alteração da osmolalidade;
- Identificar os possíveis mecanismos bioquímicos que expliquem as alterações electrolíticas apresentadas;
- Apresentar uma resolução sobre a natureza e evolução bioquímica da situação, com base nos resultados apresentados.

Problema nº 13

BM, de 18 anos de idade, estudante, foi hospitalizado com fractura do fêmur e ruptura do baço após desastre com motociclo. Verificou-se que havia urinado 300ml nas 24h seguintes.

Dos exames laboratoriais efectuados (no soro), obteve-se:

Ureia = 21,5mmol/L (V.R. = 2,9 – 6,6),

Potássio = 6,5mmol/L (V.R. = 3,5 – 5,5).

Questões:

- Interpretar bioquimicamente os valores apresentados.
- Propor medidas correctoras hidro-electrolíticas.

Problema nº 14

Mulher com 18 anos de idade, estudante universitária, consultou o médico de família por se sentir cansada e perder peso. Na consulta de rotina referia ainda sede frequente e estar a urinar mais vezes do que o habitual. No teste rápido à urina, o clínico verificou a existência de gli-

cosúria. Não havia mais sinais clínicos anormais. Foram marcados alguns exames complementares. No dia seguinte, porém, a doente acordou com vômitos e vertigens que a impossibilitaram de sair de casa. O clínico recomendou o internamento imediato.

Na admissão apresentava tensão arterial de 95/60 mmHg, pulso de 112 ppm, extremidades frias, respiração tipo Kussmaul e hálito de acetona. Nos exames laboratoriais ao sangue foram observados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u><i>Soro</i></u>		
<i>Na⁺ (mmol/L):</i>	<i>130</i>	<i>135 – 145</i>
<i>K⁺ (mmol/L)</i>	<i>5,8</i>	<i>3,6 – 5,0</i>
<i>HCO₃⁻ (mmol/L)</i>	<i>5,7</i>	<i>22 – 28</i>
<i>Ureia (mmol/L)</i>	<i>18</i>	<i>3,3 – 6,7</i>
<i>Creatinina (μmol/L)</i>	<i>140</i>	<i>60 – 120</i>
<i>Glicose (mmol/L)</i>	<i>32</i>	<i>2,8 – 6,0</i>
<i>Colesterol total (mmol/L)</i>	<i>6,7</i>	<i>< 5,2</i>
<i>LDL colesterol (mmol/L)</i>	<i>6,0</i>	<i>< 3,5</i>
<i>HDL colesterol (mmol/L)</i>	<i>0,9</i>	<i>> 1,2</i>
<i>Triglicéridos (mmol/L)</i>	<i>3,0</i>	<i>0,4 – 1,8</i>
<u><i>Sangue arterial</i></u>		
<i>H⁺ (nmol/dL)</i>	<i>89</i>	<i>35 – 46</i>
<i>PCO₂ (mmHg)</i>	<i>15</i>	<i>35 – 45</i>
<i>PO₂ (mmHg)</i>	<i>89</i>	<i>80 – 100</i>

Questões:

- Interpretar situação numa perspectiva bioquímica com base nos elementos fornecidos;
- Caracterizar o balanço-electrolítico da doente e explicar o seu desenvolvimento;
- Caracterizar o estado de equilíbrio ácido-base da doente e explicar o seu desenvolvimento;
- Caracterizar e explicar o desenvolvimento da alteração verificada no lipidograma;
- Explicar a origem de mecanismos que justificam o aumento dos níveis da ureia e creatinina;
- Explicar o mecanismo da glicosúria detectada.

Problema: nº 15

LM, sexo masculino, 70 anos de idade, foi transportado em coma para o hospital. Os familiares referem que o doente estava aparentemente bem até há cerca de duas semanas, quando começou a ter sede insaciável e nictúria. Teve vários episódios de diarreia. Na manhã do internamento foi encontrado inconsciente na cama. Não toma medicamentos. Sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Na observação confirma-se o estado de inconsciência profunda, com convulsões focais breves localizadas do lado direito. Pele e mucosas muito secas, globos oculares moles. Tensão arterial: 80/60mmHg, pulso: 120ppm, frequência respiratória: 12rpm. Sem odor cetónico na respiração. Sem outros sinais relevantes. Nos exames laboratoriais realizados destacam-se os seguintes:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u><i>Sangue total</i></u>		
<i>Hematócrito (%)</i>	<i>51</i>	<i>40 – 45</i>
<i>Contagem leucocitária ($\times 10^3/\mu\text{L}$)</i>	<i>20</i>	<i>5 – 10</i>
<u><i>Soro</i></u>		
<i>Ureia (mg/dL)</i>	<i>70</i>	<i>8 – 25</i>
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	<i>2,0</i>	<i>0,6 – 1,5</i>
<i>Amilase (UI/L)</i>	<i>140</i>	<i>15 – 83</i>
<i>Glicose (mg/dL)</i>	<i>950</i>	<i>70 – 110</i>
<i>Osmolalidade (mOsm/Kg H₂O)</i>	<i>400</i>	<i>280 – 296</i>
<i>Electrólitos (mEq/L)</i>		
<i>Na⁺</i>	<i>150</i>	<i>135 – 145</i>
<i>K⁺</i>	<i>4,6</i>	<i>3,5 – 5,0</i>
<i>Cl⁻</i>	<i>110</i>	<i>100 – 106</i>
<i>Cálcio (mg/L)</i>	<i>10,1</i>	<i>8,5 – 10,5</i>
<u><i>Urina II</i></u>		
<i>pH</i>	<i>6,0</i>	<i>5 -7,5</i>
<i>Glicose</i>	<i>4 +</i>	<i>negativo</i>
<i>Acetona</i>	<i>1 +</i>	<i>negativo</i>
<i>Proteínas</i>	<i>1 +</i>	<i>negativo/vestígios</i>

Restantes exames auxiliares de diagnóstico normais ou inconclusivos.

Questões:

- Interpretar a situação numa perspectiva bioquímica com base nos elementos fornecidos;
- Explicar os mecanismos metabólicos que conduziram à hiperglicemia observada;

- (c) Se a insulínia fosse determinada, estaria normal, seria inferior ou seria superior ao normal? Justificar;
 - (d) Atendendo a que a cetonemia é normal explicar a ação da insulina no metabolismo lipídico, atendendo à sua resposta em (b);
 - (e) Justificar os valores da osmolalidade, destacando os factores que mais contribuem para aquele valor;
 - (f) Explicar o equilíbrio hidrossalino na situação.
-

Problema nº 16

AM, sexo feminino, 20 anos de idade, foi admitida de urgência após acidente de viação, de que resultou esmagamento parcial do tórax.

Das análises realizadas sobressaíram os seguintes resultados no sangue arterial:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
H^+	63 nmol/L	35 – 45
HCO_3^-	29 mmol/L	21 – 28
PCO_2	10,1 kPa	4,4 – 5,6
PO_2	6,4 kPa	12 – 15

Questões:

- (a) Interpretar a situação quanto ao estado ácido-base;
 - (b) Há sinais de compensação? Justificar com os mecanismos que intervêm na situação em referência;
 - (c) Poderá a situação manter-se sem repercussão no organismo ou são de prever consequências metabólicas relevantes? Justificar com os mecanismos envolvidos.
-

Problema nº 17

Homem com 30 anos de idade foi hospitalizado com dispneia acentuada, cianose e confusão mental.

Os exames de pH e gases do sangue revelaram: pH = 7,32 (VR = 7,40); PaCO₂ = 70 mmHg (VR = 40); HCO₃⁻ = 34,9 mEq/L (VR = 24).

Questões:

- (a) Interpretar a situação quanto ao equilíbrio ácido-base;
 - (b) Justificar se a situação está compensada;
 - (c) Explique os mecanismos de intervenção renal na presente situação.
-

Problema nº 18

Determinado indivíduo tem uma afecção crónica pulmonar de que resulta diminuição da PaO_2 e aumento da $PaCO_2$.

Questões:

- Pode a situação ser acompanhada por repercussões no equilíbrio ácido-base? Justificar;
 - Pode a situação afectar a oxigenação tecidual? Justificar;
 - Explicar o possível mecanismo de compensação resultante, considerando as questões em (a) e (b).
-

Problema nº 19

Homem de 76 anos, com depressão e doença incapacitante grave foi admitido de urgência com sinais clínicos de desidratação.

No exame objectivo observou-se pele laxa, lábios e língua secos e gretados, pulso = 104/min, TA = 95-65 mmHg.

Resultados laboratoriais (plasma:)

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
Na^+ (mEq/L)	162	135 – 145
K^+ (mEq/L)	3,6	3,6 – 5,0
Cl^- (mEq/L)	132	95- 105
HCO_3^- (mEq/L)	18	22 – 30
Ureia (mmol/L)	22,5	3,3 – 6,7
Creatinina (μ mol/L)	155	60 – 120

Questões:

- Caracterizar a situação hidro-electrolítica e explicar (por mecanismos bioquímicos) o seu possível desenvolvimento;
 - Explicar os valores observados para a ureia e creatinina em circulação.
-

Problema nº 20

Homem de 58 anos de idade foi hospitalizado com história de doença pulmonar crónica obstrutiva com muitos anos de duração.

Apresentava-se cianosado, dispneico, com edema periférico marcado e policitemia.

Resultados laboratoriais:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
H^+ (nmol/L)	44	35 – 45
$PaCO_2$ (kPa)	9,3	4,4 – 5,6
PaO_2 (kPa)	4,0	12 -15
HCO_3^- (nmol/L)	40	22 – 26
P_{50} (kPa)	2,93	3,47 – 3,73

Questões:

- Caracterizar o estado do equilíbrio ácido-base;
- Explicar o significado da P_{50} e mecanismos envolvidos;
- Explicar o possível envolvimento da eritropoietina na situação, caracterização bioquímica e respectivo mecanismo de acção.

Problema nº 21

OD, 62 anos, sexo feminino, reformada, em pós-operatório de apendicopatía de emergência.

Apresenta sinais de progressiva deterioração física e falta de forças. Não apresenta febre, hemorragia ou sinais de infecção. Imediatamente antes da intervenção evidenciava funções renal e cardíaca normais. Tensão arterial = 120/80mmHg.

Nos exames laboratoriais realizados (3 dias depois da operação) destacavam-se:

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
<i>No soro:</i>		
Na^+	125 mEq/L	135 – 145
K^+	4,2 mEq/L	3,6 – 5,0
Cl^-	77 mEq/L	95 – 105
HCO_3^-	32 mEq/L	22 – 30
Ureia	21,4 mEq/L	3,3 – 6,7
Creatinina	145 μ mol/L	60 – 120
<i>Na urina:</i>		
Osmolalidade	920 mOsm/Kg H_2O	< 1400
Na^+	< 10 mEq/L	120 – 290
K^+	< 15 mEq/L	25 – 50

Questões:

- Caracterizar a situação hidro-electrolítica;
- Interpretar os valores de ureia e da creatinina em relação com a situação;
- Analisar a função renal, pelos resultados apresentados;
- Identificar possíveis mecanismos de compensação entretanto desencadeados.

Problema nº 22

Homem de 28 anos, talhante, é internado por vômitos acentuados que persistem há várias semanas.

Na admissão apresentava sinais de intensa desidratação, respiração superficial e pulso muito acelerado. Dos exames laboratoriais requeridos imediatamente, observou-se os seguintes valores:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Soro:</i>		
Na^+	148 (mEq/L)	135 – 145
K^+	2,8 (mEq/L)	3,6 – 5,0
Cl^-	83 (mEq/L)	95 – 105
HCO_3^-	41 (mEq/L)	22 – 30
<i>Ureia</i>	31 (mmol/L)	3,3 – 6,7
<i>Creatinina</i>	126 (μ mol/L)	60 – 120
<i>Urina:</i>		
<i>Osmolalidade</i>	630 mOsm/Kg/H ₂ O	< 1400
Na^+	< 20 (mEq/L)	120 – 290
K^+	< 35 (mEq/L)	25 – 50
<i>pH</i>	5	5,5 – 6,5

Questões:

- Caracterizar a situação quanto ao equilíbrio electrolítico e explicar o mecanismo das principais anomalias, considerando a história apresentada;
- Quais são os sinais de desidratação mais comuns e de que modo se adapta bioquimicamente o organismo aquela situação?
- Existe indicativo de anomalias do equilíbrio ácido-base? Justificar;
- Pelos valores de potássio apresentados haverá motivos para estar atento à função cardíaca? Justificar;
- Explicar as alterações verificadas na ureia e creatinina.

Problema nº 23

Determinado indivíduo apresenta sinais de desidratação.

Questões:

- Caracterizar o balanço hídrico da situação em relação ao volume normal dos compartimentos corporais;
- Em que compartimento (s) tem repercussões a situação;
- Quais são as causas comuns e consequências metabólicas e funcionais da situação referida;
- Identificar estímulos e mecanismos de regulação intervenientes;
- Caracterizar a resposta hormonal e os mecanismos que intervêm no desenvolvimento dessa resposta.

Problema nº 24

Mulher com 64 anos foi internada por carcinoma do cólon a requerer intervenção cirúrgica. Havia referência a perda de peso, anorexia e perda de regularidade fecal.

A doente estava um pouco pálida, tinha tensão arterial normal, e não revelava sinais de edema. Nos exames laboratoriais de rotina observou-se:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<u>Soro:</u>		
<i>Na⁺ (mmol/L)</i>	123	135 – 145
<i>K⁺ (mmol/L)</i>	3,9	3,4 – 4,9
<i>Cl⁻ (mmol/L)</i>	86	95 – 105
<i>HCO₃⁻ (mmol/L)</i>	22	21 – 28
<i>Ureia (mmol/L)</i>	6,2	2,5 – 8,0
<i>Creatinina (µmol/L)</i>	115	40 – 130
<i>Osmolalidade (mOsm/Kg/H₂O)</i>	243	275 – 295
<u>Urina:</u>		
<i>Osmolalidade (mOsm/Kg/H₂O)</i>	178	50 – 1250
<u>Sangue total</u>		
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	10,8	12 – 14
<i>Hematócrito (g/dL)</i>	33	37 – 45
<i>Contagem eritrocitária (milhões/L)</i>	4,2	4 – 5
<i>Siderémia (µmol/L)</i>	8	14 – 30
<i>Transferrina total (µmol/L)</i>	46	23 – 45
<i>% Saturação da transferrina (%)</i>	15	30 – 50
<i>Ferritina (µg/L)</i>	10	15 – 300

Questões:

- Interpretar a situação numa perspectiva bioquímica;
- Caracterizar a distribuição e identifique os dois principais factores que influenciam as trocas de água e de electrólitos entre os compartimentos corporais, destacando as principais diferenças e as semelhanças relativas;
- Explicar a regulação do equilíbrio hídrico em condições normais e o que poderá ter sucedido na presente situação;
- Explicar a regulação do equilíbrio de sódio e cloreto em condições normais e a anomalia da presente situação;
- Justificar através de mecanismos bioquímicos específicos (síntese e regulação), as anomalias hematológicas apresentadas pelo doente e qual a relação com hipoxia tecidual, na origem do sistema apresentado.

Problema nº 25

Num determinado indivíduo com diabetes mellitus insulino dependente, observaram-se os seguintes valores laboratoriais (no soro):

$Na^+ = 141$ mmol/L; $K^+ = 4,5$ mmol/L; $HCO_3^- = 22$ mmol/l; $Cl^- = 102$ mmol/L; ureia = 5,1 mmol/L; glicose = 7 mmol/L.

Questões:

- Calcular o valor da osmolaridade sérica;
 - Interpretar a situação
 - Indicar os mecanismos de compensação intervenientes.
-

Problema nº 26

ZP, 68 anos de idade, medicada há mais de vinte anos com digoxina por sofrer de insuficiência cardíaca, foi à consulta do seu médico com queixas de mal-estar e náuseas.

A doente apresentava bradicardia e sinais de desidratação, pelo que lhe foram requisitadas algumas análises:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Ureia</i>	<i>17,8 mmol/L</i>	<i>2,5 – 8,0</i>
<i>Creatinina</i>	<i>150 µmol/L</i>	<i>40 – 130</i>
<i>Na^+</i>	<i>131 mEq/L</i>	<i>135 – 145</i>
<i>K^+</i>	<i>3,0 mEq/L</i>	<i>3,5 – 5,0</i>
<i>Cl^-</i>	<i>86 mEq/L</i>	<i>95 – 105</i>
<i>HCO_3^-</i>	<i>19 mEq/L</i>	<i>24 – 48</i>

A concentração de digoxina, determinada após a ingestão matinal de 0,125 mg do medicamento, foi igual a 3,1 mmol/L (nível terapêutico adequado = 0,7 – 2,5)

Questões:

- Os valores obtidos confirmam a desidratação aparente? Justificar;
 - Interpretar o balanço iónico observado;
 - Poderá concluir que a doente evidenciava sinais de acidose metabólica? Justificar.
-

Problema nº 27

AB, 25 anos de idade, sexo feminino, queixa-se desde há cerca de 2 meses de sede excessiva e poliúria (também com nictúria), sendo a urina muito clara. Desde então, bebe vários litros de água por dia. Não sofria antes

de qualquer doença nem havia antecedentes patológicos pessoais de familiares relevantes.

Na observação, o doente apresenta pele e mucosas secas, ligeira taquicardia, pressão arterial normal, sem alterações visuais ou retinianas; restante exame físico e mental normal.

No exame laboratorial ao sangue destaca-se aumento da osmolalidade sérica (320 mOsm/L; VR: 270-301), hipernatremia (152 mEq/L; VR: 136-145); e glicemia normal. O exame na urina evidenciava valores baixos de densidade (< 1,006) e osmolalidade (< 200 mOsm/L).

Questões:

- Interpretar a presente situação;
 - Justificar as alterações da osmolalidade sérica e urinária em relação com o mecanismo hormonal regulador do equilíbrio hidrossalino;
 - Poderá a situação resultar de uma anormalidade renal? Justificar.
-

Problema nº 28

OR, 38 anos de idade, sexo masculino, apresenta-se no serviço de urgência por ter ingerido nessa manhã cerca de 100 comprimidos de “Aspirina”.

Na observação, o doente estava muito ansioso, em hiperventilação e queixava-se de ouvir “campainhas”. Pupilas de dimensões normais e ausência de outras anomalias aparentes. Após lhe ter sido feita lavagem gástrica foi-lhe colhido sangue para análise, de que se obtiveram os seguintes resultados:

<i>Parâmetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referência</i>
<i>Ureia</i>	<i>8,5 mmol/L</i>	<i>2,9 – 8,9</i>
<i>Creatinina</i>	<i>115 µmol/L</i>	<i>62 – 132</i>
<i>Na⁺</i>	<i>142 mEq/L</i>	<i>135 – 145</i>
<i>K⁺</i>	<i>3,8 mEq/L</i>	<i>3,5 – 5,0</i>
<i>Cl⁻</i>	<i>103 mEq/L</i>	<i>95 – 105</i>
<i>pH</i>	<i>7,31</i>	<i>7,36 – 7,44</i>
<i>PaCO₂</i>	<i>28 mmHg</i>	<i>35 – 45</i>
<i>PaO₂</i>	<i>90 mmHg</i>	<i>85 – 105</i>
<i>HCO₃⁻</i>	<i>21 mmol/L</i>	<i>22 – 26</i>
<i>Salicilato</i>	<i>4,2 mmol/L</i>	<i>–</i>

Questões:

- Interpretar a situação;
 - Há alterações da função renal e ou do equilíbrio hidro-electrolítico?
 - Classificar o estado ácido-base do doente.
-

II – Perguntas complementares

1 – Nutrição

- Determinado indivíduo tem carência selectiva das vitaminas B₅ (ácido pantoténico), B₆ (piridoxina, piridoxamina) e biotina. Identificar uma consequência metabólica importante referente à carência de cada uma das vitaminas, e mecanismos específicos em que cada uma intervém.
- Explicar (a) o processo geral de digestão e absorção de proteínas, referindo ainda (b) locais onde decorre, (c) mecanismos enzimáticos, (d) produtos resultantes e destinos no organismo, (e) sistemas de transporte intervenientes.
- Sobre as proteínas alimentares, (a) indicar e justificar as necessidades diárias das proteínas alimentares no indivíduo saudável e (b) explicar, através de mecanismos bioquímicos, quando e porquê tem de ser reduzida a quantidade de proteínas alimentares em determinadas situações.
- Explicar a afirmação seguinte, justificando detalhadamente os processos, as vias e os sistemas reguladores intervenientes: (a) *o sedentarismo e os hábitos alimentares são dois dos factores mais influentes no desenvolvimento da obesidade*; (b) *existem parâmetros antropométricos (a identificar na resposta) que possibilitam a identificação dos indivíduos obesos ou que têm tendência para o serem*; (c) *a caracterização da obesidade requer que sejam analisados alguns parâmetros (a identificar na resposta) metabólicos (designadamente glicídicos e lipídicos) e endócrinos, que se encontram com frequência anormais*.
- Justifique a seguinte afirmação pelos mecanismos bioquímicos envolvidos, dando destaque a possíveis consequências dos desequilíbrios dietéticos criados: *“Os glícidos são substâncias indispensáveis na dieta, apesar de não haver glícidos essenciais e da sua função energética ser substituível pelos lípidos”*.
- Justificar a seguinte afirmação, explicando detalhadamente a sequência metabólicas envolvidas nas transformações:
“(a) O etanol não tem valor nutritivo, embora seja uma importante fonte energética, (b) quando é ingerido em excesso tende a originar acidose metabólica e produção excessiva de ácido úrico; (c) no alcoolismo é frequente existirem deficiências nutricionais importantes”.
- O que são e como actuam as cobalaminas e derivados?
- Discutir bioquimicamente a obesidade, fazendo referência também à leptina.

- Justifique a seguinte afirmação pelos mecanismos bioquímicos envolvidos: “*A deficiência em ácido fólico origina anemia, leucopenia e trombocitopenia*”.
- Indicar e justificar as deficiências nutricionais previsíveis em doentes alcoólicos crónicos.
- Explicar a necessidade de hidratos de carbono na dieta, apesar de não existirem hidratos de carbono essenciais e das funções energéticas dos hidratos poderem ser substituídas pelos lípidos que têm, além disso, muito maior valor energético.
- Estabelecer (a) a correspondência entre os números e letras: A) anemia microcítica; B) anemia megaloblástica; (c) dermatite; (D) síndrome neurológica; 1) vitamina B1; 2) vitamina B3; 3) vitamina B6; 4) vitamina B 12; 5) ácido fólico. (b) Justificar os mecanismos de acção daquelas vitaminas em duas das situações que relacionou, à sua escolha.
- Descrever uma das muitas actividades do ácido ascórbico.
- Na falta de ingestão de Vit C existe um stress oxidativo. Porquê?
- A Vit E é importante na estabilidade das membranas. Porquê?
- Referir a importância do zinco e as principais consequências do seu défice na alimentação.
- Considerar uma vitamina hidrossolúvel à sua escolha, indicando o respectivo destino e utilidade metabólica desde que é absorvida na dieta.
- Caracterizar quimicamente o mecanismo de acção da vitamina D, num dos seus principais locais de acção.
- Considerar que determinado indivíduo tem deficiência selectiva das vitaminas B1 e B2. Indicar as vias metabólicas potencialmente afectadas e consequências possíveis justificando.
- Por que é que a carência alimentar de cobre conduz à instabilidade do colagénio e défice da síntese de elastina?
- Explicar (pelos mecanismos e locais de acção) as consequências metabólicas potenciais de uma deficiência em vit B2.
- Justificar o mecanismo de acção da vitamina D na calcémia.
- Porque é que o ácido retinoico não corrige todas as alterações devidas à carência de retinol?
- O que é, como é absorvido e para que serve o ácido fólico da dieta?
- Indicar as fontes alimentares e três principais funções do ião sódio no organismo humano.
- Diferenciar nutriente e nutriente essencial.
- São as reacções redox dependentes do aproveitamento da niacina da dieta? Justificar
- Que consequências metabólicas são de prever quando há excesso de glícos alimentares?
- O que é e como actua a vit K no organismo humano e que consequências são de esperar em estados de deficiência? Justificar.

- O que se entende e como calcula o balanço de azoto?
 - Quais são os mecanismos, formas activas e principais funções biológicas da vitamina A.
 - O que é e como actua a vit A no organismo humano?
 - O que é o ácido fólico, que tipo de formas moleculares são identificáveis em circulação e em depósito, e de que modo actua nos tecidos periféricos?
 - É o ácido fólico necessário à acção celular da vitamina B 12? Justificar.
 - Explicar a seguinte afirmação: “*As vitaminas E e C intervêm na manutenção da estabilidade das biomembranas*”.
 - Indicar 3 tipos de utilidade metabólica para os lípidos presentes na dieta
 - Explicar (pelo mecanismo e locais de acção) as consequências metabólicas potenciais de uma deficiência em vit B1.
 - Descrever as principais acções metabólicas do ácido fólico.
 - Determinado indivíduo tem deficiência selectiva das vitaminas B1 e B2. Indicar as vias metabólicas potencialmente afectadas e consequências possíveis, justificando.
 - Justificar a seguinte afirmação. “(a) Não existe deficiência de vitamina K no adulto, (b) a vitamina K é necessária para a síntese e para a intervenção eficaz dos factores de coagulação, (c) a regeneração da forma activa da vit K nos hepatocitos envolve um ciclo de transformação, d) se houver bloqueio neste ciclo, sobrevêm hemorragias dificilmente controláveis”.
 - Descrever o aproveitamento das proteínas da dieta, desde que são ingeridas até a sua utilização pelo fígado.
 - Através de um exemplo à escolha, explicar a função e utilização metabólica dos ácidos e sais biliares
-

2. Digestão/absorção alimentar

- Tendo em conta os principais depósitos lipídicos no organismo, pode a sua constituição ser influenciada pelo teor da dieta absorvida? Caracterizar a resposta.
- Explicar a digestão glicídica no intestino.
- Explicar (a) o mecanismo de regulação da absorção intestinal do ferro e (b) mecanismo da sua captação e depósito intracelular.
- Explicar o mecanismo geral das secreções (de enzimas e electrólitos) pelas células luminais do tubo digestivo.
- Explicar o mecanismo de secreção e absorção da NaCl no intestino delgado.
- Explicar a absorção intestinal do cálcio e o mecanismo de acção local dos factores moduladores.
- Explicar a utilidade e mecanismo de acção dos sais biliares no processo da digestão e absorção lipídica.

- Explicar a utilidade do pH ácido para o processo da digestão no estômago.
- Indicar quais são e como actuam os mecanismos que permitem a absorção de aminoácidos pelo epitélio intestinal.
- Explicar os mecanismos de absorção do ferro nas diversas formas em que está presente nos alimentos.
- Explicar os mecanismos de digestão e absorção das hexoses da dieta.
- Que consequências metabólicas são de prever quando há excesso de proteínas na dieta?
- Tendo em conta os principais depósitos lipídicos no organismo, pode a sua constituição ser influenciada pelo teor da dieta absorvida? Caracterizar a resposta.
- Exemplificar e explicar a intervenção de um secretagogo numa célula exócrina pancreática.
- Identificar três hormonas gastrointestinais com intervenção na digestão e na absorção dos nutrientes, referindo especificamente: localização, mecanismos de acção e resultados produzidos.
- Explicar o processo digestivo e a absorção intestinal dos hidratos de carbono
- Em que consiste a “intolerância ao leite”?
- Explicar (a) a absorção do ferro, (b) as consequências do défice de ferro e (c) por que é esta situação mais frequente na mulher durante a vida fértil.
- Explicar os mecanismos de digestão e absorção dos lípidos, no tubo digestivo.
- Explicar (a) o ciclo enterohepático dos sais biliares e (b) as consequências previsíveis da perturbação deste ciclo.
- Explicar o mecanismo de acção que possibilita a eficácia da hidrolase enzimática e absorção intestinal da molécula de triacilglicerol.
- É a glicemia influente na absorção intestinal dos glicídios da dieta? Justificar.
- Explicar o processo da secreção gástrica do ácido clorídrico e o da secreção intestinal de bicarbonato de acordo com os sistemas de permutadores dos enterocitos
- Justificar a seguinte afirmação através das substâncias (substrato, produto) e mecanismos envolvidos. “*A obstrução do fluxo da secreção exócrina pancreática para o intestino origina mal-absorção e carências nutricionais graves*”.
- Comparar os mecanismos de transporte activo que possibilitam a absorção intestinal da glicose e dos aminoácidos.
- O que são, onde se formam, e para que servem os ácidos biliares?
- Explicar o mecanismo de digestão, absorção e aproveitamento hepático dos ácidos gordos.
- Qual é o destino metabólico e de que modo se processa a transformação de nucleoproteínas ingeridas na dieta?

- Explicar a utilidade bioquímica do ião cloreto através de um exemplo que tenha estudado
- Explicar (a) o mecanismo geral de formação de uma proteína de secreção digestiva, à sua escolha e (b) a regulação da respectiva secreção sob estímulo de um secretagogo.
- Explicar o mecanismo de secreção das enzimas e electrólitos digestivos, durante o período prandial.
- Na ausência dos sais biliares, que consequências são de esperar na digestão e absorção dos principais lípidos da dieta?
- Exemplificar e explicar a secreção dos electrólitos no intestino delgado.
- Quais são e como funcionam os sistemas de transporte que intervêm na absorção intestinal dos principais nutrientes?
- Explicar a glutaminólise intestinal e justificar a sua importância relativa.
- Explicar a seguinte afirmação: “*A absorção de proteínas ou polipéptidos não digeridos pode causar reacções alérgicas*”. Na resposta (a) descrever o mecanismo normal de digestão e absorção das proteínas alimentares e (b) origem e desenvolvimento de reacções alérgicas.
- Explicar o mecanismo de digestão, absorção e aproveitamento hepático dos ácidos gordos.
- Explicar a origem, composição e utilização metabólica dos *quilomicra*.
- Exemplificar e explicar o transporte transcelular a paracelular a nível do intestino.
- Através de exemplos específicos, indicar os principais tipos de sistemas (p.ex., canais, permutadores) de transporte no tubo digestivo e locais em que actuam, diferenciando também a actuação na face luminal e contraluminal.
- Indicar quais são as principais enzimas digestivas (da cavidade oral ao intestino grosso), local onde actuam e produtos resultantes para absorção.
- (a) Explicar o que é absorção e a digestão dos glícidos, (b) como decorrem os respectivos processos. Justifique com mecanismos enzimáticos para cada um dos intervenientes.
- (a) Explicar o que é a absorção e a digestão das proteínas, (b) como decorrem os respectivos processos, e (c) justificar os mecanismos enzimáticos para cada um dos intervenientes.
- (a) Indicar parâmetros laboratoriais do estado de nutrição, (b) explicar em que consistem e (c) justificar a sua importância.
- Explicar o sistema de ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependente da membrana celular em relação com o processo de absorção dos alimentos, justificando a sua importância.
- Explicar os mecanismos de absorção do ferro nas diversas formas em que está presente nos alimentos.
- Explicar a absorção intestinal do cálcio e o mecanismo de acção local dos factores moduladores

- Quais são e como funcionam os sistemas de transporte que intervêm na absorção intestinal dos principais nutrientes?
- Indicar os gastos energéticos diários de um indivíduo adulto saudável, bem como a digestão e absorção (quais e como) dos nutrientes utilizados.
- Explicar (a) o processo geral de digestão e absorção de proteínas, referindo (b) locais onde decorre, (c) mecanismos enzimáticos, (d) produtos resultantes e destinos no organismo, (e) sistemas de transporte intervenientes.
- Sobre as proteínas alimentares, indicar e justificar as necessidades diárias das proteínas alimentares no indivíduo saudável e (b) explicar através de mecanismos bioquímicos quando e porquê tem de ser reduzida a quantidade de proteínas alimentares em determinadas situações.

3. Glicídios e derivados – estrutura e metabolismo

- Justificar as seguintes afirmações, através: (a) dos mecanismos bioquímicos, (b) factores de regulação e (c) respectivos locais de acção envolvidos no processo:
 - *“A insulina tem efeito hipoglicémico”*
 - *“A resposta insulínica à ingestão oral de glicose é quantitativamente superior à que sucede a uma administração endovenosa daquele monossacárido”*.
- Descrever o aproveitamento metabólico potencial de um aminoácido glicogénico à sua escolha.
- Caracterizar as principais classes de glicoproteínas, indique as suas funções principais (em geral) e, através de um exemplo, explique o respectivo mecanismo de acção.
- O que são, como são sintetizados e que tipo de funções (indique 3) exercem os proteoglicanos.
- Explicar a constituição, mecanismo de síntese e funções exercidas por uma glicoproteína da membrana plasmática, à escolha.
- Como são caracterizados e quais são os glicosaminoglicanos mais abundantes no organismo humano e que tipo de funções que exercem?
- Diferenciar com exemplos, estrutural e funcionalmente, as seguintes substâncias: aminoaçúcares, glicoproteínas, glicolípidos, proteoglicanos e glicosaminoglicanos.
- Caracterizar (a) os mecanismos de síntese da N-glicosilação e da O-glicosilação e (b) indique um potencial produto resultante de cada processo.
- O que é estruturalmente, de que modo é sintetizado, e que funções principais desempenha o ácido hialurónico (hialuronato)?
- Considere uma opção metabólica para a UDP-glicose, à sua escolha: explique as transformações possíveis e respectiva utilidade potencial.

- Explicar a síntese e a importância metabólica do ácido glicurónico.
- O que é, como se forma e que utilidade metabólica tem o glicuronato?
- Considerar a piruvato-cinase e a piruvato-carboxilase hepáticas. Explicar o respectivo estado de actividade em hipoglicemia, através das reacções que ambas catalisam.
- Caracterizar estrutural e funcionalmente os principais transportadores celulares da glicose (GLUT).
- Explicar a regulação recíproca (alostérica e covalente) da glicogénese e glicogenólise hepatocitárias, em jejum e em situações de stress agudo.
- Como justifica que a gliconeogénese não tenha existência relevante no tecido muscular?
- É a frutose um substrato metabólico útil para o homem? Justificar através da via de utilização.
- Explicar a seguinte afirmação: *“A glicose pode ser sintetizada a partir de ácidos gordos de cadeia ímpar”*.
- Comentar a seguinte afirmação: *“A via de oxidação do glicuronato não parece ser essencial para o metabolismo dos glicídios pelo homem, mas pode tornar-se importante no tecido adiposo, ao aumentar os metabolitos da via das fosfopentoses”*.
- Explicar (a) o mecanismo de formação do sorbitol, (b) tecidos onde ocorre preferencialmente, (c) situações em que tende a acumular-se nas células e (d) consequências da sua acumulação tecidual.
- Caracterizar (a) estruturalmente as glicoproteínas, (b) explicar o mecanismo de formação das diferentes classes e (c) explicar as funções de uma determinada glicoproteína à sua escolha.
- Explicar o mecanismo de renovação dos principais reservatórios corporais de glicogénio, a partir dos nutrientes absorvidos no tecido digestivo.
- Explicar a deficiência dos mecanismos de (a) glicosilação enzimática e (b) não-enzimática das proteínas (c) tipo de proteínas onde ocorre a glicosilação, (d) produtos derivados e (e) eventuais consequências.
- Explicar o mecanismo e as consequências da acção das catecolaminas no aproveitamento metabólico do piruvato nas células musculares.
- Explicar o mecanismo e as consequências do aumento de ATP intracelular no aproveitamento metabólico do piruvato pelos hepatocitos.
- Caracterizar estrutural e funcionalmente os principais transportadores celulares da glicose (GLUT).
- Comentar a seguinte afirmação: *“A via de oxidação do glicuronato não parece ser essencial para o metabolismo dos glicídios pelo homem, mas pode tornar-se importante no tecido adiposo, ao aumentar os metabolitos da via das fosfopentoses.”*
- Como são caracterizados e quais são os glicosaminoglicanos mais abundantes no organismo humano e que tipos de funções exercem?
- Explicar, através dos mecanismos bioquímicos adequados (localização, receptor, transdução e vias) a seguinte afirmação: *“Alguns tecidos captam*

a glicose independentemente da acção da insulina o que, em condições de hiperglicemia mantida, pode conduzir a efeitos lesivos graves na integridade e função desses tecidos”.

- Explicar o mecanismo de acção e a influência exercida pela insulina no metabolismo do glicogénio.
- Explicar a seguinte afirmação. *“A epinefrina inibe a glicólise hepática mas estimula a glicólise muscular”.*
- O que são e como são sintetizadas as glicoproteínas membranares?
- Explicar a seguinte afirmação, com os mecanismos próprios: *“O aumento da relação glicagina/insulina (na circulação sanguínea) aumenta a capacidade para a gliconeogénese e diminui a capacidade glicolítica do fígado”.*
- Explicar a seguinte afirmação: *“A glicagina inibe a glicólise hepática”.*
- Comentar a seguinte afirmação: *“A glicose é metabolizada de modo diferente em várias células”.*
- Explicar a seguinte afirmação: *“Alguns dos produtos da lipólise induzida por estimulação hormonal contribuem para a gliconeogénese”.*
- O que é estruturalmente, de que modo é sintetizado, e que funções principais desempenha o ácido hialurónico (hialuronato)?
- Explicar o estado de actividade da piruvato-cinase e da piruvato-carboxilase hepáticas em hipoglicemia, através das reacções que ambas catalisam.
- Supondo que uma dada substância inibe a enzima ciclo-oxigenase, que repercussões metabólicas poderiam daí suceder? Justificar através das reacções envolvidas.
- Que consequências metabólicas são de prever nos indivíduos que ingerem (ou recebem por via endovenosa) frutose em excesso? Justificar com os mecanismos apropriados.
- Explicar pormenorizadamente o mecanismo de regulação (alostérica e covalente) da glicólise e da gliconeogénese nos hepatocitos, modulado pela frutose 2,6-bisfosfato.
- Indicar (a) 4 destinos metabólicos potenciais para a glicose-6-fosfato, com indicação dos produtos finais respectivos e b) mecanismo regulador de uma dessas vias, à escolha.
- Justificar a seguinte afirmação: *“O transporte da glicose através dos diversos tipos de membranas celulares é mediado por seis principais tipos de transportadores, uns insulino-dependentes e outros não insulino-dependentes”*, indicando (a) os tipos de transportadores referidos (b) mecanismo de acção de um transportador dependente da insulina, à escolha, e (c) mecanismo de acção de um transportador não dependente da insulina.
- Explicar a seguinte afirmação pelos mecanismos bioquímicos específicos: *“A administração de frutose em excesso induz o aumento da síntese lipídica (ácidos gordos, triacilglicerol e colesterol) e do ácido úrico, além de se transformar rapidamente em glicose”.*

- Identifica um tecido em que a glicose seja o principal nutriente, e explicar o seu aproveitamento metabólico local.

4. Lípidos e derivados – estrutura e metabolismo

- Explicar a seguinte afirmação pelos mecanismos bioquímicos específicos: *“A administração de frutose em excesso induz o aumento da síntese lipídica (ácidos gordos, triacilglicerol e colesterol) e do ácido úrico, além de se transformar rapidamente em glicose”*.
- Explicar a seguinte afirmação: *“O défice no sistema redutor intracelular diminui a viabilidade celular e aumenta a possibilidade de lesões estruturais; são vários os componentes desse sistema, interdependentes entre si e condicionados pela boa manutenção funcional das vias oxidativas”*.
- Caracterizar (as) as lipoproteínas de via endógena e (b) o ciclo do HDL e sua importância para o metabolismo lipídico.
- Tendo em conta os principais depósitos lipídicos no organismo, pode a sua constituição ser influenciada pelo teor da dieta absorvida? Caracterizar a resposta.
- Comparar sob o ponto de vista bioquímico as duas principais classes de lípidos em circulação, explicando detalhadamente as suas origens (exógenas e endógenas), formas de transporte, remoção da circulação e utilização metabólica.
- Explicar a seguinte afirmação: *“A lipogénese depende da dieta e de factores hormonais”*.
- Justificar (com os respectivos mecanismos) a seguinte afirmação: *“Quando a quantidade de colesterol da dieta é insuficiente, é estimulada a sua síntese no fígado e intestino, para satisfação das necessidades corporais”*.
- Considerar que, em determinado momento interprandial, existem 1,0 mmoles/L de concentração de ácidos gordos não esterificados (NEFA) em circulação no plasma.
- Explicar detalhadamente (a) a origem potencial do NEFA, (b) o mecanismo bioquímico (via e efectores) que provocam a sua mobilização, (c) formas de transporte, (d) remoção e regulação do aproveitamento metabólico (especificando vias e efectores) pelo tecido muscular e fígado.
- Explicar o mecanismo de síntese e utilização pelo organismo das lipoproteínas endógenas.
- Explicar os mecanismos e importância da esterificação do colesterol.
- Caracterizar a estrutura, síntese, fontes metabólicas e transformação em circulação das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL).
- Considerar um eicosanóide à sua escolha e explicar o respectivo mecanismo de formação e principais funções conhecidas.
- Explicar a via exógena do metabolismo das lipoproteínas e sua interacção com o controlo da colesterolemia.

- Explicar a via endógena do metabolismo das lipoproteínas, destacando:
 - a) Local de síntese e tipos de lipoproteínas sintetizadas;
 - b) Mecanismo de acção da lipoproteína-lipase;
 - c) Mecanismo de regulação da colesterolemia no fígado e nos tecidos extra-hepáticos;
 - d) Transporte de colesterol entre o fígado e os tecidos periféricos, e transporte reverso do colesterol.
- Identificar as classes de lípidos complexos derivados da ceramida, explicar os mecanismos gerais de formação, respectivas localizações e funções celulares mais importantes.
- Considerar que determinado indivíduo tem deficiência em lipoproteína-lipase, e explicar: (a)acção daquela enzima, (b) localização preferencial em que actua, (c) modulação hormonal e (d) consequências da deficiência no lipidograma e utilização metabólica dos lípidos
- O que são, onde e como são formados e de que modo actuam os leucotrienos?
- Explicar a seguinte afirmação, através de mecanismos envolvidos: *“A síntese do palmitato é estimulada por dietas desprovidas de lípidos e inibida por dietas hiperlipídicas”*.
- Exemplificar duas enzimas essenciais no transporte dos lípidos em circulação e explicar o respectivo mecanismo de acção, em relação com o metabolismo dos lípidos no tecido adiposo e fígado.
- Explicar a seguinte afirmação: *“O défice em desidrogenase da glicose 6-fosfato pode interferir com a síntese dos lípidos e com a estabilidade da membrana eritrocitária”*.
- Explicar a seguinte afirmação: *“A biossíntese lipídica é afectada pela inibição da fase oxidativa da via das fosfopentoses”*.
- O que são as VLDL (lipoproteínas de muito baixo peso molecular), onde se formam e de que modo decorre o aproveitamento metabólico?
- Podem os ácidos gordos livres e os corpos cetónicos poupar a utilização de glicose, a nível do músculo-esquelético e miocárdio? Justificar.
- Justificar (a) a formação e (b) a importância metabólica do acetoacetato e do β -hidroxibutirato em situações de jejum prolongado.
- Comentar a seguinte afirmação *“A formação de ácidos gordos livres aumenta em situações de emergência corporal, dependendo da influência de vários estímulos hormonais”*.
- Explicar a utilidade potencial, condições preferenciais de utilização, e mecanismos de transformação do β -hidroxibutirato.
- Explicar a seguinte afirmação: *“A lipogénese depende da dieta e de factores hormonais”*.
- Explicar as causas e complicações potenciais da hiperacetogénese.
- O que são, como se formam e qual pode ser a utilidade bioquímica dos corpos cetónicos?

- Explicar o mecanismo de formação excessiva de corpos cetónicos e principais consequências metabólicas.
- Explicar a seguinte afirmação, através de mecanismos envolvidos: “*A síntese do palmitato é estimulada por dietas desprovidas de lípidos e inibida por dietas hiperlipídicas*”.
- Justificar (com os respectivos mecanismos) a seguinte afirmação: “*Quando a quantidade de colesterol da dieta é insuficiente, é estimulada a sua síntese no fígado e intestino, para satisfação das necessidades corporais*”.
- Justificar (pelos respectivos mecanismos) de que modo o citrato, assim como a insulina, estimulam rapidamente a lipogénese.
- Exemplificar um ácido biliar e explicar a sua origem e importância.
- Explicar a seguinte afirmação, através de mecanismos envolvidos: “*A síntese do palmitato é estimulada por dietas desprovidas de lípidos e inibida por dietas hiperlipídicas*”.
- Exemplificar duas enzimas essenciais no transporte dos lípidos em circulação e explicar o respectivo mecanismo de acção em relação com o metabolismo dos lípidos no tecido adiposo e fígado.
- Explicar a via exógena do metabolismo das lipoproteínas e sua interacção com o controlo da colesterolemia.
- Explicar a seguinte afirmação: “*O défice em desidrogenase da glicose 6-fosfato pode limitar a síntese dos ácidos gordos*”.

5. Proteínas e derivados – estrutura e metabolismo

- Justificar a seguinte afirmação, com os mecanismos envolvidos: “*As proteínas fornecem os aminoácidos específicos e o azoto requerido para a síntese dos compostos azotados principais*”.
- Explicar os mecanismos de catabolismo proteico e da síntese da ureia.
- Em que condições, como é formada, e que utilidade metabólica ou consequências origina a hiperamoniénia?
- Identificar duas opções de conversão metabólica da ornitina, explique os respectivos mecanismos e condições em que se verificam preferencialmente.
- Considerar uma situação de proteólise muscular. Caracterize a situação e refira o destino, transporte e utilização desses constituintes proteicos, e repercussões principais no organismo.
- Descrever os tipos principais de utilização metabólica da tirosina, indicando as sequências gerais de transformação.
- O que é serotonina, como se forma, que funções exerce e de que modo é catabolisada e eliminada pelo organismo humano?
- Caracterizar a composição estrutural do glutatião, e, através de um exemplo metabólico, justifique a sua importância bioquímica.

- Identificar três dos produtos de degradação das catecolaminas, eliminados pela urina, e explique o respectivo mecanismo de formação.
- Descrever as principais opções metabólicas da arginina.
- Explicar o aproveitamento metabólico da fenilalanina e consequências potenciais do seu bloqueio.
- Explicar a seguinte afirmação: “*A fenilalanina e a tirosina são aminoácidos simultaneamente glicogénicos e cetogénicos*”.
- Descrever as principais opções metabólicas da homocisteína e explique a sua relação com o ácido fólico.
- Justificar a seguinte afirmação pelos mecanismos bioquímicos envolvidos: “*A deficiência persistente em ácido fólico e/ou vitamina B12 é causa de anemia megaloblástica*”.
- Explicar, pelos mecanismos envolvidos, a seguinte afirmação: “*A estimulação da actividade do simpático provoca a libertação de catecolaminas e subseqüentes efeitos metabólicos*”.
- Explicar a eventual relação entre o estado redox intracelular com os mecanismos de síntese e renovação do glutatião reduzido.
- Justificar a seguinte afirmação, com os mecanismos bioquímicos essenciais: “*A intoxicação pelo chumbo causa o bloqueio da síntese do heme e, portanto, o da hemoglobina*”.
- O que é e como actua bioquimicamente o heme?
- Descreva o aproveitamento metabólico potencial de um aminoácido glicogénico à sua escolha.
- Descrever o aproveitamento metabólico potencial de um aminoácido glicogénico, à escolha.
- Descrever (a) o ciclo da S-adenosilmetionina e (b) indicar as consequências metabólicas da carência de folato naquele ciclo, através da (s) reacção (ões) envolvida (s).
- Caracterizar e explicar a origem de uma situação de hiperamoniemia e as consequências metabólicas potenciais.
- O que é a tirosina e em que actividades bioquímicas pode participar? Pormenorizar uma dessas vias de transformação e respectiva (s) utilidade (s).
- Através de um exemplo à escolha, justificar a importância e mecanismos de participação metabólica da metionina.
- Supondo que determinado indivíduo apresenta deficiência acentuada na actividade da homocisteína metil-transferase: (a) descrever as etapas metabólicas em que aquela enzima actua. (b) explicar as consequências metabólicas imediatas resultantes daquela deficiência.
- Justificar a seguinte afirmação, com os mecanismos envolvidos: “*As proteínas fornecem os aminoácidos específicos e o azoto requerido para a síntese dos compostos azotados principais*”.

- Descrever as principais opções metabólicas da homocisteína e explicar a sua relação com o ácido fólico
- Justificar a seguinte afirmação, através de etapas e mecanismos envolvidos: “*O succinil-CoA é um dos produtos finais do catabolismo da metionina. Em duas das últimas etapas de conversão, uma requer a presença da coenzima B₁₂ e a outra requer biotina*”.
- Justificar a afirmação “*A arginina e a prolina poderão interconverter – se quando metabolicamente necessário*”, considerando na explicação o seguinte: (a) origens potenciais daqueles aminoácidos; (b) as principais opções metabólicas de ambos, e (c) principais etapas catabólicas e produtos resultantes.
- Identificar duas opções de conversão metabólica da ornitina, explicando os respectivos mecanismos e condições em que se verificam preferencialmente.
- Numa criança de 3 anos de idade foi detectada deficiência congénita de fenilalanina hidroxilase; (a) explicar a via metabólica que está alterada naquela situação, com destaque para a etapa catalisada e produtos finais, (b) explicar de que modo é utilizado, naquelas circunstâncias, o substrato da reacção não catalisada que tende a acumular-se, e (c) que outras consequências poderão resultar daquela deficiência (considerando as vias de conversão alternativa de outros metabolitos a jusante da enzima deficiente)?
- Explicar a alteração do mecanismo de conversão normal da fenilalanina de que resulta a fenilcetonúria, (b) os produtos resultantes que permitem o seu diagnóstico e (c) as possibilidades de correcção dietética.
- Em que condições, como é formada, e que utilidade metabólica ou consequências origina a hiperamoniemia?
- O que são, como são sintetizadas e quais são as funções celulares principais das poliaminas?
- Explicar a proveniência e as possibilidades de aproveitamento metabólico dos aminoácidos pelos hepatócitos.
- Analisar o mecanismo geral de degradação das proteínas (extra e intracelulares), focando os mecanismos e locais onde ocorre.
- Explicar uma reacção de metilação e indicar a respectiva utilidade metabólica.
- Indicar as principais transformações potenciais no catabolismo da metionina, e a utilidade metabólica dos produtos daí gerados.
- Justificar a importância da transformação do glutamato nas reacções catabólicas dos aminoácidos.
- Descrever a biossíntese geral de uma das hemoproteínas conhecidas e explicar as funções que desempenha.
- É verdadeira ou falsa a seguinte afirmação? (justificar através dos mecanismos de reacção envolvidos): “*A S-adenosilmetionina é um composto de enxofre que actua como o principal dador biológico do grupo metilo em*

reações catalisadas por metiltransferases, após o que pode ser regenerada à metionina”.

- Justificar a seguinte afirmação: “*Os aminoácidos ramificados são preferencialmente utilizados pelo músculo como fonte energética*”. Na resposta (a) caracterizar estruturalmente os aminoácidos ramificados, (b) o percurso que seguem desde a captação intestinal até ao músculo (c) as transformações metabólicas (sequência e enzimas) que se verificam no músculo para o objectivo indicado e (d) os produtos finais libertados para a circulação e respectiva utilidade.
- Explicar a participação da ubiquitina na renovação das proteínas celulares.
- Descrever a formação e utilização metabólica da creatina e derivados.
- Descrever a sequência bioquímica da formação das catecolaminas.
- É o amoníaco (NH_3) um produto metabolicamente útil ou prejudicial ao organismo? Justificar.

6. Purinas, pirimidinas e derivados – estrutura e metabolismo

- Identificar e comparar as vias alternativas da síntese dos nucleótidos pirimídicos, salientando os principais intermediários e vantagens decorrentes.
- Indicar (a) as vias de formação e de excreção do urato e (b) mecanismo de aumento da concentração e depósitos no organismo.
- A xantina – oxidase, pela sua actividade, é uma das origens do stress oxidativo: a) caracterizar a actividade daquela enzima e (b) descrever a (s) etapa (s) onde actua e consequências que poderão resultar da sua inibição.
- Explicar o controlo da biossíntese de *novο* das purinas e que importância tem para os principais produtos finais e derivados.
- Justificar a seguinte afirmação, explicando detalhadamente a sequência metabólicas envolvidas nas transformações: “*O etanol quando é ingerido em excesso tende a originar produção excessiva de ácido úrico*”.
- Explicar através de um exemplo, a utilidade metabólica das pirimidinas e mecanismo geral da sua síntese.
- Explicar (a) a importância de mononucleótidos no mecanismo de síntese das glicoproteínas, através de mecanismos de síntese e (b) dê um exemplo de uma glicoproteína e explique o respectivo mecanismo de acção.
- Considerar que em determinado indivíduo foi detectada uma anomalia hereditária da sintetase da fosforibosilpirofosfato (PRPP), de que resulta um valor de V_{max} muito elevado. Caracterizar as consequências dessa anomalia na regulação da via metabólica e produto (s) originado (s).
- Descrever o catabolismo das purinas e explicar a sua relação com as formas activas de oxigénio.
- Identificar e comparar as vias alternativas da síntese dos nucleótidos pirimídicos, salientando os principais intermediários e vantagens decorrentes.

- Explicar a reacção catalisada pela enzima hipoxantina-guanina fosfato ribosiltransferase e as repercussões bioquímicas potenciais quando existe em quantidade nula ou muita reduzida.
- O que é e como decorre a via da recuperação dos nucleótidos pirimidínicos?
- Exemplificar a reacção e vias em que o 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP) é metabolicamente necessário.
- Explicar a seguinte afirmação: *“Uma deficiência hereditária a nível da orotato fosforribosiltransferase interfere negativamente na divisão celular; a administração dos produtos finais da via melhora o crescimento corporal e também diminui a excreção urinária de orotato”*.
- Identificar as vias alternativas da síntese dos nucleótidos pirimidínicos, salientando os principais intermediários e vantagens decorrentes.
- O que é e como se desenvolve a síntese “de novo” dos nucleótidos púricos?
- Explicar a regulação da síntese dos nucleótidos púricos.
- Descrever as reacções que intervêm no catabolismo das purinas e interrelação desta via metabólica com as formas activas de oxigénio.
- Pode uma deficiência do ciclo da ureia ter repercussões no metabolismo das pirimidinas? Justificar.
- É o sistema dos nucleótidos dependente da via das fosfopentoses? Justificar.
- Através de um exemplo concreto, explicar o que é e para que serve a fosforribosilacção das purinas.
- É a seguinte afirmação verdadeira ou falsa? (justificar através dos mecanismos envolvidos): *“A hiperuricémia pode resultar de um erro do metabolismo”*.
- Considerar que determinado indivíduo apresenta deficiência da ornitina carbamoil -transferase (transcarbamilase): Sobre o assunto responder (máximo de 4 páginas) sobre: (a) localização da enzima na respectiva sequência metabólica, (b) reacção que catalisa, com todos os seus componentes, (c) consequências bioquímicas potenciais dessa deficiência., e (d) considerando a ornitina, indicar outros potenciais destinos metabólicos.
- Indicar (a) as vias de formação e de excreção de urato e (b) mecanismo de aumento da concentração e depósitos no organismo.

7. Adaptação e desregulação metabólicas

- Explicar a adaptação metabólica que se segue a um pequeno-almoço abundante em glicidos, com referência particular:
 - a) Órgãos e tecidos principais.
 - b) Vias enzimáticas
 - c) Mecanismos de controlo alostérico e hormonal
 - d) Resultados finais

- Explicar a variação do glicogénio, da glicose, dos ácidos gordos, dos corpos cetónicos e das principais hormonas influentes naqueles parâmetros nas primeiras 48 horas de jejum.
- Explicar o mecanismo de acção da insulina na adaptação metabólica pós-prandial.
- Caracterizar e explicar a “glutaminólise” que sobrevém ao jejum prolongado.
- Explicar a importância dos corpos cetónicos na homeostase do organismo em situações de jejum prolongado.
- Indique (a) a formação e (b) a importância metabólica do acetoacetato e do β -hidroxibutirato em situações de jejum prolongado.
- Descrever a importância do eixo hormonal insulina/glicagina na regulação do metabolismo em jejum.
- Justificar a seguinte afirmação: “*O jejum diminui a lipogénese*”.
- Indicar as origens e os principais destinos metabólicos do acetil-CoA e o significado bioquímico e funcional dessas vias.
- Explicar o mecanismo de acção da glicagina em situação de hipoglicémia, e efeitos metabólicos daí resultantes.
- Descrever as principais opções metabólicas da glicose nos hepatócitos, em período pós-prandial.
- Explicar o mecanismo de controlo alostérico e covalente da glicemia em período pós-prandial.
- Explicar a seguinte afirmação: “*O monóxido de carbono (CO) é um produto natural do organismo mas também um poderoso inibidor da respiração celular*”.
- Justificar a seguinte afirmação: “*O envelhecimento celular decorre com diminuição da capacidade antioxidante*”
- Quais são, como são sintetizadas e que tipo de consequências celulares originam as principais formas activas do oxigénio?
- Comente a seguinte afirmação “A formação de ácidos gordos livres aumenta em situações de emergência corporal, dependendo da influência de vários estímulos hormonais”.
- Explique a variação do glicogénio, da glicose, dos ácidos gordos, dos corpos cetónicos e das principais hormonas influentes naqueles parâmetros nas primeiras 48 horas de jejum.
- Justifique a seguinte afirmação: “*Nos indivíduos em que há hiperglicemia pode haver aumento sustentado da glicagina em circulação*”.
- Justifique a seguinte afirmação: “*Nos indivíduos em que há aumento sustentado da glicagina em circulação, há hiperglicemia*”.
- Descreva a importância do eixo hormonal insulina/glicagina na regulação do metabolismo em jejum.
- Explique a regulação recíproca (alostérica e covalente) da glicogénese e glicogénólise hepatocitárias, em jejum e em situações de stress agudo.

- Podem os ácidos gordos livres e os corpos cetónicos poupar a utilização de glicose, a nível do músculo-esquelético e miocárdio? Justifique.
- Comente a seguinte afirmação: *“A via de oxidação do glicuronato não parece ser essencial para o metabolismo dos glicídios pelo homem, mas pode tornar-se importante no tecido adiposo, ao aumentar os metabolitos da via das fosfopentoses”*.
- Explicar (a) a sequência e fases de a adaptação metabólica do organismo a uma situação pós-prandial, (b) a absorção de cada tipo de nutrientes e (c) a utilização da frutose pelos eritrocitos, neurónios e hepatocitos.
- Explicar (a) a sequência e fases de adaptação metabólica do organismo a uma situação de jejum, desde o 2º dia até cerca de três semanas depois e (b) a adaptação renal às modificações de pH no sangue, no jejum de três semanas.
- É a seguinte afirmação verdadeira ou falsa? (justificar através dos mecanismos envolvidos): *“As alterações metabólicas de cetoacidose diabética, hiperglicemia e hiperosmolaridade podem ser graus diferentes de uma mesma situação”*.
- Quais são e como se justificam as duas principais prioridades metabólicas no jejum?
- Em situação de carência de glicose, (a) explicar os tecidos mais afectados e (b) a natureza das substâncias e mecanismos que compensam aquela carência.
- Descrever as principais opções metabólicas da glicose nos hepatocitos, em período pós-prandial.
- Caracterizar os gastos energéticos diários de um indivíduo adulto saudável.
- Explicar a seguinte afirmação, através de mecanismos envolvidos: *“A síntese do palmitato é estimulada por dietas desprovidas de lípidos e inibida por dietas hiperlipídicas”*.
- Explicar a adaptação metabólica em jejum e no período pós-prandial, fazendo referência às principais hormonas reguladoras e vias metabólicas envolvidas.
- Explicar os principais mecanismos de adaptação metabólica que, em jejum, tendem a poupar as proteínas musculares.
- Explicar o mecanismo de acção da insulina na adaptação metabólica pós-prandial.
- Caracterizar as entidades referidas e explicar através de mecanismos bioquímicos próprios, a seguinte afirmação: *“A concentração de lipoproteínas de origem exógena e endógena aumenta na circulação sanguínea em período pós-prandial, desaparecendo mais rapidamente as de origem exógena de que as endógenas. Em situação de deficiente produção de insulina diminui a remoção das lipoproteínas do sangue e é induzida hiperlipidemia”*.

- Justificar e comparar metabolicamente as principais reservas energéticas corporais.
- Referir a importância da formação de radicais livres de O_2 para defesa do organismo.
- Explicar (a) origem, (b) formação e mecanismos de transporte do colesterol endógeno entre os principais tecidos humanos e (c) os mecanismos de regulação intervenientes.
- Quais são e de que modo são satisfeitas as prioridades metabólicas no jejum.
- Como é que o estado alimentar determina a concentração de algumas hormonas em circulação?
- Explicar o mecanismo de controlo (alostérico e covalente) da glicemia em período pós-prandial.
- Explicar o mecanismo de absorção e o aproveitamento pós-prandial dos aminoácidos pelos diversos órgãos, após uma refeição abundante em proteínas.
- Como se justifica que a síntese dos ácidos gordos seja inibida no jejum?
- Explicar (a) o que é stress oxidativo e referir duas das suas causas principais; (b) Que mecanismos possuem as células para se defenderem do stress oxidativo?
- Explique o mecanismo de acção da insulina na adaptação metabólica pós-prandial.
- Podem os ácidos gordos livres e os corpos cetónicos poupar a utilização de glicose, a nível do músculo-esquelético e do miocárdio? Justificar.
- Identificar e explicar os principais sistemas protectores da agressão oxidativa dos diversos constituintes celulares.
- Quais são, como são sintetizadas e que tipo de consequências celulares originam as principais formas activas do oxigénio?
- Justificar a seguinte afirmação: “*O ferro potencia o efeito dos radicais livres*”.
- Explicar a regulação recíproca (alostérica e covalente) da glicogénese e glicogenólise hepatocitárias, em jejum e em situações de stress agudo.
- Explicar a seguinte afirmação através de mecanismos envolvidos na formação, degradação e activação: “*As formas activas do oxigénio estão na origem de disfunções celulares que tendem a progredir para lesões irreversíveis, envelhecimento ou degenerescência generalizada*”.
- Considere que, em determinado momento interprandial, existem 1,0 mmol/L de concentração de ácidos gordos não esterificados (NEFA) em circulação no plasma. Explicar (a) a origem potencial do NEFA, (b) o mecanismo bioquímico (via e efectores) que provocam a sua mobilização, (c) formas de transporte e (d) remoção e regulação do aproveitamento metabólico (especificando vias e efectores) pelo tecido muscular e fígado.

- Explicar a variação do glicogénio, da glicose dos ácidos gordos, dos corpos cetónicos e das principais hormonas influentes naqueles parâmetros, nas primeiras 48 horas de jejum.
- Explicar a seguinte afirmação, incluindo os mecanismos, e efeitos bioquímicos fundamentais: *“Em jejum a insulinemia e inversamente proporcional à concentração dos ácidos gordos livres em circulação”*.
- Justificar por mecanismos bioquímicos a seguinte afirmação: *“O monóxido de azoto (NO) pelas consequências induzidas nas células em que actuam é considerado uma “arma de dois gumes”*.
- Explicar o mecanismo de acção da glicagina em situação de hipoglicemia, e efeitos metabólicos daí resultantes.
- Justificar com mecanismos bioquímicos, locais de acção e factores de regulação as seguintes afirmações:
 - (a) *“No indivíduo normal a normoglicemia é relativamente conservada nas primeiras 24 horas de jejum (estando o indivíduo em repouso e/ou actividade ligeira)”*;
 - (b) *“Nesse período e condições, a resposta metabólica depende da acção hormonal”*;
 - (c) *“O tempo de manutenção da normoglicemia em jejum é drasticamente reduzido pelo exercício muscular activo”*.
- Explicar a adaptação metabólica que se segue a um pequeno-almoço abundante em glúcidos, referindo (a) órgãos e tecidos principais, (b) vias enzimáticas, (c) mecanismos de controlo alostérico e hormonal, (d) resultados finais.
- Explicar a causa, o mecanismo e o efeito do aumento do cálcio livre intracelular numa situação à sua escolha.
- Que mecanismos possui a célula para se defender dum stress oxidativo?
- Através de um exemplo à sua escolha, explicar as causas potenciais, o mecanismo de acção e efeitos induzidos por um aumento de Ca^{2+} no citosol.
- Justificar a seguinte afirmação: *“O jejum diminui a lipogénese”*.
- Explicar (a) composição e síntese do glutatião e (b) a importância desta substância nos mecanismos da oxi-redução celular (no glóbulo vermelho e no hepatócito).
- Justificar a seguinte afirmação através dos compostos intervenientes: *“O stress oxidativo resulta de substâncias pro-oxidantes e pode ser diminuído por anti-oxidantes”*.
- Porque é que a mitocôndria e o eritrócito são muito susceptíveis ao stress oxidativo?
- O que são e como actuam as peroxidases?
- O que é e como actua a catalase?

8. Bioquímica do sistema endócrino

- Justificar a seguinte afirmação com os mecanismos respectivos: *“Uma das características principais da tiroideia é a capacidade, única, de concentrar o iodo proveniente da circulação, integrando-o na síntese das hormonas T_3 e T_4 ; havendo falta de iodo ou estando aquelas transformações alteradas, diminui a produção de hormonas tiroideias e a glândula aumenta de volume”*.
- Justificar a seguinte afirmação *“A homeostasia do cálcio é regulada por diversas hormonas”*.
- Considerar que num indivíduo com determinada sintomatologia a concentração de cortisol (sanguíneo e urinário) registava um aumento significativo relativamente ao valor de concentração normal:
 - (a) Apresentar hipóteses bioquímicas que justifiquem aqueles resultados;
 - (b) Descrever o local e o mecanismo de formação daquela substância.
- Explicar a repercussão de uma situação de hipercalcemia na síntese e secreção da principal hormona reguladora da homeostasia do cálcio.
- O que é e como se forma a amilina? Explicar a sua intervenção no músculo e no fígado.
- Relativamente aos glicocorticoides, explicar:
 - a) A forma de transporte em circulação, mecanismo de acção nas células-alvo e principais efeitos metabólicos.
 - b) As possíveis repercussões da concentração circulante hormonal no eixo hipotálamo-hipofisário.
 - c) Os órgãos-alvo da paratormona e mecanismo de acção local.
- Explicar o mecanismo de acção e os principais efeitos metabólicos da tiroxina.
- Descrever o mecanismo de acção e os principais efeitos metabólicos do cortisol.
- Descrever a regulação hormonal do metabolismo fosfocálcico.
- Explicar a resposta do organismo a uma situação de hipercalcemia e hipofosfatemia.
- Justificar a seguinte afirmação, através dos respectivos mecanismos de acção: *“A TSH, assim como as restantes hormonas glicoproteicas produzidas pela hipófise, actuam nas células-alvo através de mecanismos moleculares semelhantes”*.
- Explicar a regulação da calcemia e fosfatemia.
- Explicar a causa, o mecanismo e o efeito do aumento do cálcio livre intracelular numa situação à sua escolha.
- Explicar a seguinte afirmação: *“A diminuição da concentração de dopamina induz alterações no ciclo ovário através da prolactina”*.
- Caracterizar a transdução membranar através da cascata de fosfoinosítois e principais consequências metabólicas.

- Justificar a seguinte afirmação: “*Os efeitos da somatotrofina (GH) são, em grande parte, antagonizados pela insulina e sinérgicos com os do cortisol; a administração oral de uma sobrecarga de glicose suprime rapidamente a secreção de GH*”.
- Explicar os mecanismos de acção das gonadotrofinas hipofisárias e a regulação da sua síntese.
- Explicar a actuação de uma hormona, à sua escolha, que actue através da cascata de fosfoinositois.
- Caracterizar uma hormona que actue através de receptores tirosina-cinases de membrana. Explique o respectivo mecanismo de acção, e principais repercussões metabólicas.
- Explique os efeitos das hormonas do ovário no útero e vagina nas diversas fases da vida pré-menstrual, fértil e menopausa.
- Explicar os mecanismos bioquímicos que modulam a secreção (indução, antecorolhos- e retrocorolhos) das hormonas da hipófise anterior.
- Explicar com dois exemplos distintos o mecanismo de acção das hormonas que actuam através de receptores extracelulares e intracelulares.
- Explicar (a) o transporte das hormonas tiroideias T3 e T4 em circulação e (b) (pelos respectivos mecanismos de acção) as consequências de uma alteração da concentração das respectivas proteínas de transporte.
- Explicar o mecanismo da secreção da insulina pelas respectivas células endócrinas.
- Em que condições é secretada e de que modo actua a vasopressina?
- Através do exemplo de uma hormona que actue através dos receptores nucleares, explicar a especificidade e mecanismo de acção (hormona-receptor-transdução) e (b) as repercussões (efeitos característicos) que origina no órgão alvo.
- Através de um exemplo, descrever e explicar o (s) mecanismo (s) de acção das hormonas que actuam através de receptores da tirosina-cinase.
- Explicar com dois exemplos distintos (a) o mecanismo de acção das hormonas que actuam através de receptores de tirosina-cinase e (b) as consequências dessa acção e respectiva sequência da intervenção.
- A epinefrina actua no hepatocito após fixação a dois tipos de receptores (α e β adrenérgicos); explicar o mecanismo de acção e consequências de ambos os tipos de interacção.
- Justificar a seguinte frase “*A insulina e uma hormona com acção predominantemente anabólica*”.
- Discutir bioquimicamente a obesidade, fazendo referência também à leptina.
- Explicar (a) o mecanismo de uma reacção de hidroxilação da esteroidogénese da suprarrenal e (b) justificar a importância bioquímica e funcional daquela reacção.

- O que é, de que modo é formado, e quais são os principais efeitos periféricos do calcitriol.
- Estabelecer a distinção entre receptores ionotrópicos e receptores metabotrópicos.
- Considerando os efeitos biológicos da prolactina explique os seguintes paradoxos aparentes: a) Por que é que a hiperprolactinemia não se acompanha de galactorreia no homem? b) Por que é que a hiperprolactinemia que ocorre normalmente durante a gravidez não provoca aleitamento antes do parto? c) Por que é que o hipotiroidismo primário pode acompanhar-se de hiperprolactinemia? d) Por que é que a hiperprolactinemia pode ser causa de disfunção erétil no homem?
- Explicar a biossíntese dos glicocorticoides respectivo mecanismo de controlo e acções metabólicas principais.
- Explicar (a) o mecanismo de regulação da secreção da aldosterona e (b) os efeitos próprios da hormona a nível renal.
- Explicar a biossíntese da aldosterona, mencionando (a) localização da síntese, (b) molécula indutora, interacção com receptor e transdução do sinal intracelular, (c) sequência de formação, e (d) células-alvo e efeitos periféricos da hormona.
- Justificar a seguinte afirmação, através das substâncias referidas e dos respectivos mecanismos de acção: *“A glicagina é uma hormona hiperglicemiante, cuja acção é controlada pela insulina e pela somatostatina pancreáticas”*.
- Diferenciar os efeitos metabólicos da hormona do crescimento da insulina, da glicagina e das catecolaminas.
- Explicar os efeitos da tiroxina produzida em excesso nos depósitos lipídicos, e mecanismo como actua.
- Referir a importância e mecanismo de acção do eixo hipotálamo-hipófise na síntese e libertação das hormonas tiroideias.
- O aumento exagerado de síntese e libertação de cortisol é prejudicial para organismo. Porquê?
- Referir a importância da vasopressina e diga como é regulada a sua libertação.
- Como é que o estado alimentar determina a concentração de algumas hormonas em circulação?
- Quais são os órgãos alvo, os receptores celulares envolvidos e os principais efeitos metabólicos das catecolaminas? Justificar a resposta com os mecanismos de acção necessários.
- Indicar os órgãos-alvo da paratormona, e mecanismo e acção local.
- Descrever as etapas metabólicas da utilização do iodeto na síntese das hormonas tiroideias.
- Explicar os mecanismos de adaptação hormonal à hipocalcemia.
- Qual é o mais importante mecanismo de regulação da síntese e libertação de aldosterona?

- Quais são os principais mecanismos e consequências metabólicas que resultam da activação da proteína G.
- Quais são e como actuam bioquimicamente as hormonas reguladoras da osteogénese.
- Indicar (a) cinco tipos de intervenções metabólicas do cálcio (ionizado) e (b) explicar os mecanismos de um desses tipos, à sua escolha.
- Explicar os principais factores indutores da modulação óssea e respectivo mecanismo de intervenção.
- Indicar (a) a constituição do osso considerando-o uma estrutura dinâmica (b) explicar em que consiste o seu ciclo de remodelação e (c) indicar os factores hormonais de que depende essa remodelação e como actuam.
- Explicar a regulação da síntese, metabolismo e reacções da paratormona.
- Através de um exemplo de receptor membranar, caracterizá-lo (a) quanto à: estrutura, (b) ligando que fixa, (c) mecanismo que desencadeia e (d) acção que produz.
- Através de exemplos específicos (a) indicar semelhanças e diferenças, (b) os mecanismos de acção e (c) os efeitos metabólicos de duas hormonas, uma actuando através do aumento do AMP cíclico e a outra através da via do fosfoinositois.
- Descrever em sequência as alterações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual da mulher, e diferenças que se verificam durante a gravidez:
- Indicar e explicar os mecanismos hormonais que regulam a homeostasia da volémia.
- Quais são, como actuam e qual é a importância relativa das formas de transporte das hormonas tiroideias.
- Explicar a actuação de uma hormona, à sua escolha, que actue através da cascata de fosfoinositois.
- Justificar a seguinte afirmação com os mecanismos respectivos: *“Uma das características principais da tiroideia é a capacidade, única, de concentrar o iodo proveniente da circulação; integrando-o na síntese das hormonas T_3 e T_4 ; havendo falta de iodo ou estando aquelas transformações alteradas, diminui a produção de hormonas tiroideias e a glândula aumenta de volume”*.
- Explicar o mecanismo de acção da vasopressina a nível do rim.
- Justificar a seguinte afirmação, com os respectivos mecanismos: *“A retenção do sódio é um dos efeitos da aldosterona em situações de hipovolémia”*.
- Comentar a seguinte afirmação dando especial referência aos mecanismos, local de acção e sistema regulador: *“Alguns casos de pseudohemafroditismo feminino resultam de enzimopatias da suprarrenal”*.
- Explicar a seguinte afirmação: *“A diminuição da concentração de dopamina induz alterações no ciclo ovárico através da prolactina”*.
- Explicar, através de mecanismos específicos (localização, receptores, transdução, vias) e efeitos periféricos, a seguinte afirmação: *“A produção*

hormonal da tiroideia pode ser primária ou induzida através do eixo hipotálamo-hipófise. Um valor normal da tirotrófina exclui virtualmente qualquer disfunção tiroideia primária. O efeito periférico é semelhante, seja a produção tiroideia dependente do estímulo primário ou secundário. A produção das hormonas tiroideia é, em condições normais, regulada com grande precisão”.

- Explicar, através de mecanismos específicos (localização, receptor, transdução, vias) e efeitos periféricos, a seguinte afirmação: *“Os glicocorticoides exercem efeitos generalizados no metabolismo glicídico, lipídico e proteico. Esses efeitos estão normalmente sujeitos a regulação precisa mas podem aumentar ou diminuir em condições normais, na dependência ou independentemente dos estímulos sobre o eixo hipotálamo-hipofisário. O stress pode ser um factor estimulador”.*
- Explicar, através de mecanismos específicos a regulação do ciclo menstrual e ao mecanismo da seguinte afirmação: *“A infertilidade feminina em mulheres com menstruação normal pode ser atribuída a alterações da produção da progesterona durante o respectivo período de acção no ciclo”.*
- Explicar (a) a localização dos centros integradores da função endócrina, (b) indicar a organização geral do sistema endócrino e respectivo mecanismo regulador (com destaque para os sensores, efectores, causas de controlo) e (c) justificar o interesse em determinar os níveis hormonais em horário definido e em conjunto com outras hormonas.
- Caracterizar a hormona adrenocorticotífica quanto a: (a) estrutura (b) mecanismo de formação e ritmo de secreção, (c) efeitos bioquímicos que induz e respectivos mecanismos, (d) possível regulação pelo hipotálamo e córtex e (e) sinais de caracterização metabólica de potencial deficiência hormonal.
- Explicar a adaptação hormonal na puberdade e compare com o sucedido na menopausa.
- Justificar, através de factores determinantes, os mecanismos bioquímicos envolvidos, as seguintes afirmações: (a) *“O osso é uma estrutura dinâmica em contínua formação e remodelação, em que intervêm diversos sinais hormonais, enzimas, factores de crescimento, além da matriz e substâncias minerais”.* (b) *“Além das funções de suporte e depósito iónico, o osso participa na regulação do equilíbrio ácido-base”.*
- Explicar os mecanismos (bioquímicos) de acção do eixo renina-angiotensina-aldosterona em hipovolémia.
- Explicar os mecanismos de cooperação feto-placentária na produção de estrogénios.
- Explicar, pelos mecanismos envolvidos, a seguinte afirmação: *“A estimulação da actividade do simpático provoca a libertação de catecolaminas e subsequentes efeitos metabólicos”*

- Justificar a seguinte afirmação, através dos respectivos mecanismos de acção: *“A TSH, assim como as restantes hormonas glicoproteicas produzidas pela hipófise, actuam nas células-alvo através de mecanismos moleculares semelhantes”*.
- Justificar a seguinte afirmação: *“Os efeitos da somatotrofina (GH) são, em grande parte antagonizados pela insulina e sinérgicos com os do cortisol; a administração oral de uma sobrecarga de glicose suprime rapidamente a secreção de GH”*.
- Caracterizar a transdução membranar através da cascata de fosfoinosítois e principais consequências metabólicas.
- Justificar a seguinte afirmação: *“O osso é um tecido dinâmico e também um importante reservatório de cálcio”*.
- Caracterizar uma situação de hipovolémia e explicar os mecanismos bioquímicos que possibilitam a sua correcção.
- Explicar a repercussão de uma situação de hipercalcémia na síntese e secreção da principal hormona reguladora da homeostasia do cálcio.
- Considerar que indivíduo com determinada sintomatologia a concentração de cortisol (sanguíneo e urinário) registava um aumento significativo relativamente ao valor de concentração normal; (a) apresentar hipóteses bioquímicas que justifiquem aqueles resultados. (b) descrever o local e mecanismo de formação daquela substância.
- Explicar a seguinte afirmação *“A vitamina D actua como pro-hormona esteroide”*.
- Descrever a importância do eixo hormonal insulina/glicagina na regulação do metabolismo em jejum.
- Explica o mecanismo de acção e efeitos (metabólicos e funcionais) das gonadotrofinas hipofisárias.
- Explicar a resposta do organismo a uma situação de hipocalcemia e hipofosfatemia.
- Explicar a importância e mecanismos de acção do calciferol no organismo humano.
- Indicar os órgãos-alvo da paratormona e mecanismo de acção local.
- Explicar o mecanismo (a) de síntese, (b) secreção, (c) acção celular da insulina em tecidos insulino-dependentes e não-insulino dependentes.
- Caracterizar e explicar (a) os mecanismos e (b) as consequências principais da deficiência em insulina no organismo humano.
- Identificar e explicar o mecanismo de acção das hormonas reguladoras do metabolismo do cálcio.
- Considerar que nas análises de rotina de determinado indivíduo se observa hipocalcemia. Através dos mecanismos conhecidos (a) indicar as possíveis causas para aquela observação, (b) tipo de resposta hormonal de compensação a prever e (c) formas de transporte e de depósito mais importantes do cálcio no organismo.
- Pode a ossificação ser influenciada por anomalias de pH? Justifique.

9. Bioquímica do sistema nervoso e órgãos dos sentidos

- Justificar, através dos respectivos mecanismos, a seguinte afirmação: *“O glutamato e o aspartato induzem efeitos excitatórios no cérebro”*.
- Considere que o número de receptores periféricos para o glutamato está drasticamente diminuído no tecido efector. Explicar as consequências dessa anomalia (a) na transmissão nervosa, (b) nos mecanismos de síntese e (c) na degradação dos neurotransmissores.
- Identificar os principais sistemas bioquímicos de neurotransmissão central.
- Descrever sumariamente o circuito neural e os mediadores bioquímicos que mantêm o estado de consciência vigil.
- Descrever sumariamente o modelo cibernético das motivações e explicar a intervenção do sistema dopaminérgico/ mesocorticolímbico.
- Descrever sumariamente o circuito neural das emoções e indique os sistemas bioquímicos de neurotransmissores implicados nas diferentes valências das emoções.
- Descrever sumariamente o mecanismo neural e os mediadores bioquímicos do processo da memória explícita ou declarativa.
- Num indivíduo com hábitos alcoólicos moderados a utilização terapêutica das benzodiazepinas pode induzir graves alterações psicomotoras, como o prolongamento anormal, do tempo de reacção e a descoordenação motora (ataxia), além da amnésia anterógrada e depressão grave do estado de consciência. Depois de analisar o mecanismo de acção dos fármacos referidos, explicar em termos bioquímicos o mecanismo dessas interações.
- Justificar a causa e os mecanismos bioquímicos da seguinte afirmação *“A ausência de dopamina ou a sua não utilização a nível de receptores próprios pode afectar o comportamento muscular, em parte resultado do domínio relativo de outro neurotransmissor”*.
- Explicar (a) o mecanismo de transdução visual e (b) a que nível decorrerá a ausência da capacidade de visualizar ou de diferenciar as diversas cores do espectro luminoso.
- Através dos mecanismos bioquímicos envolvidos, justificar a seguinte afirmação: *“A audição depende da rapidez de detecção de estímulos mecânicos e da sua transdução”*.
- Explicar os mecanismos de produção, secreção e acção da acetilcolina a nível da função neuromuscular.
- Justificar a seguinte afirmação através dos mecanismos bioquímicos envolvidos: *“Os inibidores das colinesterases melhoram as consequências motoras da Miastenia gravis”*.
- Explicar o mecanismo bioquímico da sensibilização e transdução do sinal desencadeado pelas substâncias aromáticas (odores) no epitélio olfactivo.
- Explicar (a) o mecanismo de activação da rodopsina pela luz e (b) a sua importância para o mecanismo da visão.

- Explicar a influência previsível no estado de consciência dos seguintes sistemas de neurotransmissão: (a) sistema gabaérgico (b) sistema glutamérgico, (c) sistema colinérgico, (d) sistema noradrenérgico, (e) sistema serotoninérgico e (f) sistema dopaminérgico.
- Explicar o mecanismo da transdução sonora no sistema auditivo.
- Explicar o mecanismo bioquímico da fotorecepção.
- Explicar a importância da rodopsina nos mecanismos bioquímicos da visão.
- Explicar o mecanismo bioquímico da sensibilização e transdução do sinal desencadeado pelas substâncias aromáticas (odores) no epitélio olfativo.
- Selecionar dois sistemas bioquímicos de neurotransmissão central e referir, em relação a cada um deles, o seguinte: (a) neurotransmissor; (b) tipos de receptores, (c) distribuição no sistema nervoso central e (d) consequências dessa actividade.
- Justificar a seguinte afirmação e vias de transformação: “O cérebro consome cerca de 10% mais glicose do que o necessário para regenerar ATP, convertendo o excesso em lactato; esta particularidade pode constituir uma vantagem metabólica em jejum (a par com os corpos cetónicos) ou específica de alguns tecidos”.
- O que são endorfinas e qual a sua função?
- Explicar, através dos mecanismos bioquímicos envolvidos, a relação entre o elevado consumo de glicose e de oxigénio pelo tecido nervoso e o potencial de equilíbrio eléctrico transmembranar, em repouso e durante a transmissão (e propagação) do impulso nervoso.
- Explicar (a) a síntese, armazenamento e descarga sináptica da acetilcolina (b) tipo e mecanismo de indução da actividade neurotransmissora que medeia e (c) mecanismo de interrupção da sua neurotransmissão.
- Considerar que o número de receptores periféricos para o glutamato está drasticamente diminuído no tecido efector. Explicar as consequências dessa anomalia (a) na transmissão nervosa e (b) nos mecanismos de síntese e (c) de degradação dos neurotransmissores.
- Justificar as características metabólicas do sistema nervoso central no contexto da especialização tecidual.
- Descrever o tipo de nutrientes preferenciais e respectivo mecanismo de aproveitamento metabólico nas células nervosas.
- Explicar (a) o mecanismo de activação da rodopsina pela luz e (b) a sua importância para o mecanismo da visão.
- A despolarização transmembranar dos neurónios “glutamérgicos” origina a descarga de glutamato no botão pré-sináptico. Explicar as consequências bioquímicas induzidas nas células neuronais adjacentes por níveis cronicamente aumentados daquele neurotransmissor.

10. Bioquímica do músculo e do exercício físico

- Considere uma situação de proteólise muscular. Caracterize a situação e referir o destino, transporte e utilização desses constituintes proteicos, e repercussões principais no organismo.
- Caracterizar e distinguir bioquimicamente o exercício físico de curta duração do exercício físico de longa duração.
- Caracterizar a adaptação metabólica ao exercício físico de longa duração.
- Explicar os mecanismos de acção metabólica das catecolaminas no músculo.
- Explicar os principais mecanismos de participação metabólica das catecolaminas na actividade muscular e exercício físico.
- Explicar os mecanismos bioquímicos da contracção e relaxamento do músculo-esquelético.
- Explicar os diversos mecanismos que possibilitam a adaptação metabólica ao exercício físico de resistência.
- Explicar a proveniência e utilidade dos fosfogénios na actividade muscular.
- Descrever o tipo de nutrientes preferencialmente utilizados e respectivo mecanismo de aproveitamento metabólico no músculo cardíaco.
- Explicar o mecanismo de acção do cálcio no controlo da contracção do músculo liso.
- Explicar a importância do Ca^{2+} na contracção muscular.
- Justificar a seguinte afirmação, indicando os mecanismos envolvidos: *“A diminuição acentuada da concentração de ATP no sarcoplasma provoca contractura muscular prolongada”*.
- Explicar o aproveitamento e destino metabólico dos produtos da proteólise muscular.
- Explicar bioquimicamente o relaxamento muscular.
- O que é o componente aláctico pós-exercício?
- Considerar uma situação de proteólise muscular; caracterizar o destino, transporte e utilização derivados proteicos e potenciais repercussões no organismo.
- Considerar o músculo-esquelético e responder às seguintes questões (máximo de 4 páginas): (a) organização bioquímica do processo contráctil, (b) principais nutrientes do músculo (em repouso e em exercício) e (c) metabolismo energético (em repouso e em exercício).
- Explicar a importância do exercício muscular na função respiratória do sangue, e vice-versa.
- Caracterizar a resposta metabólica do músculo em situações de jejum prolongado.
- Explicar detalhadamente os mecanismos e processos de regulação que justificam a seguinte afirmação: *“O sistema nervoso coordena a adaptação metabólica do organismo durante o exercício aeróbio prolongado”*.

- Caracterizar a resposta metabólica ao exercício físico de curta duração, e recuperação subsequente.
- Explicar o mecanismo de acção e a importância metabólica da desidrogenase láctica do músculo-esquelético
- De que substratos energéticos depende a contracção do músculo-esquelético nas fase de repouso?
- Explicar o sistema de activação e inibição da contracção do músculo-esquelético.

11. Bioquímica do fígado

- Explicar os mecanismos de absorção e metabolização do etanol pelo organismo em condições normais.
- Explicar a metabolização do álcool no hepatocito e produtos daí resultantes.
- Caracterizar (a) a natureza química da albumina, onde é sintetizada, funções exercidas, e (b) explicar uma destas funções.
- Justificar a seguinte afirmação: “*A ingestão de etanol pode originar hipoglicémia.*”
- Explicar a metabolização do álcool no hepatocito e produtos daí resultantes.
- Explicar a seguinte afirmação: “*O etanol inibe a gliconeogénese hepática*”
- Explicar a seguinte afirmação: “*A ingestão exagerada de etanol provoca, exclusivamente a nível hepático, um aumento do potencial redutor sob a forma de NADH, mas igualmente uma diminuição da concentração de NADPH celular.*”
- Explicar a importância da conjugação hepática da bilirrubina.
- Explicar os mecanismos de hidroxilação hepática dos xenobióticos.
- Caracterizar a ceruloplasmina e as suas principais funções.
- Explicar o mecanismo de acção do citocromo P450 (a) nos mecanismos de destoxificação hepática, (b) referindo enzimas e actividade nos microsomas e mitocôndrias, e na (c) síntese das hormonas do cortex supra-renal.
- Explicar o mecanismo que intervém na conjugação hepática dos xenobióticos.
- O que é o citocromo P450 e, através de um exemplo explique o seu mecanismo de acção.
- Explicar (a) o mecanismo de acção do citocromo P450 nos mecanismos de destoxificação hepática e (b) na síntese das hormonas do cortex supra-renal.
- Explicar (a) a quantidade de álcool (etanol) ingerido pelo organismo que está contido em meio litro de vinho com a graduação de 10%, (b) valor nutritivo do álcool (etanol), (c) explicar (vias metabólicas) as três opções principais da degradação metabólica do etanol nos hepatocitos.

- Explicar a importância bioquímica do glutationa a nível hepático, através de reacções essenciais em que intervenha.
- É verdadeira ou falsa a seguinte afirmação (justificar a resposta através dos mecanismos bioquímicos envolvidos). “*Num indivíduo com hábitos alcoólicos moderados a utilização terapêutica das benzodiazepinas pode induzir graves alterações psicomotoras, como o prolongamento anormal do tempo de reacção e a descoordenação motora (ataxia), além de amnésia anterógrada e depressão grave do estado de consciência*”. Descrever as reacções que intervêm na conjugação hepática da bilirrubina.
- Considerar que em determinado indivíduo foi detectada diminuição da concentração de proteínas totais no plasma. Sobre o assunto indicar e justificar: (a) causas possíveis da anomalia, (b) consequências potenciais dessa anomalia, considerando os principais tipos de, proteínas constituintes do plasma.
- Onde se localiza e de que modo decorre (sequência, intervenientes, e produtos formados) o catabolismo das hemoproteínas?
- Explicar a participação da cisteína no mecanismo de destoxificação hepática.
- O que é, onde se encontra no organismo, e para que serve bioquimicamente a ceruloplasmina?
- Exemplificar e explicar o mecanismo de uma reacção de destoxificação hepática.
- O que é e como funciona o ciclo do γ -glutamil?
- Explicar a glicuronidação hepática e respectiva utilidade metabólica.
- É o etanol uma causa potencial da hipoglicémia, por inibição da gliconeogénese? Justificar.
- O que é a haptoglobina, onde é sintetizada e que função principal exerce?
- Explicar a origem, características e significado bioquímico do factor de necrose tumoral (TNF).
- Através de um exemplo à escolha, explicar o que são as citocinas, como actuam e que tipos de resposta induzem
- Descrever os principais efeitos biológicos e o mecanismo geral de acção das citocinas situações de “fase aguda”.
- Considere que determinado indivíduo refere um traumatismo acentuado de um membro inferior. Caracterize a resposta inflamatória aguda daí resultante, repercussões e mecanismos bioquímicos.
- Explicar o mecanismo de acção celular das citocinas, em geral.
- Quais são e como actuam as citocinas responsáveis pelo aumento da temperatura corporal?
- O que são e como actuam as citocinas a nível hepático.
- São as citocinas também intervenientes em situações de “fase crónica”. Justificar.

- Justificar o mecanismo de desenvolvimento dos sinais inflamatórios; (dor, calor, rubor e dor) por infecção local, com base nos mecanismos de resposta de fase aguda.

12. Bioquímica do sangue e da parede vascular

- De que propriedades e mecanismos depende a deformabilidade eritrocitária?
- O que é, em que locais é formada e em que condições actua a eritropoietina?
- Indicar (a) duas características bioquímicas, relevantes e diferentes, entre eritrocitos e granulocitos neutrófilos e (b) explicar os mecanismos de acção própria de cada tipo e função globular.
- Justificar, através dos mecanismos respectivos, a seguinte afirmação: *“Os linfocitos exercem acções de defesa no organismo”*.
- Explicar a sequência de resposta leucocitária a um estímulo quimiotáxico.
- Explicar a seguinte afirmação: *“O monóxido de carbono (CO) intervém na modulação da vaso-motricidade”*.
- Justificar a seguinte afirmação, com os respectivos mecanismos: *“O endotélio tem propriedades antitrombogénicas; quando lesado ou inexistente resulta a formação de trombo local”*.
- Explique a estrutura, o local de síntese e as principais funções fisiológicas do fibrinogénio.
- Justificar a seguinte afirmação: *“A formação do heme e da ferritina diminuem a par com o aumento da concentração do ferro, ao contrário do que sucede com a transferrina”*.
- Explicar como intervêm as principais citocinas com acção na formação da hemoglobina em situações que exigem o reforço da eritropoiese.
- Indicar (a) quais são, (b) de que substância (s) ou mecanismo (s) dependem e (c) o mecanismo de acção dos principais factores determinantes da deformabilidade eritrocitária na circulação sanguínea, no interior das fendas capilares com 3 micra de diâmetro.
- Explicar o mecanismo bioquímico que justifica a formação de esferocitos no homem normal e em situações patológicas de Esferocitose hereditária.
- Explicar (pelos mecanismos bioquímicos envolvidos) se a seguinte afirmação está correcta: *“A afinidade da hemoglobina para o oxigénio diminui na presença de valores elevados de CO₂”*.
- Justificar a importância do cálcio nos mecanismos da coagulação sanguínea.
- Explicar (pelos mecanismos bioquímicos envolvidos) se a seguinte afirmação está correcta: *“O aumento de concentração dos fosfatos orgânicos intra-eritrocitários não interfere com a formação nem com a dissociação da oxi-hemoglobina”*.

- Apresentar o mecanismo de fibrinólise, quanto aos (a) principais intervenientes e origem, (b) factores de activação e (c) factores de inibição.
- Caracterizar a função respiratória do sangue quanto aos principais componentes e mecanismos bioquímicos de adaptação a uma situação de hipoxia.
- Justificar a seguinte afirmação com os mecanismos bioquímicos essenciais: *“A intoxicação pelo chumbo causa o bloqueio da síntese do heme e, portanto, o da hemoglobina”*.
- Justificar com os mecanismos bioquímicos envolvidos a seguinte afirmação *“Em situações de carência de ferro aumenta a síntese dos receptores para a transferrina e diminui a síntese da apoferritina nas célula-alvo”*.
- O que é, em que locais é formada e em que condições actua a eritropoietina?
- O que são e como actuam as cobalaminas e derivados?
- Indicar a natureza e utilidade metabólica da transferrina.
- Caracterizar a natureza, em que local é formada e em quando actua a eritropoietina.
- Caracterizar a natureza, de que factores bioquímicos depende, e qual é a importância potencial da viscosidade plasmática.
- Explicar a importância hematopoiética do folato e da cobalamina.
- Justificar a seguinte afirmação: *“A captação, depósito e actualização tecidual de ferro são coordenados por mecanismos recíprocos a nível da tradução genética”*.
- Indicar um factor quimiotáxico e explicar o seu mecanismo de acção e situações em que intervém.
- Caracterizar a mieloperoxidase, as reacções em que participa e a sua importância para as funções do tipo celular onde actua.
- Justificar a seguinte afirmação: *“A acção bactericida dos neutrófilos baseia-se em sistemas dependentes e independentes do oxigénio”*.
- Explicar a importância e mecanismo de utilização do oxigénio na acção bactericida dos neutrófilos.
- Explicar os mecanismos bioquímicos da fagocitose pelos granulócitos neutrófilos.
- Explicar a importância funcional das proteínas de adesão na interacção leucócito-endotélio.
- Justificar a origem, mecanismo de acção e repercussões potenciais do aumento de produção da imunoglobulina E.
- Explicar a participação do endotélio na fluidez sanguínea e nas propriedades antitrombogénicas do sangue.
- Relativamente à hemostase (a) indicar as funções das plaquetas e (b) explicar o respectivo mecanismo a partir de um estímulo exógeno.
- Quais são, como actuam e para que servem os componentes do sistema fibrinolítico?

- Indique (a) moduladores bioquímicos da vasomotricidade e (b) mecanismos de acção.
- O que é e como actua a proteína C?
- Explicar a seguinte afirmação: “*A hemostase pode ser deficitária por defeitos na síntese das proteínas plasmáticas específicas*”.
- Justificar a seguinte afirmação com os mecanismos envolvidos: “*Diversas proteínas sintetizadas no endotélio intacto contribuem para a fluidez sanguínea*”.
- Caracterizar estruturalmente e explicar as funções da plasmina
- Explicar a formação e as principais acções do monóxido de azoto (NO) no organismo humano.
- Caracterizar o activador tecidual do plasminogénio (tPA) quanto à (a) estrutura e (b) mecanismo de acção.
- Explicar a seguinte afirmação “*A hemostase secundária resulta de uma sequência de reacções catalisadas por serina-proteases*”.
- Justificar a seguinte afirmação com os mecanismos envolvidos: “*A imunoglobulina E está associada às reacções de hipersensibilidade em que participam granulocitos basófilos*”.
- Explicar a seguinte afirmação: “*Os derivados do araquidonato influenciam significativamente a agregação plaquetária e a vasomotricidade*”.
- Justificar a seguinte afirmação, com os respectivos mecanismos: “*O endotélio tem propriedades antitrombogénicas; quando lesado ou inexistente resulta a formação de trombo local*”.
- Justificar a seguinte afirmação: “*A trombina é uma enzima com acção reguladora na coagulação, na anticoagulação e na fibrinólise*”.
- Explicar o mecanismo bioquímico da contracção e relaxamento do músculo liso vascular
- Quais são e como as principais substâncias de origem endotelial com acção anticoagulante local?
- Explicar os mecanismos antitrombogénicos do endotélio.
- O activador de plasminogénio tecidual (tPA) é formado no organismo e, como substância de síntese (recombinante) é utilizado como fibrinolítico em trombozes arteriais graves, por ex. no enfarte agudo do miocárdio. Explicar a sua síntese no organismo e mecanismos de acção fibrinolítica (natural e farmacológica).
- Justificar a seguinte afirmação: *A metahemoglobina tem menor capacidade de transportar oxigénio, relativamente à hemoglobina normal. Em condições normais é residual a quantidade de metahemoglobina formada e em circulação; todavia há situações congénitas ou adquiridas em que existe excesso relevante daquele composto, ocasionado importante redução da oxigenação tecidual*”. Na resposta dar destaque aos seguintes pontos: (a) mecanismo de formação da metahemoglobina, (b) mecanismo/s que limita/m os níveis intraglobulares, e (c) efeitos na oxigenação tecidual.

- Justificar a seguinte afirmação: “*A hipocaliemia pode ser uma consequência de alterações primárias ou secundárias da actividade do cortex suprarenal*”. Na resposta (a) caracterizar o tipo de alterações corticais referidas (aumento ou diminuição), (b) o significado de se designarem primárias ou secundárias, (c) tecido/s afectado/s por aquelas alterações de que resulta a hipocaliemia, (d) possível compensação (e como) por restrição dietética de sódio.
- O que são e como funcionam os mecanismos bactericidas leucocitários?
- Explicar as formas de transporte e utilização do ferro no organismo humano.
- Explicar (pelos mecanismos bioquímicos envolvidos) se a seguinte afirmação está correcta: “*O aumento de concentração dos fosfatos orgânicos intra-eritrocitários não interfere com a formação nem com a dissociação da oxi-hemoglobina*”.
- Explicar a importância funcional das proteínas de adesão na interacção leucocito-endotélio.
- Justificar a seguinte afirmação: “*A trombina é uma enzima com acção reguladora na coagulação, na anticoagulação e na fibrinólise*”.
- Justificar a seguinte afirmação, com os respectivos mecanismos: “*O endotélio tem propriedades antitrombogénicas; quando lesado ou inexistente resulta a formação de trombo local*”.
- Explicar o mecanismo bioquímico da interacção leucocito-endotélio.
- A desidrogenase da glicose-6-fosfato eritrocitária é uma enzima termolábil. Tendo em conta as particularidades estruturais do glóbulo vermelho e a importância da enzima em questão, explicar as possíveis repercussões e mecanismos.
- Caracterizar e explicar a síntese e mecanismo de acção de uma das substâncias (à sua escolha) produzidas no endotélio e que tenha propriedades vasodilatadoras locais.
- Explicar o mecanismo dos principais estímulos que originam a agregação plaquetária.
- Caracterizar bioquimicamente o mecanismo estímulo – resposta dos leucocitos.
- Explicar por mecanismos bioquímicos a intervenção das plaquetas na resposta inflamatória de fase aguda e consequências potenciais.
- Explicar a seguinte afirmação: “*Os derivados do araquidonato influenciam significativamente a agregação plaquetária e a vasomotricidade*”.
- Explicar a seguinte afirmação: “*A hemostase secundária resulta de uma sequência de reacções catalisadas por serina-proteases*”.
- Explicar a utilidade e interrelação das formas activas do ácido fólico e da vitamina -B12 na síntese da hemoglobina e eritropoiese.
- É a fibrinólise regulada pela trombina? Justificar.
- Identificar as principais etapas e mecanismos de acção da fagocitose.

- Explicar os mecanismos antitrombogénicos do endotélio.
- Justificar, através dos mecanismos respectivos a seguinte afirmação: *“Os linfócitos exercem acções de defesa no organismo”*.
- Caracterizar as principais actividades metabólicas eritrocitárias e justificar os mecanismos em relação com (a) captação de glicose, (b) principais fosfatos orgânicos sintetizados, (c) produção e utilização de equivalentes redutores e (d) manutenção do estado reduzido da hemoglobina e constituintes da estrutura globular.
- Justificar a seguinte afirmação: *“A captação, depósito e actualização tecidual de ferro são coordenados por mecanismos recíprocos a nível da tradução genética.”*
- Justificar a seguinte afirmação com os mecanismos envolvidos: *“A imunoglobulina E está associada às reacções de hipersensibilidade em que participam granulócitos basófilos”*.
- Determinado indivíduo sofreu uma infecção broncopulmonar grave de que resulta uma doença prolongada. Explicar por mecanismos bioquímicos a intervenção dos leucócitos e das plaquetas nesse processo inflamatório agudo.
- O que é e como funciona o sistema do complemento?
- Caracterizar estrutural e funcionalmente os principais tipos da imunoglobulina.
- Explicar o mecanismo bioquímico de activação leucocitária por quimotaxinas teciduais.
- Explicar o mecanismo bioquímico da acção microbicida dos leucócitos.
- Explicar o efeito Bohr, a nível pulmonar e dos tecidos periféricos.
- Explicar a seguintes afirmação: *“A hipoxia celular é uma causa de acidose metabólica e de progressiva inibição da glicólise”*.
- Apresentar o mecanismo de fibrinólise, quanto aos (a) principais intervenientes e origem, (b) factores de activação e (c) factores de inibição.
- Quais são e como funcionam os mecanismos anti-oxidantes eritrocitários.
- Caracterizar e explicar o mecanismo de acção do sistema fibrinolítico.
- É verdadeira ou falsa a seguinte afirmação (justifique a sua resposta através dos mecanismos bioquímicos e funções adequadas): *“A haptoglobina é uma glicoproteína plasmática responsável pelo transporte do grupo heme em circulação após hemólise intravascular”*.
- Explicar a hemostase, tendo atenção às seguintes questões: (a) Constituição e adaptação dos elementos celulares intervenientes, (b) Principais produtos de secreção dessas estruturas celulares que intervêm na hemostase, (c) Outros constituintes não celulares da hemostase, (d) Mecanismo (s) de regulação que asseguram a eficácia da hemostase.
- Hemostase (responder na máximo de 4 páginas): definir e caracterizar os principais intervenientes no processo e respectivas origens e formação.
- Explicar os mecanismos que promovem e regulam a hemostase.

- Exemplificar uma situação de que resulte uma perturbação da hemostase e explicar as respectivas causas e mecanismos.
- O que é, como se forma, e para que serve a metahemoglobina?
- Explicar o mecanismo bioquímico e consequências da remoção/lesão do endotélio num dado sector vascular.
- Justificar a seguinte afirmação: “*O endotélio vascular contribui de forma relevante para a regulação da hemostase*”.
- Explicar a seguinte afirmação: “*A hemostase pode ser deficitária por defeitos na síntese das proteínas plasmáticas específicas*”.
- Explicar o que é a transferrina e de que modo actua no organismo.
- Explicar o controlo da captação e utilização do ferro nos eritroblastos pela sua própria concentração intracelular.
- Explicar a participação de proteases de origem hepática na hemostase.
- Indicar (a) duas características bioquímicas, relevantes e diferentes, entre eritrocitos e granulocitos neutrófilos e (b) explicar os mecanismos de acção própria de cada tipo e função globular.
- Quais são e de que modo actua os mecanismos antioxidantes que preservam a estabilidade estrutural e funcional dos eritrocitos em circulação.
- Explicar o mecanismo de activação leucocitária na presença de um estímulo.
- Explicar o efeito Bohr, através de um exemplo.
- Caracterizar e explicar a utilidade e mecanismos de intervenção da ferritina.
- Explicar a interdependência que existe entre eritropoiese e transporte de ferro corporal.
- O que é, como se origina, que consequências metabólicas produz, e de que modo pode ser limitada ou anulada uma situação de hipoxia tecidual?
- Quais são as principais substâncias de origem endotelial com acção anti-coagulante local?
- Justificar a seguinte afirmação, com os mecanismos bioquímicos essenciais: “*A intoxicação pelo chumbo causa o bloqueio da síntese do heme e, portanto, o da hemoglobina*”.
- Explicar a cascata da coagulação.
- O que é a trombina e que tipo de funções exerce?
- Quais são e como actua), e que consequências originam, os principais moduladores e modificadores das proteínas membranares dos eritrocitos?
- Quais são e como actua os intervenientes bioquímicos da fagocitose?
- O que é, onde se forma e de que modo actua o activador tecidual do plasminogénio (tPA)?
- Quais são e de que modo são aproveitadas as substâncias resultantes da destruição intravascular excessiva de eritrocitos em circulação?
- O que é a plasmina, como se forma, e de que factores depende a sua síntese e as respectivas funções?

- O que são, como se caracterizam bioquimicamente, quais são as principais funções, e como actuam os anticorpos?
- Explicar os mecanismos da reacção celular dos basófilos a estímulos exógenos.
- Explicar a forma da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, e consequências daí derivadas para a oxigenação tecidual.
- Justificar se é verdadeira ou falsa a seguinte afirmação: *“A integridade do endotélio não está envolvida nem é determinante para a fluidez sanguínea nem para a hemostase”*.
- É verdadeira ou falsa a seguinte afirmação? *“O valor da P50 no recém-nascido tende a diminuir até aos 4 meses de idade, atingindo então os valores próximos do adulto”*. Justifique a resposta através do que significa a P50.
- Quais são, onde, e como se formam as prostaglandinas com acção na hemostase e vasomotricidade?
- Considerar que a perfusão sanguínea de determinada rede capilar periférica está sob condições normais (de circulação, do pH e gases do sangue), sendo também normal o metabolismo energético de tecidos irrigados. Nessas condições e à medida que o sangue flui da extremidade arterial para a extremidade venosa daquela rede capilar, justificar (com o respectivo mecanismo) se naquele sector capilar perfundido há (a) variação da pressão parcial dos gases do sangue, (b) modificação da afinidade da hemoglobina para o oxigénio, (c) variação de pH, (d) efeito Bohr.
- O que é, de que factores depende, e qual é a importância potencial da viscosidade plasmática?
- Explicar o mecanismo de controlo positivo da coagulação.
- Descrever e explicar a importância da síntese plaquetária de derivados do araquidonato.
- Explicar a vasomotricidade da acetilcolina através dos mecanismos envolvidos.
- Justificar a seguinte afirmação, pelos mecanismos bioquímicos envolvidos: *“A carência de proteína C e/ou proteína S origina doenças trombóticas”*.
- Indique duas biomoléculas com propriedades vasoactivas e explique a sua proveniência e mecanismos bioquímicos de acção.
- Supondo que há uma deficiência genética das subunidades β_2 de determinada integrina leucocitária, explicar as possíveis consequências, através de mecanismos de acção e funções próprias dessa integrina.
- Explicar o mecanismo e o tipo de repercussões da hipotermia no consumo tecidual do oxigénio.
- Explicar (com destaque para as origens, vias, localização e mecanismos de controlo) a formação e tipo de derivados eicosanóides com acção quimiotáctica.

- Caracterizar e explicar a síntese e mecanismo de acção de uma das substâncias (à sua escolha) produzidas no endotélio e que tenha propriedades vasodilatadoras locais.
- Indicar uma biomolécula com propriedades vasoactivas, explicar a sua proveniência e os mecanismos bioquímicos da sua acção.
- Caracterizar as principais actividades metabólicas eritrocitárias e justifique os mecanismos em relação com a) captação de glicose, (b) principais fosfatos orgânicos sintetizados, (c) produção e utilização de equivalentes redutores, (d) manutenção do estado reduzido da hemoglobina e constituintes da estrutura globular.
- Caracterizar a *mieloperoxidase* e explicar o seu mecanismo de acção e situações em que intervém.
- Indicar e explicar (a) as causas (b) os mecanismos bioquímicos e (c) as substâncias intervenientes na adaptação funcional do endotélio à hemorragia e à trombose.

13. Bioquímica do rim, compartimentos corporais, pH e equilíbrio ácido-base e equilíbrio hidro-electrolítico

- Através de exemplos e mecanismos, justificar a interdependência que existe entre a função pulmonar e o equilíbrio ácido-base.
- Justificar a seguinte afirmação: *“O metabolismo do cálcio e do fósforo depende também da normalidade estrutural, funcional e metabólica do rim”*.
- Explicar a influência do rim no metabolismo fosfocálcico.
- O que é e como actua a renina?
- Explicar os principais mecanismos de trocas líquidas entre compartimentos corporais.
- Explicar os mecanismos pelos quais a vasopressina e a aldosterona contribuem para modulação da volémia.
- Explicar a seguinte afirmação: *“O rim é um órgão endócrino”*.
- Indicar e explique os mecanismos hormonais que regulam a homeostasia da volémia.
- Comente a seguinte frase: *“A inibição da enzima conversora da angiotensina interfere na síntese e na secreção da aldosterona, repercutindo-se na reabsorção do Na^+ e H_2O a nível renal”*. Na explicação, discuta os mecanismos e efeitos (intermediários e [mais] produzidos).
- Descrever o que é e como funciona o eixo renina-angiotensina-aldosterona.
- Descrever os principais mecanismos de trocas líquidas entre o espaço intersticial e as células adjacentes.
- Descrever os principais mecanismos de trocas líquidas entre compartimentos corporais.

- Justificar a seguinte afirmação: “*A desidratação desencadeia mecanismos compensadores da osmolalidade que habitualmente actuam até ser atingida a sua normalização*”.
- O que é, como é sintetizada e como actua a angiotensina II?
- Justificar, com os respectivos mecanismos, a seguinte afirmação: “*O rim controla o pH extracelular*”.
- O que é, como se caracteriza, como se origina, e que modo pode ser anulada uma acidose metabólica?
- Caracterizar uma alcalose respiratória e respectivos mecanismos de compensação secundária.
- Considerar que determinado indivíduo sofre de perda exagerada de secreções gastrointestinais, por vômitos e diarreia durante mais de um dia. Sobre a situação (a) caracterizar as secreções perdidas quanto ao tipo de electrólitos e outras substâncias; (b) indicar a variação dos compartimentos corporais em concentração e volume ao fim desse tempo; (c) justificar se a situação deve ser corrigida somente com água, tendo em atenção a concentração e volume do compartimento.
- Comentar as seguintes afirmações, através dos mecanismos bioquímicos envolvidos: (a) “*Em condições normais a filtração renal da água em cada dia totaliza cerca de 180 litros. Todavia, menos de 2% é efectivamente eliminada naquele período na urina;*” (b) “*O rim é um órgão endócrino*”.
- Explicar os compartimentos e mecanismos reguladores do volume de água corporal.
- Havendo perda excessiva de água relativamente à administrada, de que modo sobrevêm a adaptação dos diversos compartimentos e sub-compartimentos corporais a essa situação?
- Explicar a variação da osmolalidade nos principais compartimentos corporais em privação aquosa.
- Justificar a seguinte afirmação, através dos mecanismos envolvidos: “*A volémia tende a variar proporcionalmente ao volume líquido extracelular*”. Porém, acima de determinado valor, a volémia deixa de aumentar, ao contrário da continuada acumulação extracelular”.
- Explicar as possíveis variações na composição e pressões relativas nos compartimentos corporais quando se instala o edema extracelular.
- Explicar os mecanismos de controlo renal do pH.
- Explicar a importância e mecanismos bioquímicos que influenciam a localização preferencial dos iões sódio e potássio nos respectivos compartimentos.
- Explicar a seguinte afirmação: “*O amoníaco pode actuar como tampão urinário*. Referir em particular a (a) origem e mecanismo de formação renal do amoníaco, (b) outro (s) mecanismo (s) tampão activo (s) a nível renal.

- Descrever o mecanismo das trocas líquidas plasma-líquido intersticial.
- Descrever os mecanismos que, a nível das células tubulares do rim, participam na excreção de hidrogeniões, de que resulta o pH da urina ser (a) normal ou (b) ácido.
- Através das funções próprias dos rins e mecanismos envolvidos: (a) caracterizar a actividade metabólica de tecido renal; (b) justificar a importância do metabolismo energético nas funções desempenhadas; (c) explicar as potenciais repercussões da hipoxia moderada nas funções renais.
- Explicar o mecanismo de um sistema tampão à escolha.
- Explicar com um exemplo o que se entende por pressão osmótica.
- Explicar o controlo do pH através da variações dos níveis de CO_2 e HCO_3^- .
- Explicar o mecanismo e regulação da excreção renal do H^+ .
- Através de exemplos e mecanismos, justificar a interdependência que existe entre a função pulmonar e o equilíbrio ácido-base.
- Que consequências potenciais origina ao organismo o excesso do principal catião extracelular, havendo falência dos mecanismos de controlo? Justificar.
- Explicar o mecanismo de adaptação osmolar às perdas hídricas.
- Quais são, e como actuam, os mecanismos de compensação de uma acido-se respiratória?
- Indicar e explicar duas causas possíveis e mecanismos de adaptação induzidos sobre a seguinte situação: “*Determinado indivíduo evidencia hiponatremia e volume normal do compartimento extracelular*”.
- Explicar a reciclagem NH_4^+ - NH_3 que ocorre na medula renal, e importância para o controlo do pH.
- Caracterizar uma alcalose respiratória e os mecanismos de compensação secundários.
- Justificar a seguinte afirmação, com os respectivos mecanismos: “*A acidemia estimula a formação de ureia nos túbulos renais e, por consequência, os mecanismos de correcção do pH extracelular*”.
- Através das funções próprias dos rins e mecanismos envolvidos (a) caracterizar a actividade metabólica de tecido renal, (b) justificar a importância do metabolismo energético nas funções desempenhadas, (c) explicar as repercussões potenciais da hipoglicémia nessas funções e (d) as potenciais repercussões da hipoxia moderada nas funções renais.
- Considerar que determinado indivíduo apresenta hiperosmolaridade sérica. Explicar as (a) possíveis causas daquela alteração e (b) mecanismos de compensação comuns naquele tipo de situação.
- Quais são os parâmetros principais a ter em conta e valores habituais apresentados que permite caracterizar uma acidemia respiratória não compensada.
- Quais são e como funcionam os mecanismos de acidificação urinária?
- Através de exemplos e mecanismos, justificar a interdependência que existe entre a função pulmonar e o equilíbrio ácido-base.

- Quais são os principais indicadores do estado ácido-base corporal?
- Através de um exemplo à escolha, explicar a actuação de um sistema tampão na presença de excesso de alcalinidade do meio.
- O que é, como se caracteriza, como se origina, e que modo pode ser anulada uma acidose metabólica?
- Explicar a produção e excreção do ião amónio no rim, e importância para o controlo do pH.
- Comentar a seguinte afirmação: “*A osmolaridade é um dos estímulos influentes na secreção da vasopressina. Todavia a secreção da vasopressina também pode depender de estímulos não osmóticos*”, referindo especificamente mecanismos bioquímicos de acção, localização onde exercem, sistemas reguladores e efeito final.
- Justificar a seguinte afirmação: “*A desidratação desencadeia mecanismos compensadores da osmolalidade que actuam habitualmente até ser atingida a sua normalização*”.
- O que é, e como funciona, o sistema tampão bicarbonato/dióxido de carbono?
- Descrever os mecanismos renais de excreção de hidrogeniões

Capítulo 7

Diagramas

Mapas metabólicos e outros esquemas

J. Martins e Silva

Introdução

É apresentada uma colectânea de esquemas, quadros e figuras, na maior parte concebidos de modo a abranger a matéria essencial que constituía o programa da disciplina de Bioquímica Fisiológica (do curso de licenciatura em Medicina) que regi entre 1994 e 2005. No conjunto são incluídas peças de carácter multidisciplinar e ou inter-relacionadas com aspectos de aplicação clínica, de acordo com os objectivos pedagógicos seguidos e em complemento dos conteúdos dos *Programas anuais de estudo e Seminários Multidisciplinares de Bioquímica* (In: Volume II) e dos *Temas de Bioquímica Fisiológica* (In: Volume III).

Uma parte reduzida deste material foi também adaptada para outras apresentações pessoais, quer na disciplina de Metabolismo e Endocrinologia (sob a minha responsabilidade até 2008, no curso de Engenharia Biomédica – parceria pedagógica entre o Instituto Superior Técnico e a Faculdade de Medicina de Lisboa), quer em algumas actividades de pós-graduação.

Devo um especial agradecimento à Senhora D. Emília Alves, pela generosa e pronta colaboração na preparação de grande parte do material incluído. E, se actualmente o avanço informático permite a qualquer autor mais persistente elaborar por si esquemas que concebe, não era assim há pouco anos. É sobretudo em relação a esse período, em que a Emília era virtualmente insubstituível, que refiro ao meu reconhecimento.

Índice

1. Nutrição
2. Digestão e absorção de alimentos
3. Bioenergética e metabolismo geral

4. Metabolismo dos glicídios, derivados e via anfibólica
5. Metabolismo dos lípidos e derivados
6. Metabolismo das proteínas e derivados
7. Metabolismo das purinas, pirimidinas e derivados
8. Adaptação e desregulação metabólicas
9. Sinais de intercomunicação celular
10. Sistema endócrino
11. Bioquímica do sistema nervoso
12. Bioquímica do músculo e do exercício físico
13. Bioquímica do fígado
14. Água, líquidos orgânicos e equilíbrio hidrossalino e iônico
15. Bioquímica do sangue e da parede vascular
16. Bioquímica do rim
17. Bioquímica do osso e cartilagem

1 – NUTRIÇÃO

NOMENCLATURA

NUTRIENTE – Todo o elemento ou composto orgânico ou inorgânico presente nos alimentos e que pode ser utilizado pelo organismo sem necessidade de transformação digestiva para ser assimilado pelas células.

NUTRIENTE ESSENCIAL – Nutriente que não é sintetizado pelo organismo em quantidades suficientes e cuja ausência na dieta origina uma doença por deficiência.

NUTRIÇÃO (1) – Utilização dos alimentos por organismos vivos, que lhes assegura a vida, o crescimento, as funções e obtenção de energia.

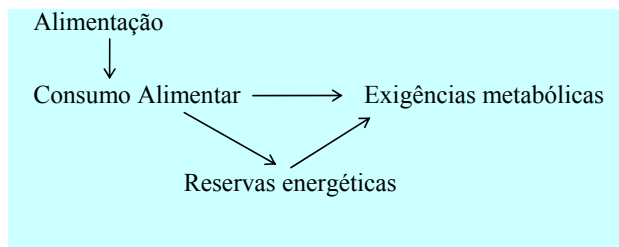
(2) – Ciência que estuda os alimentos e o seu valor nutricional, o comportamento do organismo à ingestão alimentar, e as modificações alimentares no homem saudável e no doente.

NUTRICIONAL – O que se refere à nutrição

NUTRITIVO – O que alimenta

NUTRICIONISTA – Especialista (médico) da ciência da nutrição.

ALIMENTAÇÃO E EXIGÊNCIAS NUTRICIONAIS



SUBSTÂNCIAS NUTRICIONAIS ESSENCIAIS NA DIETA
<p>Água Substâncias energéticas Aminoácidos essenciais Ácidos gordos essenciais Vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis) Minerais Fibras</p>

DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS – Grupos populacionais em risco potencial –
<p>Crianças Idosos Grávidas Lactantes Doentes Convalescentes Alcoólicos Indivíduos com dietas restritivas Pobres Famintos</p>

METABOLISMO BASAL (MB)
<p>Energia consumida em repouso/dia (cálculo aproximado (± 25 Kcal/Kg peso))</p> <p>Necessidades acrescidas pelo Exercício e Doença Sedentarismo = MB + 400 a 800 Kcal/dia Actividade ligeira = MB + 800 a 1200 Kcal/dia Actividade moderada = MB + 1200 a 1800 Kcal/dia Actividade intensa = MB + 1800 a 4500 Kcal/dia Hipertermia = MB + 13% cada 1°C febre Hipermetabolismo = MB + 50 a 100% Gravidez = MB + 300 K cal/dia Lactação = MB + 500 Kcal/dia</p>

DISPÊNDIO ENERGÉTICO CORPORAL – Principais factores –
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo basal (proporcional ao peso corporal e área superficial) • Actividade física (até 10x) • Temperatura ambiente • Efeito termogénico dos alimentos (5-10% do total)

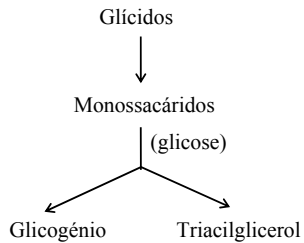
CONSUMO ENERGÉTICO FACTORES MAIS INFLUENTES
<p>Superfície corporal *(magros > obesos com peso igual)</p> <p>Idade (> infância; < envelhecimento)</p> <p>Sexo (homens > mulheres)</p> <p>Actividade física (exercício > sedentarismo)</p> <p>Estado fisiopatológico (> crescimento, gravidez, lactação, doença)</p>

* Índice de massa corporal = peso/altura²

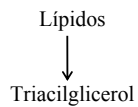
COMPONENTES ALIMENTARES – Conteúdo energético relativo a proporção na dieta –		
Macromoléculas	Kcal/g	% Recomendada
Proteínas	4	10-15
Lípidos	9	30
Glicidos	4	60
Álcool	7	–

ÁGUA (VOLUME RECOMENDADO/DIA)	
Adulto Saudável	
• Mínimo:	700-1000ml
• Necessidades basais:	2000 ml(ou 1ml/Kcal ingerida)
• Compensações justificadas:	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertermia - Diarreia - Poliúria - Vômito - Exercício físico

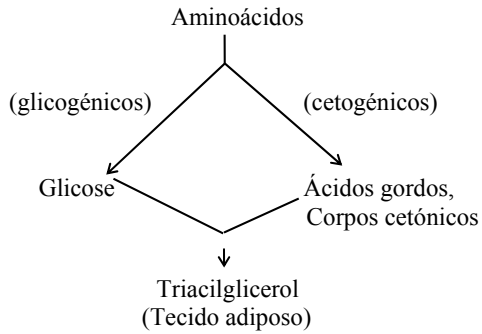
GLÍCIDOS EM EXCESSO NA DIETA. PRINCIPAIS DESTINOS



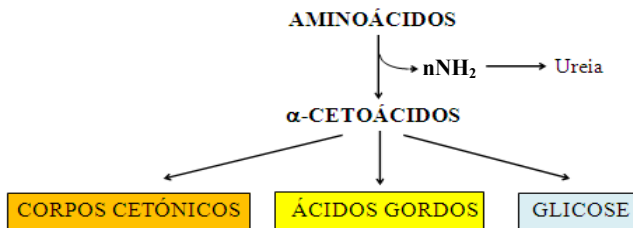
LÍPIDOS EM EXCESSO NA DIETA: DESTINOS



EXCESSO DE PROTEÍNAS NA DIETA – PRINCIPAL DESTINO



APROVEITAMENTO POTENCIAL DOS AMINOÁCIDOS EM EXCESSO



PROTEÍNAS DE PRIMEIRA QUALIDADE

(Ex: ovos e leite)

Elevada biodisponibilidade – digestão e absorção fáceis

Elevado Valor Biológico – utilização eficaz das proteínas absorvidas (quantidade e proporção adequadas de AA essenciais)

AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS
(Requeridos na dieta)

Lisina
Leucina
Isoleucina
Valina
Metionina (cisteína)
Fenilalanina (tirosina)
Triptofano
Treonina
Histidina

LIMITAÇÕES PROTEICAS E CALÓRICAS DA DIETA VEGETARIANA

- Valor calórico inferior (5-6 vezes)
- Conteúdo proteico inferior (10-15 vezes)
- Proteínas com baixo valor biológico
- Proteínas incompletamente digeridas

BALANÇO DE AZOTO (N) = INGESTÃO DE N / EXCREÇÃO DE N

$$\text{Estimativa} = \frac{\text{Proteínas ingeridas (g)}}{6,25} - [\text{N urinário (g)} + 4]$$

Balanço = equilíbrio fisiológico

Balanço negativo = ingestão < perdas (ex: fome, traumatismos, doenças)

Balanço positivo = ingestão > perdas (ex: crescimento, gravidez)

UTILIDADE DOS LÍPIDOS NA DIETA

Transporte de vitaminas lipossolúveis
 Fornecimento de ácidos gordos essenciais
 Fornecimento de energia

 Apalada os alimentos
 Confere sensação de saciedade

ÁCIDOS GORDOS ESSENCIAIS

Ácido linoleico (18:2)

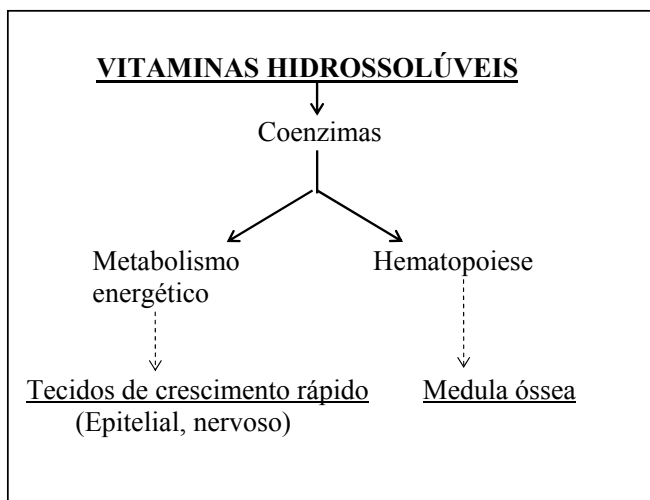
Ácido linolénico (18:3)

Ácido araquidónico (20:4)

MINERAIS	
Macrominerais (> 100 mg/dia)	Vestigiais (< 100 mg/dia)
Cálcio Cloreto Magnésio Fósforo Potássio Sódio	Crómio Cobre Iodo Ferro Manganésio Molibdénio Selénio Zinco

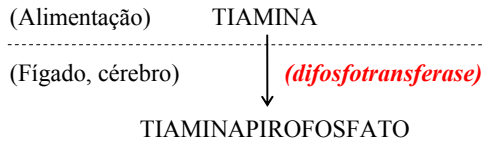
VITAMINAS*	
<u>Hidrossolúveis</u>	<u>Lipossolúveis</u>
Ácido ascórbico (C)	A
Biotina	D
Cobalamina (B ₁₂)	E
Ácido fólico	K
Niacina	
Ácido pantoténico	
Piridoxina (B ₆)	
Riboflavina (B ₂)	
Tiamina (B ₁)	

* Nutrientes orgânicos, em geral não sintetizados no organismo, indispensáveis em quantidades mínimas (µg a mg/dia) para diversos destinos bioquímicos.

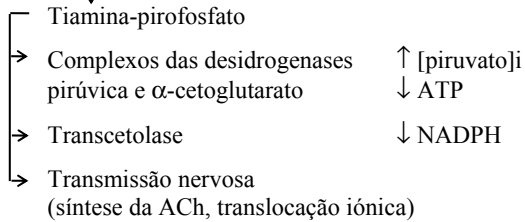


VITAMINAS DO COMPLEXO B

- Tiamina (Vit B₁)
- Riboflavina (Vit B₂)
- Niacina (ácido nicotínico, nicotinamida, Vit B₃)
- Ácido pantoténico (Vit B₅)
- Piridoxina, piridoxal, piridoxamina (Vit B₆)
- Biotina
- Cobalamina (Vit B₁₂)
- Ácido fólico (ácido pteroil-glutâmico)



TIAMINA (Vit B₁)



SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B₁

- Ligeira:** Anorexia, náuseas, obstipação, depressão mental, neuropatias periféricas, irritabilidade, fadiga
- Moderada:** Síndrome de Wernicke-Korsakoff (confusão mental, ataxia, oftalmoplegia)
- Grave:** Beribéri (distrofia neuromuscular avançada, com ou sem edema)

DEFICIÊNCIA EM TIAMINA (Vit. B1)

Principais reacções e actividades metabólicas afectadas

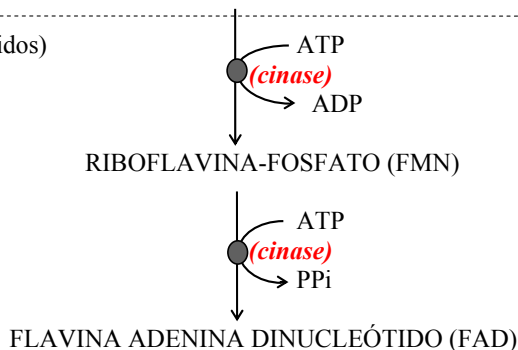
Descarboxilação oxidativa dos α -cetoácidos

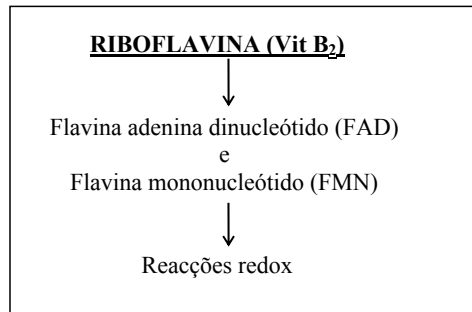
- P. Ex: Desidrogenase do piruvato
 Desidrogenase do α -cetogluturato
 Descarboxilase dos α -cetoácidos ramificados (leucina, isoleucina e valina)
 Transcetolase (via das fosfopentoses)
 Síntese da acetilcolina (no sistema nervoso)
 Translocação iónica (no sistema nervoso)

(Alimentação)

RIBOFLAVINA

(Tecidos)





DEFICIÊNCIA EM RIBOFLAVINA (Vit. B2)
Principais reacções e actividades metabólicas afectadas

Oxi-redutases FMN e FAD dependentes:
 Oxidases dos α -aminoácidos (FMN e FAD)
 Oxidase da xantina (FAD)
 Desidrogenase do aldeído (FAD)
 Desidrogenase do glicerol 3-fosfato (FAD)
 Desidrogenase do succinato (FAD)
 Desidrogenase acil-CoA (FAD)
 Desidrogenase dihidrolipoil (FAD)
 Desidrogenase NADH (FMN)
 Redutase do glutatião (FAD)

RIBOFLAVINA ACTIVA

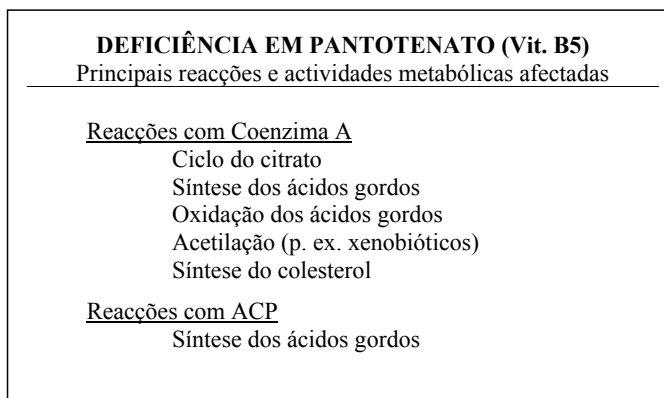
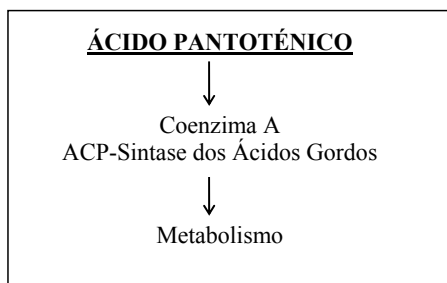
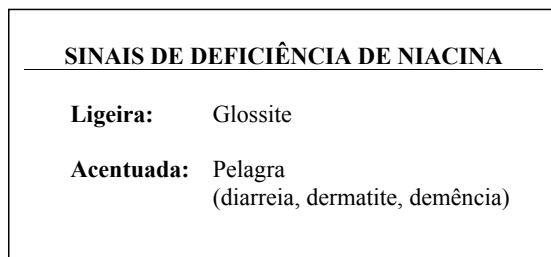
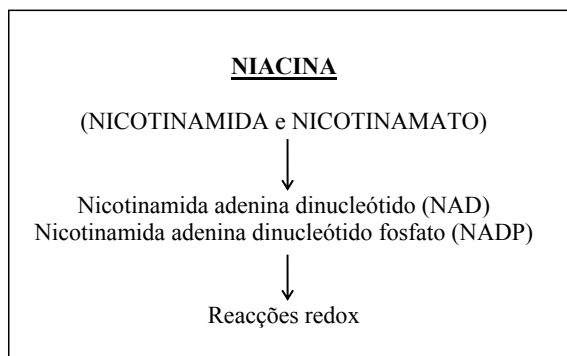
– Exemplos de flavoproteínas de que constitui grupo prostético –

Na mitocôndria

- Glicina 3-fosfato desidrogenase
- Succinato desidrogenase
- Dihidrolipoil – desidrogenase
- NADH desidrogenase
- Acil-CoA desidrogenase
- Flavoproteínas de transferência de electrões

No citosol

- Aldeído-desidrogenase
- α -Aminoácido oxidase
- Xantina oxidase



VITAMINA B₆

(Piridoxina, Piridoxamina, Piridoxal)



Fosfato de piridoxal



- Síntese, catabolismo, interconversão de aminoácidos
- Síntese de serotonina e norepinefrina
- Síntese de esfingolípido
- Síntese das porfirinas e heme
- Regulação da glicogenólise

SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE VIT B₆**Ligeira:** Irritabilidade, nervosismo, depressão**Acentuada:** Neuropatia periférica, convulsões**DEFICIÊNCIA EM PIRIDOXAL, PIRIDOXINA E PIRIDOXAMINA (Vit. B₆)**

Principais reacções e actividades metabólicas afectadas

Transaminação (p. ex: piruvato-alanina)
 Descarboxilação dos aminoácidos (p. ex: histidina em histamina)
 Clivagem aldolásica dos aminoácidos (p. ex: treonina)
 Fosforilação do glicogénio (estabiliza a fosforilase)
 Síntese de neurotransmissores (serotonina e norepinefrina)
 Síntese da esfingomielina (formação de mielina)
 Síntese de δ -aminolevulinato (síntese do heme)
 Conversão da homocisteína em cisteína
 Conversão do triptofano em NAD

BIOTINA

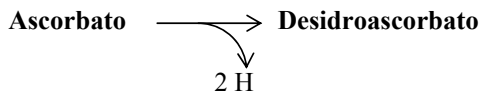
Reacções de carboxilação
 (ex: piruvato e acetil-CoA)

DEFICIÊNCIA EM BIOTINA
- Principais reacções e actividades metabólicas afectadas -

Carboxilases (nos complexos multienzimáticos) de
 Piruvato
 Acetil-CoA
 Propionil-CoA
 β - Mmetilcrotonil-CoA

VITAMINA C

- Mecanismos de acção antioxidante -



Reacções de redução, p.ex:

Monoxigenases: $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+$

Dioxigenases: $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$

Tocoferol oxidado \rightarrow tocoferol reduzido

Reacções de hidroxilação,

P.ex:

Prolina \rightarrow Serina (síntese de colagénio)

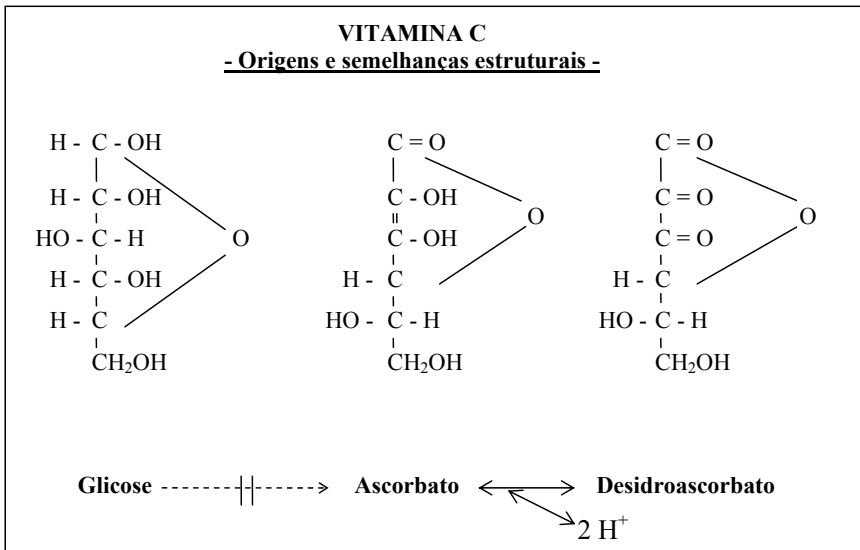
p-OH - Fenilpiruvato \rightarrow Homogentisato (degradação da tirosina)

Dopamina \rightarrow Norepinefrina (síntese das catecolaminas)

Colesterol \rightarrow 7 α -Hidroxicolesterol (síntese dos ácidos biliares)

Esteroidogénese (no córtex supra-renal)

VITAMINA C – Causas e consequências da deficiência dietética –	
<p>VITAMINA C (Ácido ascórbico)</p> <p>↓</p> <p>Redutor/antioxidante</p> <p>↓</p> <p>Reacções de hidroxilação</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> . Manutenção e renovação do colagénio . Osteogénese . Manutenção e renovação do tecido perivascular . Síntese dos corticosteroides . Absorção de ferro ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$) 	<p>DEFICIÊNCIAS Causas potenciais</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> . Restrições alimentares . Aumento das necessidades <p>Consequências:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Escorbuto . Osteoporose . Fragilidade capilar . Anemia . Défice imunitário



VITAMINA C**Exemplos de actividades metabólicas em que actua como redutor (indirecto)**

Síntese do colagénio (prolina → hidroxiprolina)

Degradação da tirosina (*p.* hidroxifenil piruvato → homogentisato → maleilacetoacetato →)

Síntese da norepinefrina (dopamina → norepinefrina)

Síntese dos ácidos biliares (colesterol → 7 α -hidroxicolesterol → ácidos cólico e

quenodesoxicólico)

Síntese de esteróides no córtex supra-renal

Absorção de ferro ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ no estômago)

VITAMINA A – EFEITOS BIOLÓGICOS**Efeitos Biológicos**

Manutenção do tecido epitelial

Sinais de deficiência

Pele seca e escamosa (queratina)

Anemia

Susceptibilidade a infecção e cancro

Depressão do sistema imunitário

Cegueira (nocturna ou total)

Xeroftalmia (queratinização da córnea)

VITAMINA A

Precursor (es): β -Caroteno (Carotenoides de plantas)

Formas activas: Retinol, retinal, ácido retinoico

Orgão de depósito: Fígado (retinal-palmitato)

Funções biológicas:

β -Caroteno = antioxidante

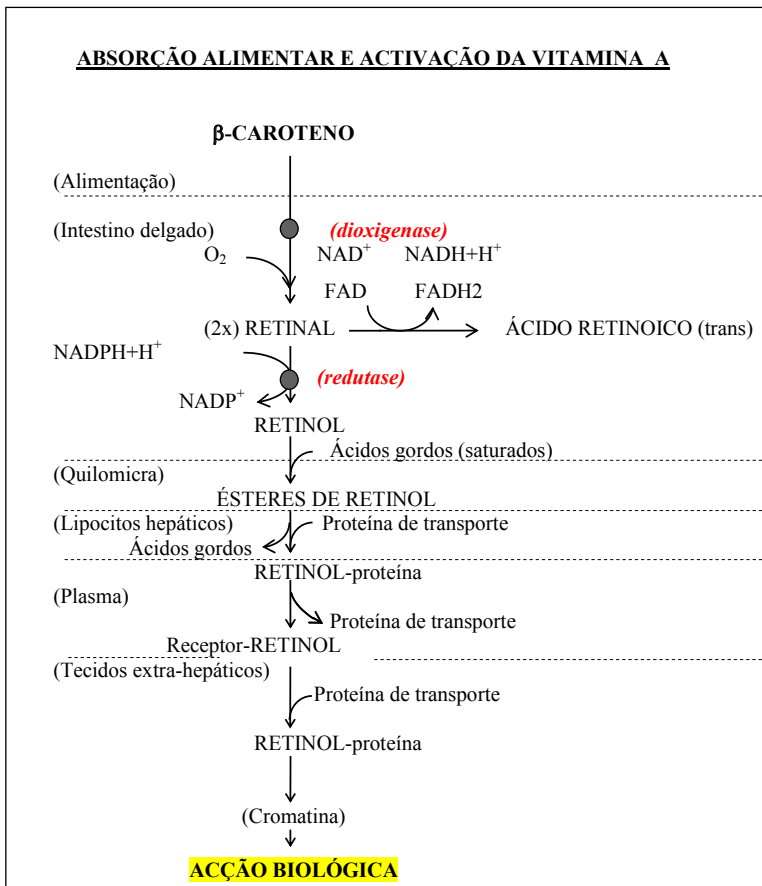
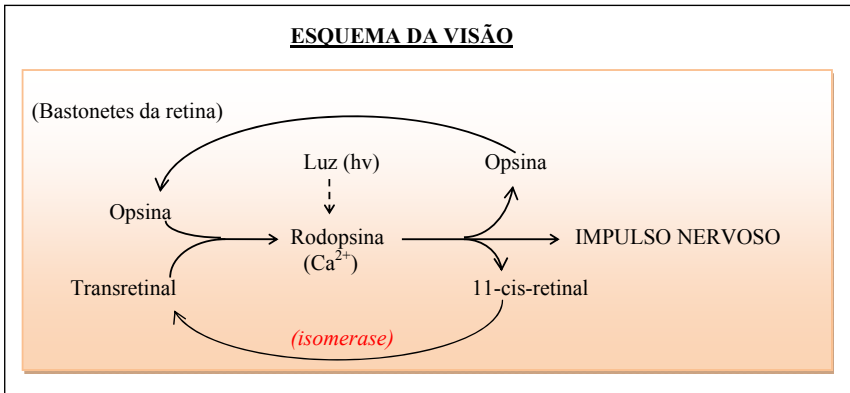
Retinil-fosfato = síntese de glicoproteínas e mucopolissacáridos

Retinol e ácido retinoico (hormonas tipo esteroides) = crescimento e diferenciação celular

Retinal = ciclo visual

Alimentos mais ricos: Precursores: vegetais verdes (escuro) e cor de laranja

Retinol = gema de ovo, manteiga, leite, fígado



VITAMINA E	
– Principais características –	
Precursor
Forma activa	α -Tocoferol
Locais de depósito	Estruturas e meios lipídicos (Lipoproteínas, membranas, tecido adiposo)
Funções biológicas	Antioxidante
Sinais de deficiência	Hemólise (por fragilidade da membrana eritrocitária) Neurológicos
Alimentos mais ricos	Sementes, milho, soja

MAGNÉSIO (Mg^{2+})	
– Principais características –	
Fontes Alimentares	
. Vegetais verdes (folhas)	
Modulação Metabólica	

Funções	
. Constituinte de ossos e dentes	
. Cofactor enzimático	
Estados Deficitários	
Causas:	
. Mal-absorção	
. Diarreias	
. Alcoolismo	
Estados Tóxicos	
. Hiporreflexia tendinosa profunda	
. Depressão respiratória	

POTÁSSIO (K⁺) – <u>Principais características</u> –	
<p>Fontes Alimentares</p> <ul style="list-style-type: none"> . Vegetais, frutas, nozes, castanhas <p>Modulação Metabólica</p> <ul style="list-style-type: none"> . Aldosterona <p>Funções</p> <ul style="list-style-type: none"> . Principal catião intracelular . Actividade neuromuscular . ATPase Na⁺, K⁺ 	<p>Estados Deficitários</p> <p><i>Causas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . Perdas de líquidos orgânicos . Doenças, lesões <p><i>Consequências:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . Adinamia . Paralisia . Confusão mental <p>Estados Tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> . Paragem cardíaca . Úlceras no intestino delgado

SÓDIO (Na⁺) – <u>Principais características</u> –	
<p>Fontes Alimentares</p> <ul style="list-style-type: none"> . Sal <p>Modulação Metabólica</p> <ul style="list-style-type: none"> . Aldosterona <p>Funções</p> <ul style="list-style-type: none"> . Principal catião extracelular . Regulação da volémia plasmática . Equilíbrio ácido-base . Funções neuromusculares . ATPase Na⁺, K⁺ 	<p>Estados Deficitários</p> <ul style="list-style-type: none"> . Perda de líquidos orgânicos <p>Estados Tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> . Hipertensão arterial

CLORETO (Cl)

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Sal

Modulação Metabólica

- . -----

Funções

- . Equilíbrio de líquidos e electrólitos
- . Secreções do tubo digestivo
- . Trocas electrolíticas ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$)

Estados de Deficiência

Causas:

- . Dietas redutivas (infância)
- . Perdas de líquidos orgânicos
- . Doença renal

Estados tóxicos

- . -----

MANGANÉSIO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Heterogénea

Funções

- . Cofactor enzimático (hidroxilases transferases, descarboxilases)
- . Síntese de glicoproteínas e proteoglicanos
- . Cofactor de superóxido dismutase (mitocondrial)

CRÓMIO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Carne, fígado, sementes, queijo, nozes, amêndoas

Funções

- . Potência a acção da insulina

COBALTO

Fontes Alimentares

- . Alimentos animais

Funções

- . Constituinte da Vit B12

COBRE

Fontes Alimentares

- . Fígado

Funções

- . Cofactor de oxidases e superóxido dismutase (citósol)
- . Absorção do ferro

MOLIBDÉNIO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Heterogénea

Funções

- . Constituinte de oxidases

IODO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Sal iodado, marisco

Funções

- . Constituinte de hormonas tiroideias (T₃ e T₄)

FERRO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Carne, fígado, ovos, metais de cozinha

Funções

- . Constituinte de hemoproteínas

FLÚOR

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Água (doce)

Funções

- . Endurecimento de ossos e dentes

SELÉNIO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Heterogénea (carne e plantas)

Funções

- . Constituinte da peroxidase do glutationa
- . Antioxidante (em associação com vit E)

SÍLICA

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Plantas

Funções

- . Calcificação óssea
- . Metabolismo dos glicosaminoglicanos (cartilagem e tecido conjuntivo)

ZINCO

– Principais características –

Fontes Alimentares

- . Heterogénea

Funções

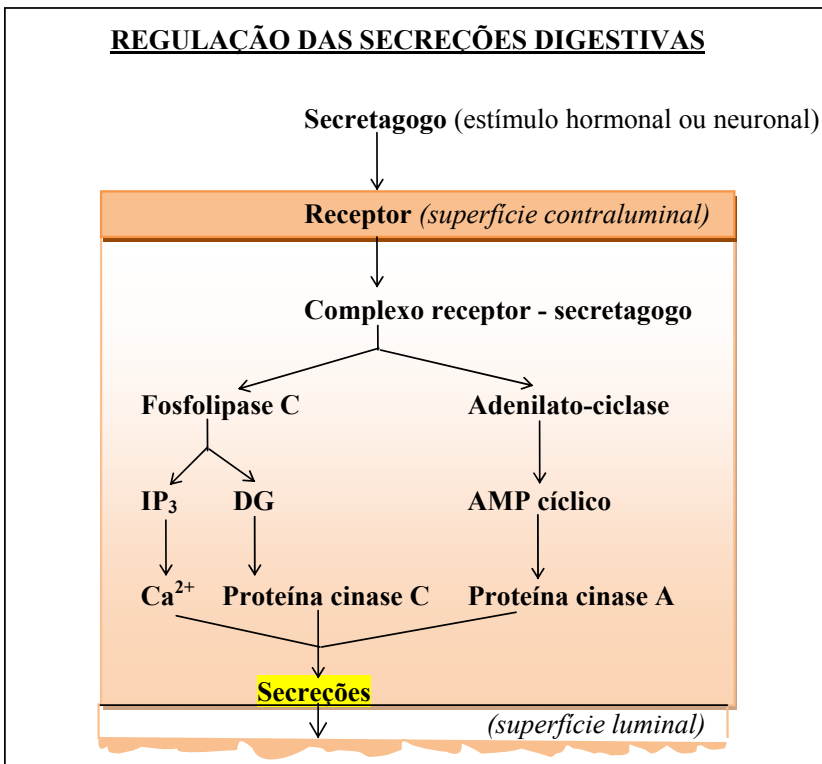
- . Cofactor enzimático

2 – DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE ALIMENTOS

SECREÇÕES DIGESTIVAS

- Enzimas
- Ácidos (sais) biliares
- Electrólitos
- Ácido (HCl); Base (NaHCO₃)

REGULAÇÃO DAS SECREÇÕES DIGESTIVAS



TIPOS DE SECRETAGOGOS

- Neurotransmissores (p.ex., acetilcolina)
- Aminas biogénicas (p.ex. histamina)
- Hormonas peptídicas (p.ex. gastrina)

PROPRIEDADES DA SALIVA (pH \cong 6,8)

Lubrificante
 Dissolução das moléculas alimentares
 Meio de acção de hidrolases
 Meio de excreção (drogas, iões inorgânicos, IgA)

ENZIMAS DA SALIVA

- . **Amilase** (inactivação a \leq pH 4,0):
 Amido, Glicogénio \longrightarrow Amilose
- . **Lipase** (?)

ENZIMAS DO SUCO GÁSTRICO (pH = 1,0)

- . **Pepsina** (Pepsinogénio $\xrightarrow{H^+}$ Pepsina):
 Pepsina
 Proteínas \longrightarrow Polipéptidos (endopeptidase)
- . **Casease** (ou quimosina):
 Caseína $\xrightarrow{Ca^{2+}}$ Paracaseína
- . **Lipase**:
 Triacilgliceróis \longrightarrow Ácidos gordos + 1,2-Diacilgliceróis

GASTRINA

– Principais funções –

- Secreção de HCl gástrico
- Secreção de pepsina
- Contracção gástrica
- Crescimento (regeneração) da mucosa gástrica

GASTRINA

– Estimulação e inibição da secreção –

Estimulação:

- Descarga do vago
- Distensão gástrica
- Alimentos no estômago
- Hipercalcemia

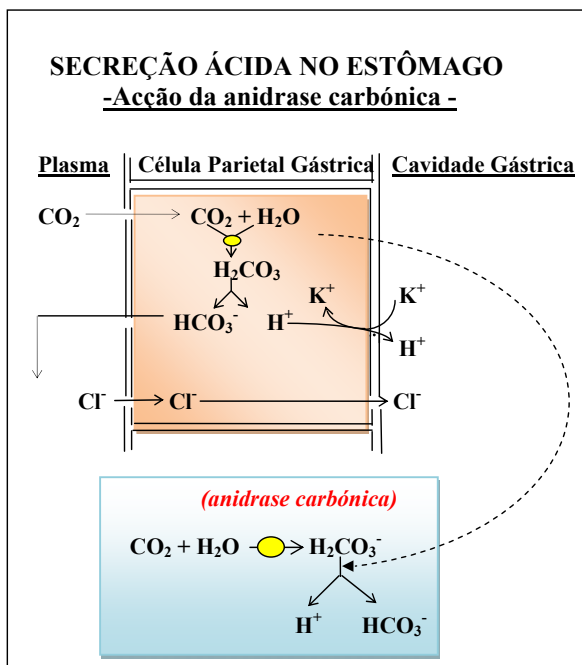
Inibição:

- Acidez gástrica
- Outras hormonas gastrointestinais (p. ex: secretina)

FUNÇÃO GÁSTRICA

– Técnicas de observação mais comuns –

- Endoscopia
- Radiografia de contraste
- Análises bioquímicas da secreção gástrica
 - Teste de pentagastrina
 - Determinação da gastrinemia



PROPRIEDADES DA BÍLIS (pH > 7.0)

- Emulsionante
- Neutralizante
- Excreção (ácidos biliares, colesterol, drogas, pigmentos biliares, toxinas, substratos inorgânicos)
- Metabolização dos pigmentos biliares

PÂNCREAS

- Regulação endócrina da secreção exócrina -

A presença de HCl no duodeno estimula a secreção local das seguintes hormonas:

Hormonas

Secretina-
Colecistocinina-

Principais efeitos

Estimula a secreção alcalina
Estimula a secreção enzimática

SÍNDROMA DE ZELLIGER-ELLISON

- Causas – Hipergastrinemia (> 200mg/L; normal <50mg/L) resultante de tumores (gastrinoma, 60% maligno) no pâncreas, duodeno ou, mesmo, nas células G do pâncreas
- Situação – Úlcera gástrica (recorrentes ou atípicas) no duodeno
Esteatorreia (eventual, por inibição da lipase pancreática pelo excesso de acidez gástrica)
- Tratamento – Remoção cirúrgica do tumor
Vagotomia
Inibição da secreção gástrica (antagonistas H₂, inibidores de ATPase H⁺K⁺)

LOCALIZAÇÃO DOS PRINCIPAIS COMPONENTES DA DIGESTÃO ALIMENTAR

Órgão	Funções
Glândulas salivares	– Mastigação, lubrificação e pré-decomposição (de glícidos e lípidos)
Estômago	– Proteólise inicial, lipólise (continuação) e formação de HCl
Fígado	– Síntese de colesterol e sais biliares
Vesícula	– Concentração e excreção de bílis
Pâncreas	– Síntese de NaHCO ₃ e enzimas digestivas (dos glícidos, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos)
Intestino delgado	– Digestão terminal dos alimentos e absorção de nutrientes, vitaminas e electrólitos
Intestino grosso	– Decomposição final de resíduos alimentares e absorção de electrólitos

(Adaptação de Devlin, Textbook of Biochemistry, 1992)

DIGESTÃO INTESTINAL	
Local	Enzimas principais
<u>Intraluminal</u> –	Pancreáticas
<u>Nas microvilosidades dos enterocitos</u> –	Di- e oligossacaridasas, Di- e aminopeptidasas, Esterases
<u>No citoplasma dos enterocitos</u> –	Di- e tripeptidasas

FUNÇÃO EXÓCRINA PANCREÁTICA – <u>Técnicas de observação mais comuns</u> –
<u>Análise bioquímica:</u>
Directa – Teste de secretina – colecistocinina
Indirecta – Teste de fluoresceína dilaurato

<u>ENZIMAS DE SECREÇÃO PANCREÁTICA (pH ≥ 7.5-8.0)</u>
• <u>Amilase:</u> (amido, glicogénio → maltose, maltotriose ,oligossacáridos glicose)
• <u>Lipase:</u> (triacilgliceróis → 2-monoacilglicerol, glicerol, ácidos gordos)
• <u>Colesterol-esterase (hidrolase):</u>
• (éster de colesterol → colesterol (livre) + ácido gordo)
• <u>Ribonuclease, Desoxirribonuclease:</u> (RNA, DNA → nucleótidos)
• <u>Fosfolipase A₂:</u> (glicerofosfolípidos → lisofosfolípidos + ácidos gordos)

ENZIMAS DE SECREÇÃO PANCREÁTICA (pH ≥ 7,5-8,0)**. Endopeptidases****. Tripsina:**

(tripsinogénio $\xrightarrow{\text{(enterocinase)}}$ tripsina)
 (+)

. Quimotripsina:

(quimotripsinogénio $\xrightarrow{\text{(tripsina)}}$ quimotripsina)

. Elastase:

(proelastase $\xrightarrow{\text{(tripsina)}}$ elastase)

. Exopeptidases**. Carboxipeptidases:**

(procarboxipeptidase $\xrightarrow{\text{(tripsina)}}$ carboxipeptidase)

ENZIMAS DE SECREÇÃO ENTÉRICA**. Aminopeptidases (exopeptidases), dipeptidases:**

(oligopéptidos \longrightarrow aminoácidos)

. Oligossacaridases, dissacaridases:

(oligosacáridos, dissacáridos \longrightarrow monossacáridos)

. Fosfatases:

(remoção do fosfato de fosfatos orgânicos)

. Polinucleotidases:

(ácidos nucleicos \longrightarrow nucleótidos)

. Nucleosidases:

(nucleósidos \longrightarrow base azotada + pentose-fosfato)

. Fosfolipases:

(fosfolípidos \longrightarrow glicerol + ácidos gordos + fosfato + base)

PRINCIPAIS PRODUTOS FINAIS DA DIGESTÃO

Proteínas —→ Aminoácidos

Glicídios —→ Monossacáridos

Lípidos —→ Ácidos gordos, glicerol, monoacilgliceróis

Ácidos nucleicos —→ Bases azotadas, nucleósidos, pentoses-fosfato

 Celulose —→ Fibra (resíduo não digerível)

SÍNDROMA DE ZELLWEGER

Caracterização patológica

- Doença rara autossômica recessiva
- Lesões no fígado, rins, cérebro e esqueleto
- Morte precoce antes de 6 meses de idade

Causa – Defeito no transporte de enzimas peroxissômicas
 (do citosol para o interior dos peroxissomas)

Anomalias bioquímicas

Acumulação de:

- Ácidos gordos de cadeia muito extensa (C₂₄-C₂₆)
- Precursores dos ácidos biliares

Défice dos plasmogénios

Diagnóstico precoce (Amniocentese)

- Presença de enzimas peroxissômicas
- Tipo de ácidos gordos presentes no líquido amniótico

DIGESTÃO LIPÍDICA

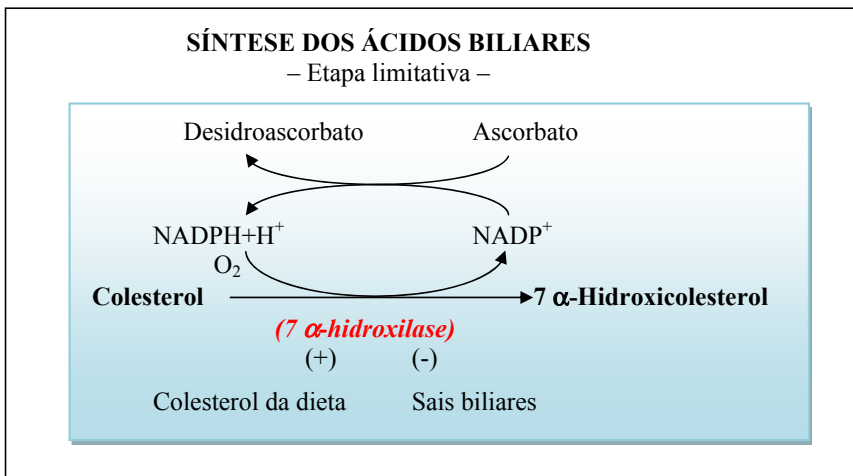
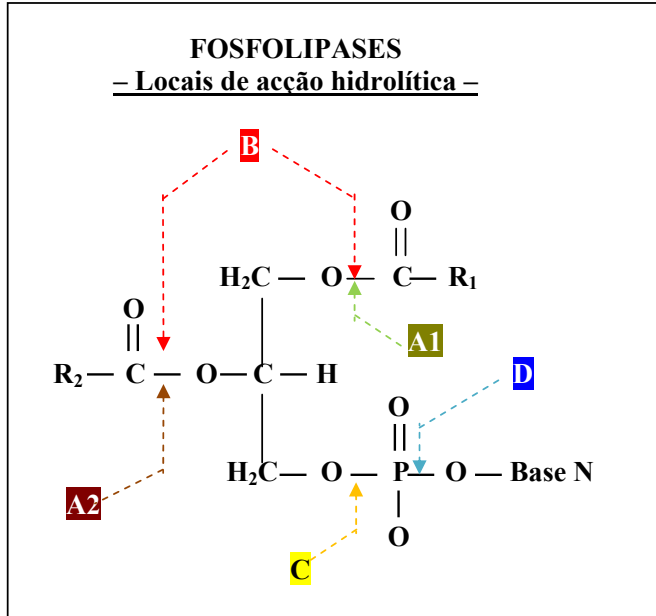
Produtos das lipases pré-duodenais

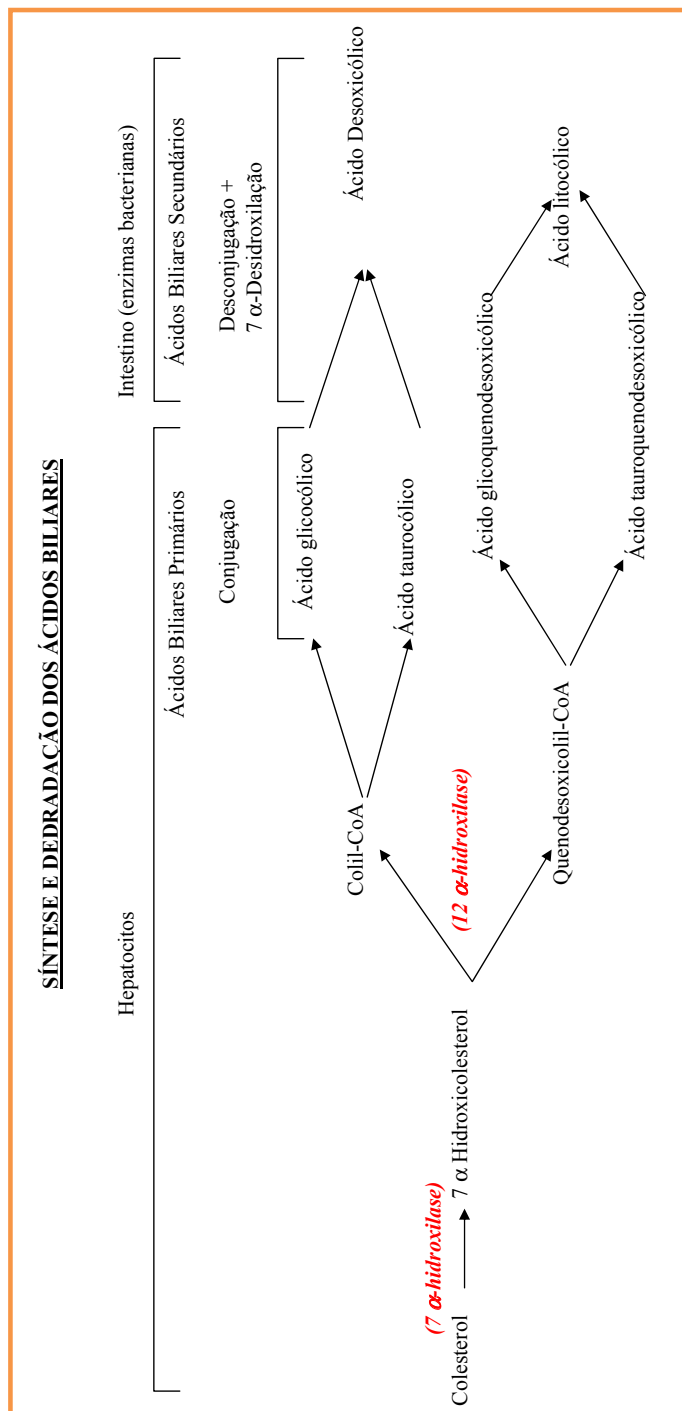
Fosfolípidos

Sais biliares
+

(lipase pancreática, fosfolipase A₂, co-lipase)

↓
 Produtos de hidrólise lipídica

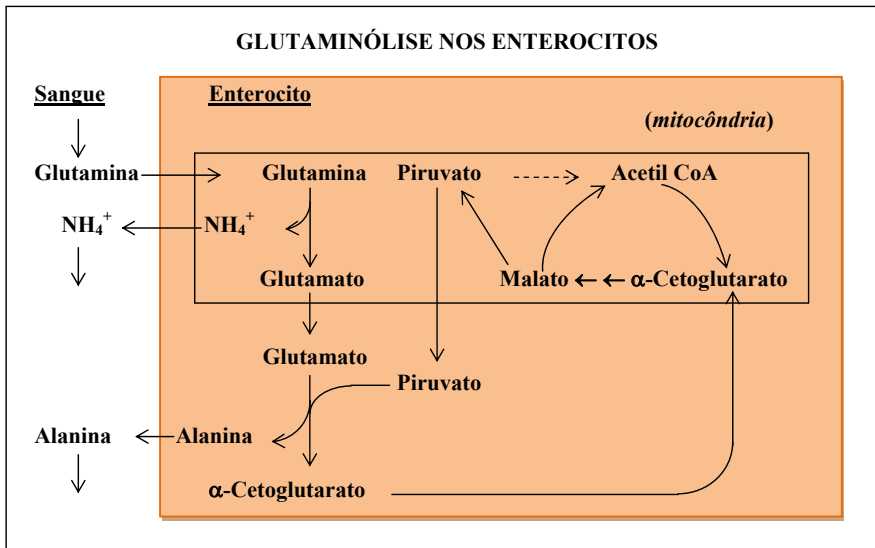




FUNÇÃO INTESTINAL
 – Técnicas de observação mais comuns –

- Endoscopia com biopsia
- Radiografia de contraste
- Análises bioquímicas:
 - Testes:
 - Absorção dos glicídios
 - Absorção de D-xilose
 - Absorção de mistura de monossacáridos e/ou dissacáridos
 - Absorção dos aminoácidos
 - Absorção de aminoácidos específicos
 (p.ex. triptofano, na doença de Hastrup)
 - Absorção dos lípidos
 - Lípidos fecais
 - Trioleína ¹⁴C
 - Hipercrecimento bacteriano
 - Cultura do conteúdo duodenal
 - Xilose ¹⁴C
 - Função ileal
 - Shilling (vit B12)

GLUTAMINÓLISE NOS ENTEROCITOS



MALABSORÇÃO

(por déficit de absorção e de digestão)

Principais causas

Deficiência pancreática
Deficiência hepatobiliar
Deficiência intestinal
Proliferação bacteriana

Caracterização clínica

por retenção de nutrientes não absorvidos

Diarreia; esteatorreia
Distensão e indisposição abdominal
Flatulência

Características clínicas

por diminuição da absorção de nutrientes

Perda de peso
Menor desenvolvimento corporal
Edema (hipo-albuminemia)
Anemia (ferro, Vit B12, folato)
Raquitismo e osteomalácia (Vit D)
Tendência hemorrágica (Vit K)

ABSORÇÃO

Local preferencial: 90% pelo intestino delgado

Vias:

- . Sistema porta-hepático
- . Sistema linfático

ABSORÇÃO DOS GLÍCIDOS

Local: jejuno

Via: Sistema porta-hepático

Forma de absorção: monossacáridos

Mecanismos:

- (a) Transporte activo
 - Dependente de Na⁺
 - Independente de Na⁺
- (b) Difusão simples
- (c) Misto

ABSORÇÃO DOS LÍPIDOS

Local: Jejuno

Formas principais de absorção do lúmen:

- . 2-Monoacilgliceróis
- . Ácidos gordos
- . 1-Monoacilgliceróis
- . Lisofosfolípidos
- . Colesterol
- . Glicerol
- . Triacilgliceróis
- . Cadeias curta e média

Formas transportadas em circulação:

(a) sistema linfático (quilomicra):

- . Triacilgliceróis
- . Fosfolípidos
- . Ésteres de colesterol
- . Colesterol

(b) sistema hepático:

- . Glicerol
- . Ácidos gordos <10-12C

ABSORÇÃO DAS PROTEÍNAS

Local: Jejuno

Via: Sistema porta-hepático

Formas de absorção:

- L-aminoácidos
- Oligopéptidos (raro)

Mecanismo:

- . Transporte activo
 - Dependente de Na⁺
 - Independente de Na⁺

LOCAL DE ABSORÇÃO INTESTINAL DE NUTRIENTES

Jejuno

- . Monossacáridos, dissacáridos (raro)
- . Monoacilgliceróis, ácidos gordos, glicerol, colesterol
- . Aminoácidos, dipéptidos (raro)
- . Vitaminas
- . Electrólitos, iões, água

Ileon

- . Sais biliares
- . Vitaminas
- . Electrólitos, água

PUTREFACTÃO E FERMENTAÇÃO INTESTINAIS

Local: Intestino grosso

Agente: flora bacteriana intestinal (= 25% peso seco das fezes)

Substrato

- . Fosfolípidos, aminoácidos (descarboxilação)

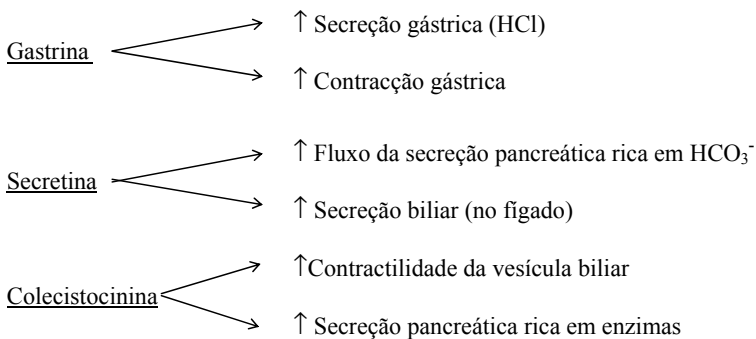
Exemplos de produtos:

- . Gases
 - . Hidrogénio, metano, azoto, sulfídrico
- . Aminas tóxicas (vasoconstritores)
 - . Ptomaína (aminoácidos, em geral)
 - . Cadaverina (lisina)
 - . Agmatina (arginina)
 - . Putrescina (ornitina)
 - . Histamina (histidina)
- . Indois (odor das fezes)
 - . Índol e metilindol (triptofano)
- . Mercaptans e SH₂ (cisteína)
- . Amoníaco

EFEITOS INDUZIDOS POR HORMONAS DIGESTIVAS

HORMONA

EFEITOS



TRANSPORTE DE SOLUTOS DIGESTIVOS

Local onde ocorre

- . Luminal e contra luminal
- . Junções intercelulares

Via

- . Transcelular
- . Paracelular

MEMBRANAS

– Principais funções dos lípidos –

- Deformabilidade celular
- Impermeabilidade celular
- Reparação de roturas membranares
- Fluidez membranar

MEMBRANAS

– Principais classes de lípidos constituintes –

- Fosfoglicéridos/ Fosfoacilgliceróis
 - Fosfatidilcolina
 - Fosfatidiletanolamina
 - Fosfatidilinositol
 - Fosfatidilserina
- Esfingolípidos
 - Esfingomiéline
 - Glicoesfingolípidos
- Colesterol

MEMBRANAS

– Principais funções das proteínas –

Estruturação/integridade celular

Catálise enzimática

Transporte

Reconhecimento/interacção celular

**TIPOS DE MECANISMOS DE TRANSPORTE
MEMBRANAR**

- Difusão
- Transporte facilitado por:
 - Canais e poros
 - Transportadores
 - Modificadores

BIOMEMBRANAS E ALGUMAS FUNÇÕES CELULARES

- Interação/conhecimento celular
- Manutenção/adaptação da forma celular
- Locomoção/deslocação celular
- Controlo da composição do espaço que limitam
- Influência (indirecta) na actividade metabólica

CARACTERÍSTICAS COMUNS A TODAS AS BIOMEMBRANAS

- Tipo de biomoléculas constituintes
- Organização estrutural
- Algumas propriedades

CANAIS IÓNICOS**– Mecanismo de modulação –**

- Fixação do ligando à proteína integral (na face externa ou citoplásmica)
- Fosforilação da proteína integral da membrana
- Potencial eléctrico transmembranar
- Distensão ou pressão na membrana e/ou citoesqueleto

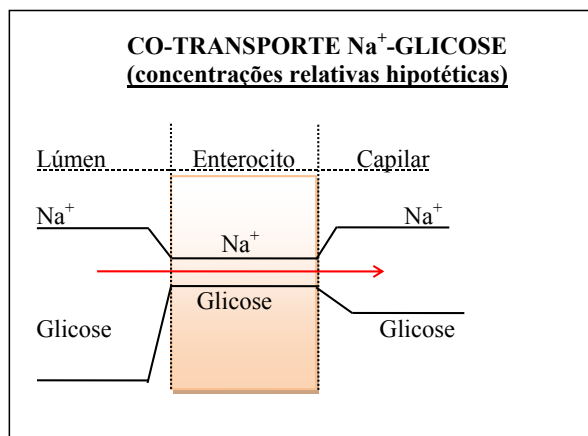
ALGUNS MECANISMOS DE INTERNALIZAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS PELAS CÉLULAS

- ROFEOCITOSE** – Formação de vacúolos na superfície membranar (não antecedida por projecções de citoplasma) pelos quais a célula parece aspirar o material adjacente.
- FAGOCITOSE** – Ingestão e digestão pela célula de substâncias sólidas (p.ex., outras células ou resíduos celulares, microrganismos, tecidos necrosados, partículas estranhas).
- ENDOCITOSE** – Internalização (mediada por receptores e não mediada por receptores) de substâncias do compartimento extracelular através da formação de vesículas na membrana plasmática que se fundem com os lisossomas.
- PINOCITOSE** – Captação activa de partículas líquidas através de invaginações minúsculas da superfície membranar.
- TRASCITOSE** – Transporte de material (partículas líquidas e sólidas) de uma para outra extremidade da célula em vesículas. Estas vesículas movem--se em ambas as direcções, fundindo-se com a membrana plasmática quando captam ou libertam o material no espaço extracelular. Ao contrário da endocitose, as vesículas não se fundem com os lisossomas. Por vezes as vesículas fundem-se entre si formando uma espécie de canal (poro) que atravessa a célula (p.ex., endotelial) de lado a lado.

<u>PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS MEMBRANAS DOS ENTEROCITOS</u>		
	<u>S. LUMINAL</u>	<u>S. CONTRALUMINAL</u>
<u>ASPECTO MORFOLÓGICO</u>	Microvilosidades	Inespecífico
<u>ENZIMAS</u>	Sacaridasas Peptidasas Fosfatase	ATPase Na ⁺ , K ⁺ Adenilato ciclase Fosfolipase C
<u>SISTEMA DE TRANSPORTE</u>	Co-transporte: . Na ⁺ -glicose . Na ⁺ -aminoácidos . Na ⁺ -ácidos biliares	Difusão facilitada: . Monossacáridos . Aminoácidos neutros

TRANSPORTE ACTIVO
(origens da energia requerida)

- Hidrólise do ATP
- Gradiente electroquímico (iónico)



CARACTERÍSTICAS DOS TRANSPORTADORES DE MEMBRANA

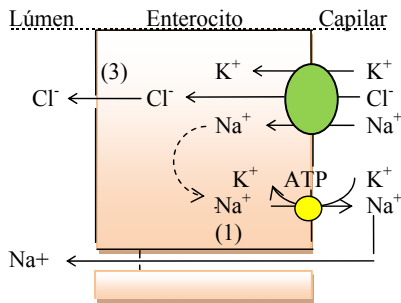
	<u>Transporte mediado passivo</u>	<u>Transporte activo</u>
Vmax Saturação	+	+
Especificidade	+	+
Inibição	+	+
Direcção de transporte	a favor do gradiente de []	contra gradiente de []
Dispêndio de energia	-	+

EPITÉLIO DO TUBO DIGESTIVO – SECREÇÕES ELECTROLÍTICAS

Principal componente: NaCl

Mecanismos:

- (1) ATPase Na^+ , K^+
- (2) Co-transporte Na^+ , K^+ , 2Cl^-
- (3) Canal Cl^-

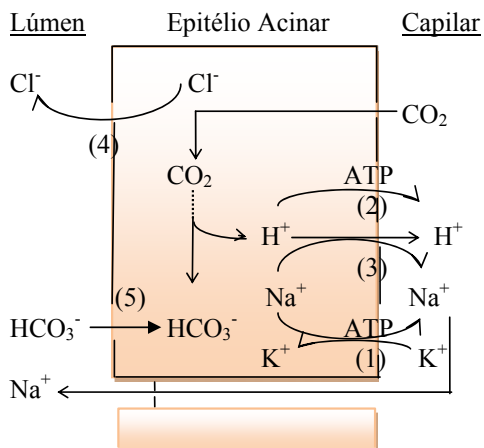


ÁCINOS PANCREÁTICOS - SOLUTOS SECRETADOS

Principais Componentes: NaCl e NaHCO₃

Mecanismos:

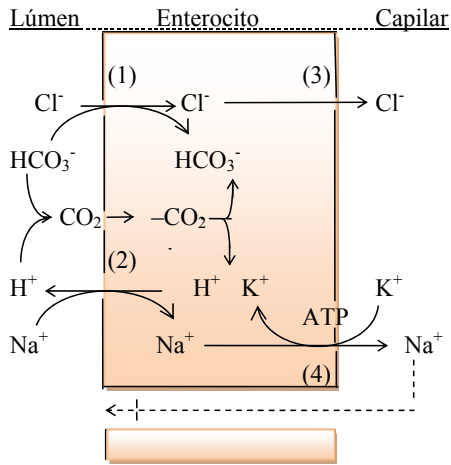
- (1) ATPase Na⁺, K⁺
- (2) ATPase H⁺
- (3) Transportador Na⁺/H⁺
- (4) Canal Cl⁻
- (5) Contra-transporte HCO₃⁻



INTESTINO DELGADO – ABSORÇÃO DE NaCl

Mecanismos:

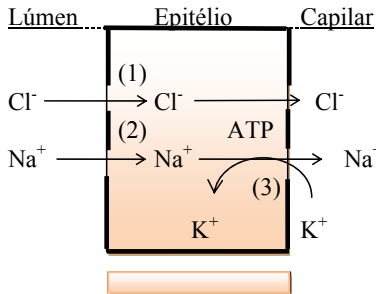
- (1) Transportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$
- (2) Transportador Na^+/H^+
- (3) Canal Cl^-
- (4) ATPase Na^+, K^+



INTESTINO GROSSO – ABSORÇÃO DE NaCl

Mecanismos:

- (1) Canal Cl^-
- (2) Canal Na^+
- (3) ATPase Na^+, K^+



3 – BIOENERGÉTICA E METABOLISMO GERAL

BIOENERGÉTICA-1

A Bioenergética estuda o fluxo e as transformações energéticas associadas às reacções bioquímicas nos organismos vivos.

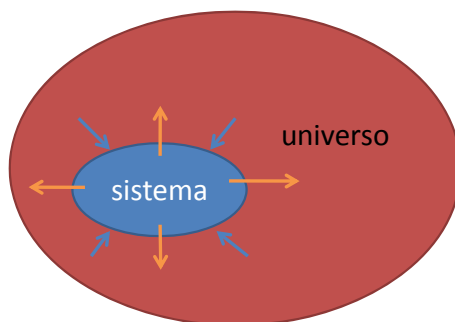
BIOENERGÉTICA-2

Fluxo de matéria e energia

- A manutenção da vida de cada célula ou organismo é assegurada pela constante extracção, transferência e utilização de matéria e energia provenientes do meio exterior.
- Naquele contexto, a célula ou o organismo representam um sistema, enquanto o meio exterior e todos os sistemas constituem o universo

BIOENERGÉTICA-3

- Universo - todo o espaço, energia e matéria existentes;
- Sistema - fracção do espaço em decorre determinado fenómeno físico ou químico.



BIOENERGÉTICA-4

- Tipos de sistema
 - (a) Isolado: não troca matéria nem energia com o meio exterior;
 - (b) Fechado: troca energia mas não troca matéria com o exterior;
 - (c) Aberto: troca matéria e energia com o exterior (ex: organismo vivo).

BIOENERGÉTICA-5

- Tipos de sistema aberto (organismos)

(a) Fotossintéticos - utilizam a energia proveniente da luz solar;

(b) Quimiotróficos - obtêm energia por oxidação de compostos orgânicos (organotróficos) ou inorgânicos (litotróficos).

BIOENERGÉTICA-6

- O organismo humano caracteriza-se como quimioorganoheterotrófico:

obtém energia por oxidação (aeróbia ou anaeróbia) de diferentes tipos de nutrientes orgânicos ingeridos.

BIOENERGÉTICA - 7

- Estado de equilíbrio dinâmico

O fluxo constante de matéria e energia intracelular preserva a composição e o estado de equilíbrio dinâmico do sistema, em contraste com as modificações constantes do meio extracelular.

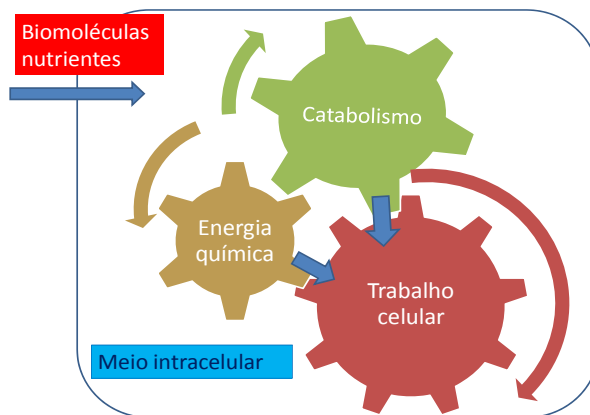
BIOENERGÉTICA-8

- O fluxo energético intracelular decorre a par com a constante captação e conversão da matéria proveniente do meio extracelular.

BIOENERGÉTICA-9

- As transformações químicas intracelulares originam diversos tipos de actividade:
 - (a) metabólica;
 - (b) transporte, gradientes eléctricos e osmóticos;
 - (c) trabalho mecânico;
 - (d) transferência de informação genética;
 - (e) luminescência (alguns organismos).

METABOLISMO GERAL DE UMA CÉLULA



BIOENERGÉTICA - 10

- As células vivas são transdutores energéticos

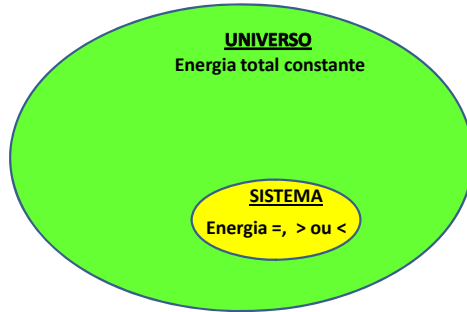
A par das transformações químicas intracelulares, a energia potencial dos nutrientes pode ser convertida (transdução energética) em diferentes tipos de energia, designadamente **química, electromagnética, mecânica e luminosa**.

BIOENERGÉTICA-11

- Os fenómenos de transdução energética obedecem às leis da termodinâmica

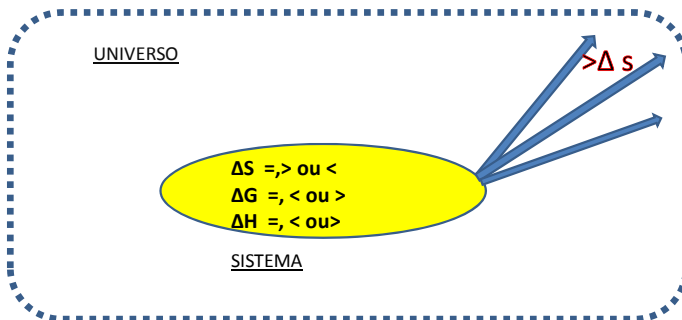
1ª lei da termodinâmica (princípio da conservação da energia)

A energia total no universo permanece constante quaisquer que sejam as transformações físicas ,químicas ou biológicas no sistema ; a energia não pode ser criada nem destruída mas pode mudar de forma e ou ser transferida durante aquelas transformações



2ª lei da termodinâmica

A entropia do universo aumenta continuamente em todos os processos naturais.



BIOENERGÉTICA-12

- Parâmetros termodinâmicos :

- (a) Entalpia (H)- conteúdo calórico do sistema (joule/mole ou calorias/mole);
- (b) Entropia (S)-estado de desordem (no sistema e universo) (joule/mole x graus Kelvin);
- (c) Energia livre ou energia Gibbs (G)- fracção da energia total de um sistema capaz de produzir trabalho em condições de temperatura e pressão constantes (joule/mole ou calorias/mole).

BIOENERGÉTICA-13

Exemplo:



- ΔH** : negativa(perda de calor - reacção exotérmica) ou positiva(ganho de calor - reacção endotérmica);
- ΔS** : aumenta no universo, enquanto diminui no sistema;
- ΔG** : negativa (reacção exergónica) ou positiva(reacção endergónica).

BIOENERGÉTICA-14

- Em condições próprias dos sistemas biológicos (pressão e temperatura constantes), a reacção $A+B \rightarrow P$ decorre com a seguinte variação energética :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

em que

T = temperatura absoluta Kelvin ($25^\circ \text{C} = 298^\circ \text{K}$);

$\Delta G = 0$ quando o sistema atinge o equilíbrio;

$\Delta H \approx \Delta E$ (variação da energia interna total da reacção).

BIOENERGÉTICA-15

- $A \rightarrow B$ é uma reacção espontânea: ao tender para o equilíbrio há perda de conteúdo calórico dos reagentes para o meio ($\Delta H < 0$) e aumento de ΔS , pelo que $\Delta G < 0$ (**exergónica**);
- $C \rightarrow D$ é uma reacção não espontânea, pelo que requer aporte energético para ocorrer: $\Delta H > 0, \Delta S < 0$, pelo que $\Delta G > 0$ (**endergónica**).

BIOENERGÉTICA-16

- O trabalho celular (sob temperatura e pressão constantes) depende exclusivamente da (variação da) energia livre das reacções químicas envolvidas:
- $\Delta G'^0$: energia livre padrão
(concentração: 1 M; pressão: 1 atmosfera; temperatura 25°C; pH=7)
- ΔG : energia livre real
(nas condições de funcionamento celular)

BIOENERGÉTICA-17

- Na reacção $A \rightarrow B$, a velocidade de transformação da concentração de reagentes e produtos por unidade de tempo equivale a:

$$v = -d[A]/d t = +d[B]/d t$$

BIOENERGÉTICA-18

- A velocidade de reacção não informa sobre a estequiometria de reagentes e produtos nem sobre o mecanismo do processo.
- A relação da velocidade inicial com a concentração original das substâncias transformadas é definida por um constante de proporcionalidade (**k**, constante de velocidade) *específica de cada reacção*:

$$-d[A]/d t = v = k[A]$$

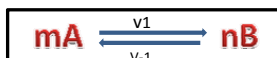
BIOENERGÉTICA-19

- A constante de velocidade (**k**, *rate*) expressa a velocidade de alteração (em termos de concentração ou actividade) de reagentes em produtos por unidade de tempo.
- Na reacção uni - molecular $A \rightarrow B$, gramas ou moles de uma determinada substância (reagente, substrato) são transformados em produto na unidade de tempo, pelo que **k** é proporcional à concentração inicial de A:

$$\text{constante de velocidade} = k[A]$$

BIOENERGÉTICA-20

- Num sistema, cada reacção processa-se até atingir o respectivo ponto de equilíbrio, em que foi concluída a inter-conversão de reagentes e produtos e em que a velocidade é igual em qualquer sentido *:



- * No pressuposto de que a reversibilidade é uma propriedade intrínseca de qualquer reacção química

BIOENERGÉTICA-21

- No ponto de equilíbrio da reacção $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$, em que $v_1 = v_{-1}$,

$$k_1[\text{A}]^m = k_{-1}[\text{B}]^n,$$

ou

$$k_1/k_{-1} = [\text{B}]^n/[\text{A}]^m = K_{eq}$$

K_{eq} é uma constante utilizada em reacções físicas e químicas
 K'_{eq} expressa valores de reacções bioquímicas

BIOENERGÉTICA-22

- A constante de equilíbrio padrão de uma reacção (K_{eq} ou K'_{eq}):
 - (a) , define o ponto em que a concentração e a velocidade de conversão de reagente(s) e produto(s) são constantes;
 - (b) estabelece a relação entre constantes de velocidade da reacção;
 - (c) representa um estado de equilíbrio dinâmico;
 - (d) pode ser calculada a partir da concentração de reagentes e produtos ou da relação entre as respectivas velocidades de conversão.

BIOENERGÉTICA-23

- A *direcção e estado de equilíbrio* das reacções químicas pode ser determinado pela variação da respectiva energia livre:

$$\Delta G_t = \Delta G_p - \Delta G_s$$

Nas reacções espontâneas,

$$\Delta G_p < \Delta G_s \text{ ou } \Delta G'^{\circ} < 0$$

BIOENERGÉTICA-24

Nas reacções bioquímicas

- K'_{eq} é uma expressão termodinâmica que indica o **sentido** de cada reacção específica;
- $\Delta G'^{\circ}$ indica a **tendência** (força) para a que a reacção ocorra espontaneamente em condições padronizadas;
- A **rapidez** das transformações verificadas na reacção é explicitada pelo valor da respectiva constante cinética k . Nas células vivas o valor de k é potenciado pela enzima específica de cada reacção.

BIOENERGÉTICA-25

A relação entre $\Delta G'^{\circ}$ e a K'_{eq} é definida pela equação

$$\Delta G'^{\circ} = -RT \ln K'_{eq}$$

Em que :

R é a constante de gás (1,98 cal/mo/K ou 831 J/mol/K);

T é a temperatura absoluta K;

BIOENERGÉTICA-26

- O valor de K'_{eq} é tanto maior quanto maior for a quantidade de produto resultante até a reacção atingir o seu equilíbrio. Significa que a energia livre padrão é também elevada (reacção exergónica):

$$K'_{eq} \gg 1, \Delta G'^{\circ} < 0$$

- Inversamente, a reacção é endergónica:

$$K'_{eq} \ll 1, \Delta G'^{\circ} > 0$$

BIOENERGÉTICA-27

Em condições reais, o valor de energia livre é deduzido da seguinte equação:

$$\Delta G = \Delta G'^{\circ} + RT \ln \frac{[B]^m}{[A]^n}$$

Em que :

[A] e [B] são as concentrações dos solutos, respectivamente, inicial e final;

Por ser exponencial a relação $\Delta G'^{\circ}$ e K'_{eq} , pequenas alterações da primeira constante originam grandes variações na segunda.

BIOENERGÉTICA-28

- O valor de ΔG está relacionada com a K'_{eq} e é independente da cinética e da via em que ocorre a reacção

Quando a $K'_{eq}=1$, a reacção atinge o equilíbrio ($\Delta G=0$).

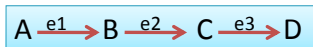
Resolvendo a equação $\Delta G = \Delta G'^{\circ} + RT \ln K'_{eq}$, será:

$$\begin{aligned} \Delta G'^{\circ} &= -RT \ln K'_{eq}, \text{ ou} \\ &= -2,3RT \log K'_{eq} \end{aligned}$$

BIOENERGÉTICA-29

- As variações de energia livre são aditivas

O valor total da $\Delta G'^{\circ}$ de determinada via metabólica é igual ao somatório das variações de energia livre da cada uma das suas etapas:



$$\Delta G' \text{ total} = \Delta G'^{\circ} e1 + \Delta G'^{\circ} e2 + \Delta G'^{\circ} e3$$

Desde que $\Delta G'^{\circ}$ total seja < 0 , a reacção processa-se de A para D

BIOENERGÉTICA-30

- Resumo das características bioenergéticas das reacções bioquímicas:

Valor de K'eq	$\Delta G'^{\circ}$	Sentido da reacção	Características energética
K > 1	< 0	Formação de produtos	Exergónica
K = 1	= 0	Em equilíbrio	0
K < 1	> 0	Regeneração de reagentes	Endergónica

BIOENERGÉTICA-31

- No meio celular a espontaneidade de uma reacção é definida pelo **valor de ΔG** (dependente da respectiva $\Delta G'^{\circ}$ e da concentração de reagentes e produtos). O seu valor de $\Delta G'^{\circ}$ pode ser negativo e, nas condições celulares, ser uma reacção endergónica.
- Se os produtos da reacção forem rapidamente eliminados ou transformados, o valor de ΔG tende a ser também < 0, facilitando a formação continuada dos produtos.

BIOENERGÉTICA-36

As células vivas representam sistemas essencialmente isotérmicos, pelo que utilizam energia química para executarem trabalho celular e assegurarem a continuidade dos processos vitais.

BIOENERGÉTICA-37

A energia química requerida para as actividades vitais da célula é obtida através de reacções de oxidação-redução, com associação de processos endergónicos a reacções exergónicas.

METABOLISMO EM GERAL-1

- Conjunto de reacções químicas, de síntese (anabolismo) e degradação (catabolismo), essenciais à funcionalidade dos organismos vivos.

METABOLISMO EM GERAL-2

O metabolismo é um sistema aberto, em que todas as suas reacções tendem para um estado de equilíbrio, porém nunca atingido enquanto o organismo permanecer vivo.

METABOLISMO EM GERAL-3

Todos os constituintes dos organismos vivos estão em permanente transformação e renovação, por acção de reacções catabólicas e anabólicas.

METABOLISMO- EM GERAL-4

O Catabolismo e o Anabolismo são constituídos por vias de transformação organizadas em séries de etapas, cada um das quais é, quase sempre, catalisada por uma enzima específica para a respectiva reacção química .

METABOLISMO- EM GERAL-5

O Catabolismo e o Anabolismo são constituídos por vias de transformação organizadas em séries de etapas, cada um das quais é, quase sempre, catalisada por uma enzima específica para a respectiva reacção química .

METABOLISMO EM GERAL-6

- Cada via metabólica começa pela transformação química de um substrato inicial e termina com a formação de um produto final, segundo o princípio de “organização por especificidade”.
- O produto final poderá acumular-se transitoriamente, ser utilizado por outra via metabólica ou ser excretado do organismo.
- As substâncias consumidas (substratos ou intermediários metabólicos) ou produzidas (intermediários metabólicos e produtos) em vias metabólicas têm a designação de metabolitos.

METABOLISMO EM GERAL-7

A quantidade de substrato [S] consumido é proporcional à quantidade de produto [P] formado na unidade de tempo (t), quando:

- S está disponível em quantidades muito elevadas;
- a concentração dos intermediários [$I_{1,2,3,\dots,n}$] da via metabólica permanece constante.

METABOLISMO EM GERAL-8

- A transformação metabólica de um substrato em produto ($S \rightarrow P$) decorre com determinada velocidade (v):

$$v = -d[S]/dt = +d[P]/dt$$

- O valor da velocidade varia durante a reacção, deste o máximo inicial (v_0) até ao estado de equilíbrio, em que é igual a zero.
- Tomando como referência v_0 , a variação de S é representada por uma constante de velocidade (k):

$$-d[S]/dt = v = k [S]^n$$

METABOLISMO EM GERAL-9

- A concentração dos intermediários (metabolitos) de uma dada via metabólica depende de constantes de velocidade próprias:
 - (i) a conversão de S em P é condicionada pelo valor de k da etapa mais lenta;
 - (ii) havendo um aumento brusco de [I] antes da etapa limitativa, o fluxo poderá, por auto-regulação, ser desviado para via alternativa localizada a montante;
 - (iii) após ser ultrapassado aquele constrangimento, aumenta o fluxo a jusante, com maior formação de P.

METABOLISMO EM GERAL-10

- Em cada célula viva decorrem simultaneamente milhares de reacções enzimáticas, de síntese e degradação, que partilham muitos dos intermediários metabólicos comuns, em proporções variáveis, consoante as necessidades em cada instante.
- A perfeita e regular funcionalidade daquela rede de sequências interdependentes e interligadas está estritamente dependente de mecanismos reguladores intracelulares que asseguram as quantidades, proporções e o sincronismo das sínteses e degradações metabólicas.

METABOLISMO EM GERAL-11

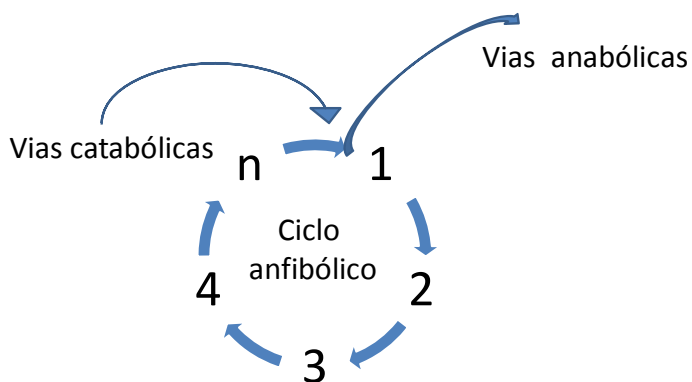
Estado de equilíbrio dinâmico

Qualquer que seja o valor do fluxo metabólico, a formação dos intermediários (substratos) e produtos de cada reacção decorre com velocidade (v_1, v_2) idêntica:



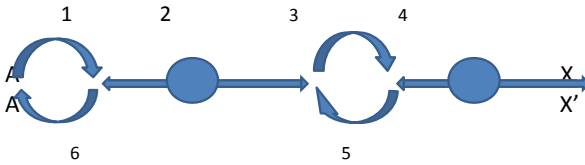
Quando há alterações de fluxo, os valores de v em cada etapa são reajustados por mecanismos reguladores, próprios dessas etapas e de toda a sequência, para um novo estado de equilíbrio dinâmico.

METABOLISMO EM GERAL-12



METABOLISMO EM GERAL-13

- A síntese e degradação intracelular de determinadas substâncias pode ocorrer através de vias em que a maior parte das enzimas catalisa reacções opostas:



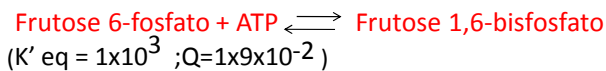
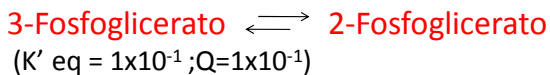
As enzimas **1** e **3** catalisam reacções, num único sentido ($A \rightarrow X$) e têm acção reguladora na via, enquanto as enzimas **5** e **6** catalisam reacções recíprocas, em sentido oposto ($X' \rightarrow A'$).

As enzimas **2** e **4** catalisam etapas comuns, em ambos os sentidos.

METABOLISMO EM GERAL-14

- O fluxo metabólico pode seguir direcções opostas em determinadas seqüências, dependendo da actividade das enzimas específicas, do estado (constante) de equilíbrio (K'_{eq}) e relação da acção de massas (Q) dessas reacções (p.ex, na glicólise e gliconeogénese).

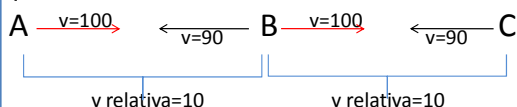
Ex:



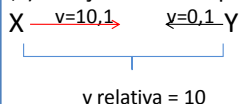
METABOLISMO EM GERAL-15

- Opções de direcção (opostas) em função de K' eq e Q

(i) Reacções quase em equilíbrio ($\Delta G'$ quase igual a zero):



(ii) Reacção em desequilíbrio ($\Delta G' \ll 0$):



METABOLISMO EM GERAL-16

- Mecanismos reguladores das vias metabólicas

Asseguram a manutenção e reajustamentos adequados do fluxo metabólico em cada etapa e toda a sequência, sempre que haja alterações de fornecimento externo de substrato(s) ou consumo de produto(s), a nível de:

- (i) Concentração de metabolitos
- (ii) Velocidade de fluxo
- (iii) Direcção do fluxo

METABOLISMO EM GERAL-17

- Regulação e economia metabólica:
 - (i) Seleção de substrato adequado para as necessidades metabólicas imediatas;
 - (ii) Partilha de substratos, enzimas ou metabolitos entre vias distintas, em função das exigências metabólicas imediatas;
 - (iii) Restrição de actividade simultânea em vias metabólicas com finalidades opostas;
 - (iv) Inibição de vias catabólicas ou anabólicas quando há acumulação do respectivo produto final.

METABOLISMO EM GERAL-18

- Tipos de mecanismos de regulação metabólica e nível de intervenção:
 - (i) moleculares - ex: DNA (genes, proteínas e etapas reguladoras), [ATP]/[ADP], [NAD]⁺/[NADH], [NADP]⁺/[NADPH]; FAD/FADH₂
 - (ii) celulares - ex: sistemas de transporte e receptores membranares;
 - (iii) corporais - ex: sistema nervoso, sistema endócrino.

METABOLISMO EM GERAL-19

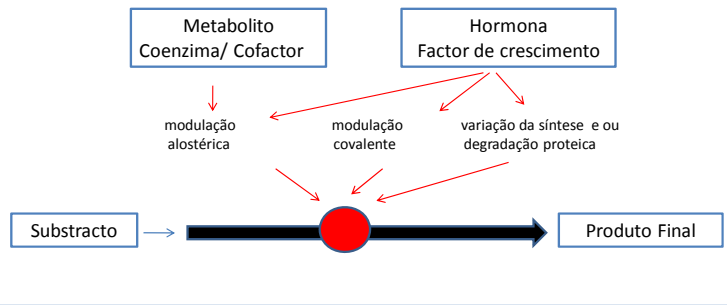
- Características gerais das reacções enzimáticas irreversíveis em vias metabólicas opostas:
 - (a) Termodinamicamente desfavoráveis;
 - (b) Localizadas em compartimentos celulares diferentes.

METABOLISMO EM GERAL-20

- Regulação através da actividade enzimática:
 - (i) Lenta - por variação da quantidade de moléculas:
 - síntese, e ou
 - degradação.
 - (ii) Rápida - por alteração de actividade das moléculas enzimáticas pré-existentes:
 - variação da disponibilidade de substrato, e ou
 - modulação alostérica, e ou
 - modulação covalente, e ou
 - compartição celular.

METABOLISMO EM GERAL-21

Regulação das vias metabólicas em organismos multicelulares por sinais intra e ou extracelulares:



METABOLISMO EM GERAL-22

- Principais categorias de reacções metabólicas

- Oxidação – redução ;
- Formação ou rotura de ligações de carbono - carbono
- Reorganização intramolecular;
- Transferência ;
- Formação de radicais livres

METABOLISMO EM GERAL-23

- As vias metabólicas asseguram a transferência e a conversão de matéria e energia que possibilitam o trabalho biológico.
- O trabalho biológico é indispensável para que os organismos permaneçam vivos, cresçam e reproduzam-se.
- Para funcionarem, as vias metabólicas dependem de catalisadores biológicos e de fontes bioenergéticas.

METABOLISMO

-características

Normal - Capacidade de adaptação a alterações fisiológicas, p.ex.:

jejum
exercício físico
crescimento
gravidez
lactação
envelhecimento

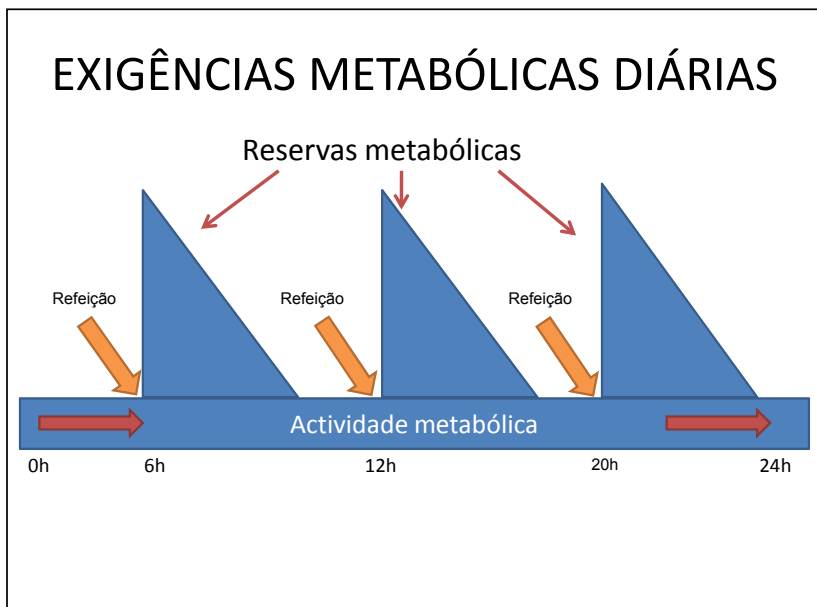
Anormal - Alterado em situações ,p.ex:

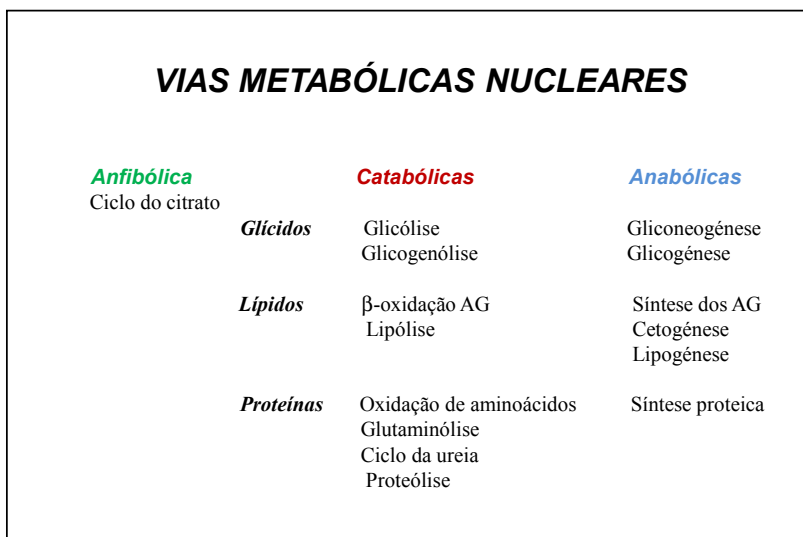
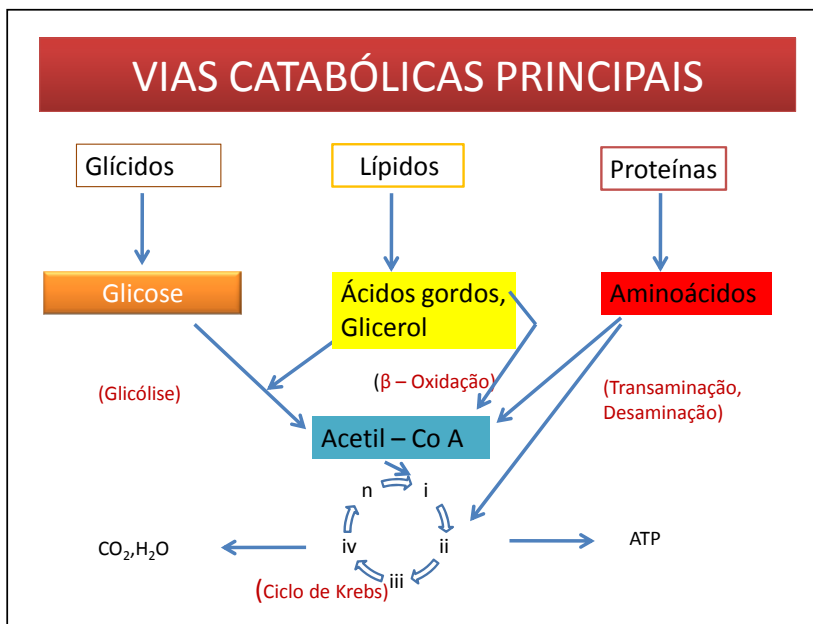
anomalias dietéticas,
anomalias endocrinológicas,
doenças
intoxicações

HOMEM ADULTO (70 Kg PESO)
- Exigências diárias e principais reservas energéticas -

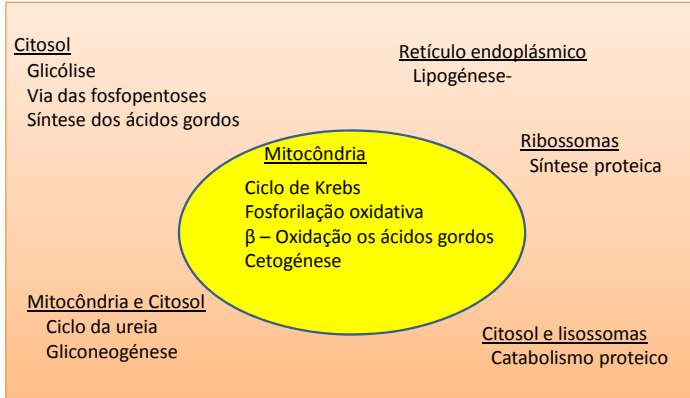
	(k calorías)
<u>Exigências energéticas diárias:</u>	2.400-2.900
Glúcidos: 40-60%	
Lípidos: 30-40%	
Proteínas: 10-15%	
<u>Reservas metabólicas potenciais:</u>	
Triglicéridos	100.000- 140.000
Proteínas (utilizáveis)	25.000
Glicogénio	600- 1600
Glicose	40

1kcal=4,184 kJ





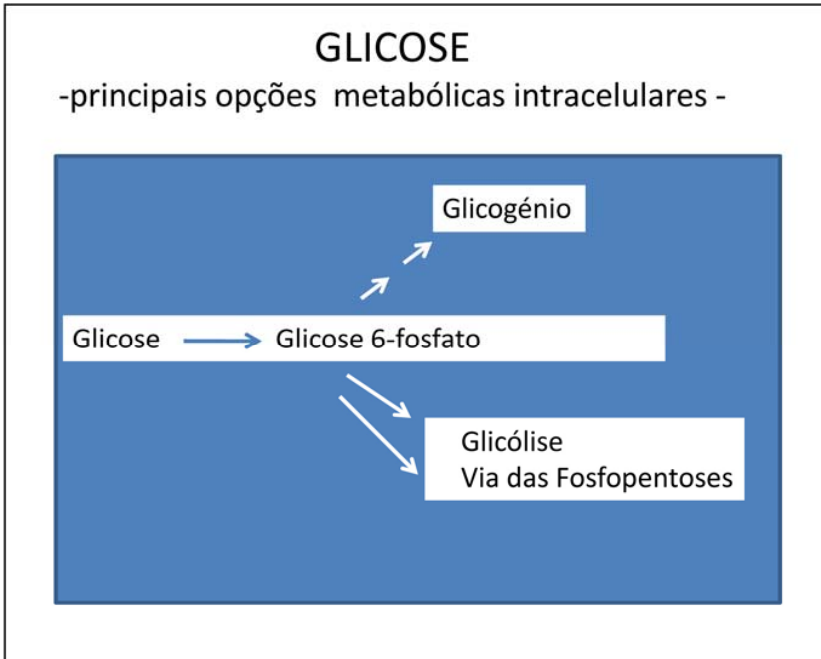
VIAS METABÓLICAS NUCLEARES -distribuição por compartimentos subcelulares-



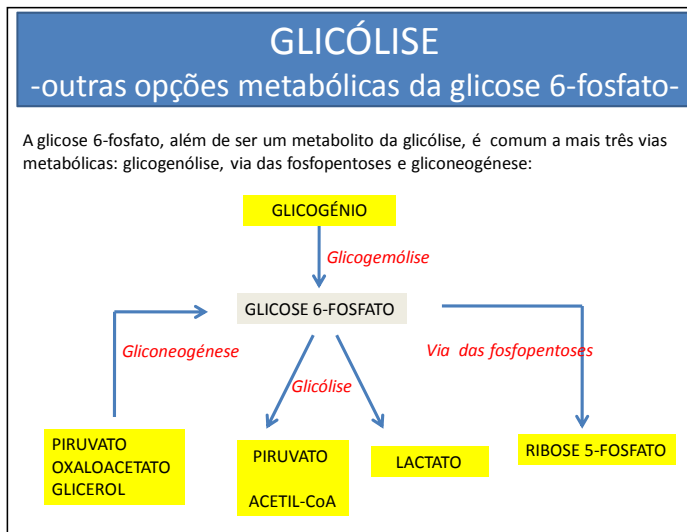
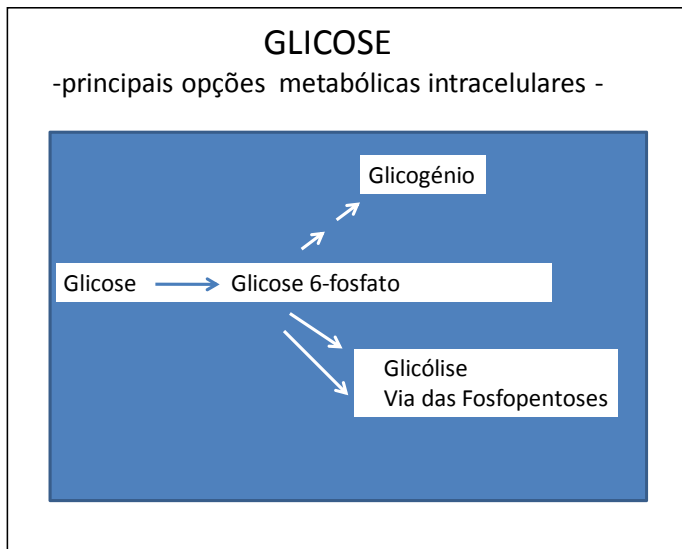
VIAS METABÓLICAS NUCLEARES - prevalência tecidual -

As vias metabólicas nucleares existem e funcionam em virtualmente todos os tipos celulares. Há porém exceções, em particular nos tipos celulares que funcionam em anaerobiose estrita, não possuem organitos ou são caracterizados por actividade especializada ou quantitativamente relevante.

VIA	TIPO CELULAR-TECIDO	PREFERENCIA
Ciclo de Krebs	-Células com mitocôndrias	
Glicólise aeróbia	- Todos	
Glicólise anaeróbia – dependência exclusiva	- Eritrocitos, olho(córnea, cristalino, parte da retina)	
-quase exclusiva	-Medula renal ,leucocitos, fibras musculares brancas, testículos	
Gliconeogénese	-Hepático e renal (9/1)	
Glicogénese e Glicogenólise	-Hepático e muscular	
Lipogénese e Lipólise (na generalidade)	-Adiposo e hepático	
Cetogénese	- Hepático	
Síntese e Degradação Proteicas	- Hepático e muscular (esquelético)	
Ciclo da ureia	-Hepático	



4 – METABOLISMO DOS GLÍCIDOS E DERIVADOS



GLICÓLISE

-algumas características (1)-

A GLICÓLISE :

- Ocorre no citosol de todos os tipos celulares;
- É a principal via de oxidação metabólica das hexoses (principalmente a glicose e de outras hexoses provenientes da alimentação);
- É constituída por 11 etapas enzimáticas, através das quais cada molécula de glicose é transformada em duas trioses, de piruvato ou lactato (consoante o estado redox celular);
- A equação geral da oxidação de cada mole de glicose, em anaerobiose, é a seguinte:

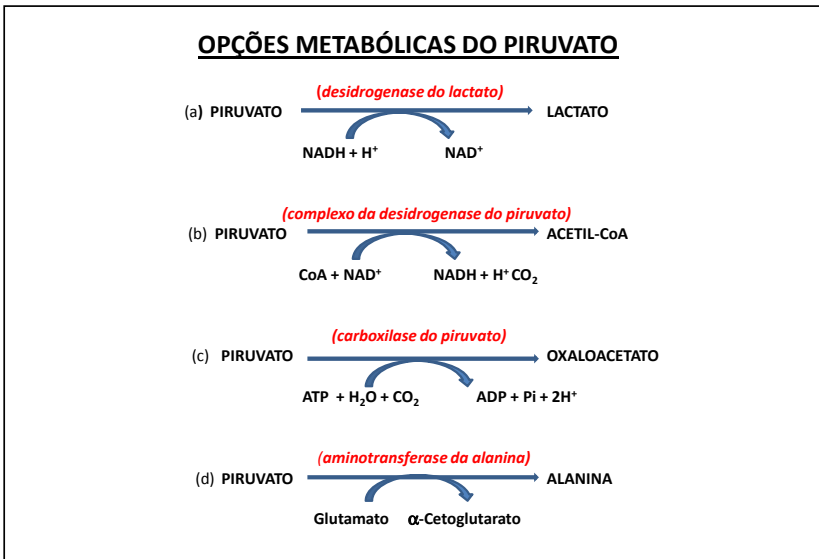
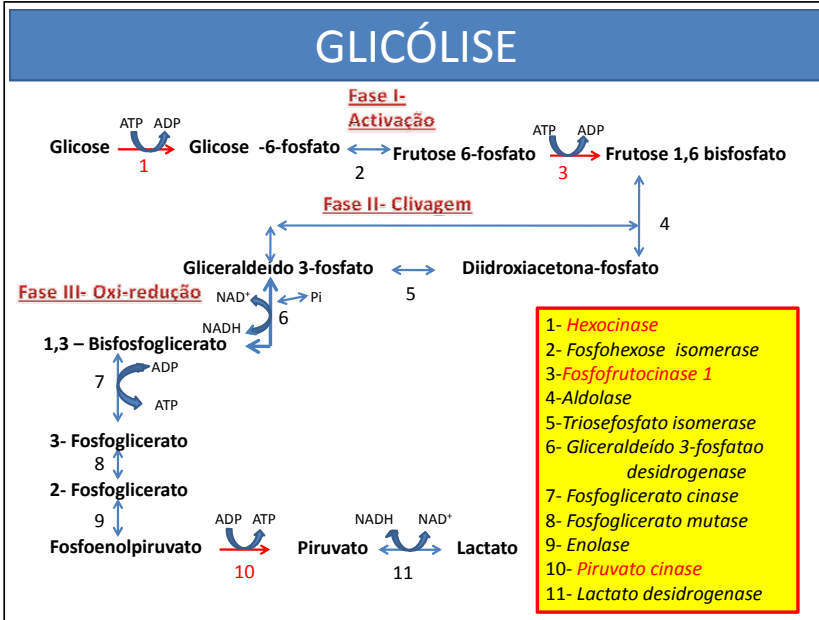
$$\text{Glicose} + 2\text{ADP} + 2\text{P}_i \longrightarrow 2 \text{Lactato} + 2\text{ATP} + 2 \text{H}_2\text{O} ;$$
- É a principal via de aproveitamento metabólico e de obtenção energética de células estritamente dependentes da glicose;
- É um via de recurso para a obtenção energética de emergência pela maior parte dos tipos celulares, em situação de carência acentuada ou total de oxigénio.

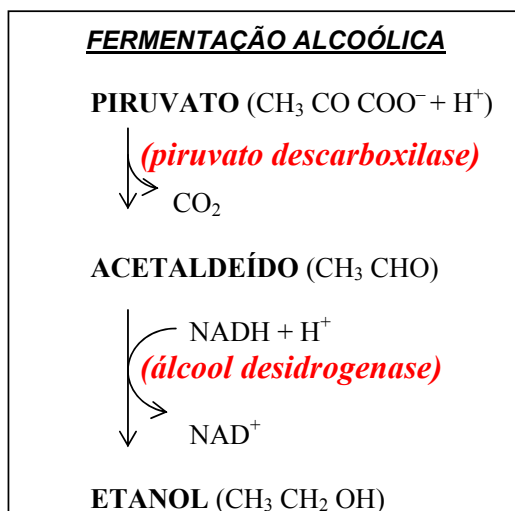
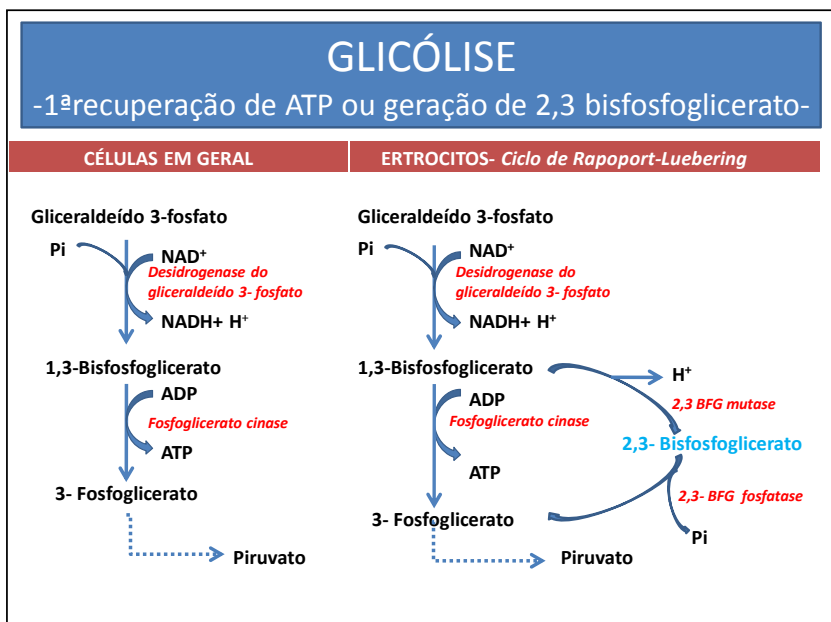
GLICÓLISE

-algumas características (2)-

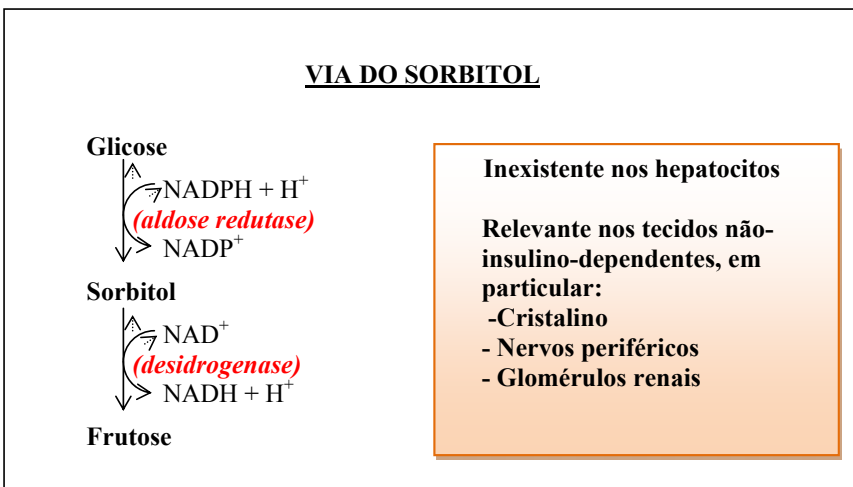
A GLICÓLISE:

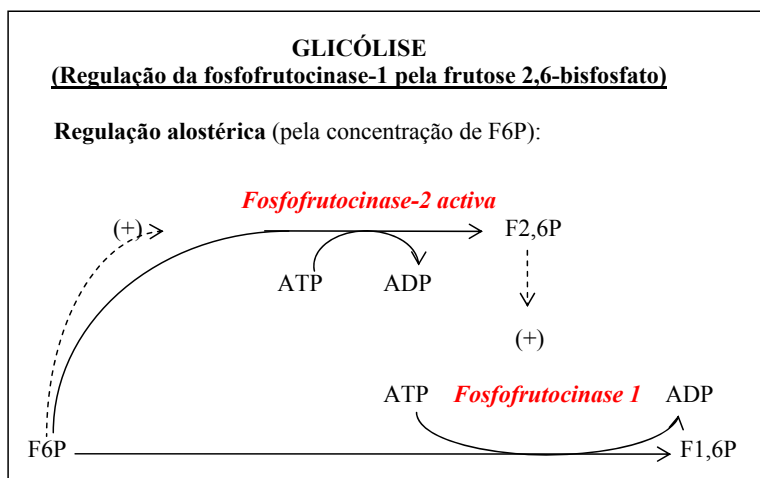
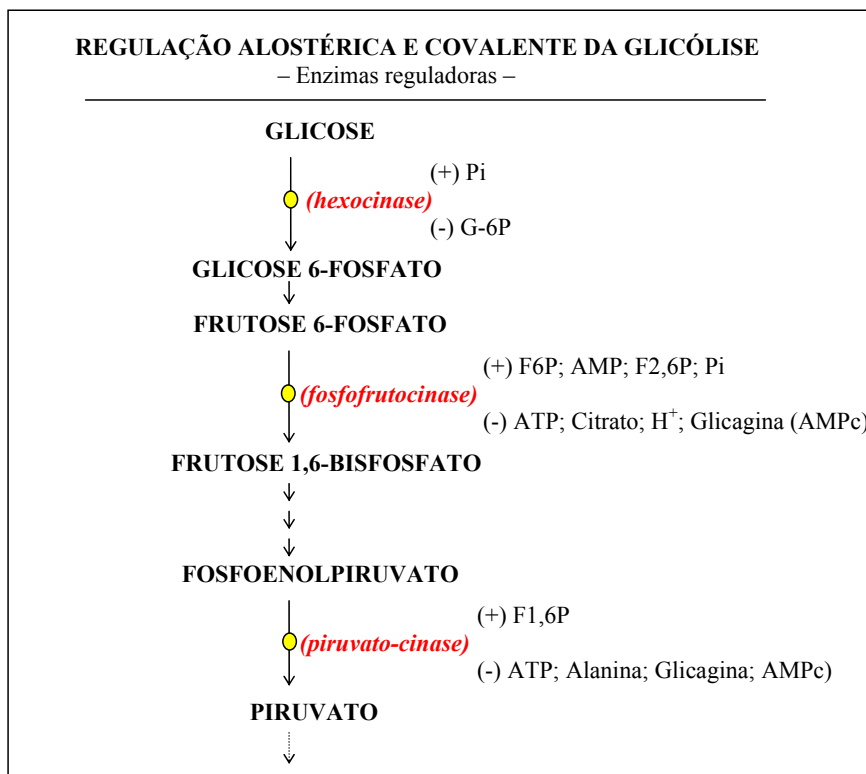
- É a única via metabólica que pode ocorrer em aerobiose ou em anaerobiose, consoante a disponibilidade em oxigénio e existência de mecanismo activo de fosforilação oxidativa;
- Em aerobiose, constitui a via de preparação para uma posterior e completa oxidação metabólica da glicose e outras hexoses, com o máximo rendimento energético por mole;
- Em aerobiose, o piruvato é captado pelas mitocôndrias, sendo oxidado em acetil-Co A;
- Em anaerobiose, o piruvato é reduzido em lactato, possibilitando a reoxidação das moléculas de NADH e, portanto, a continuidade funcional da via;

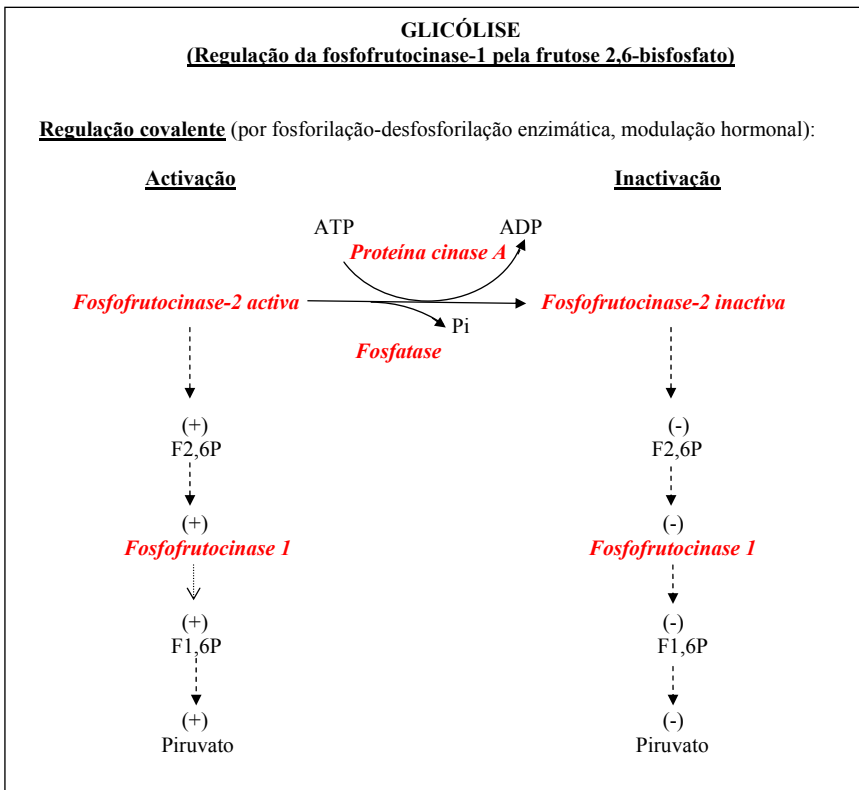


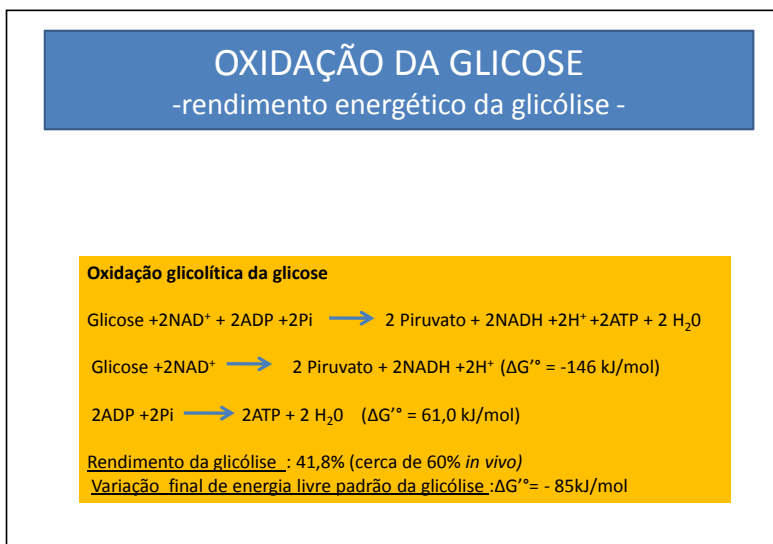
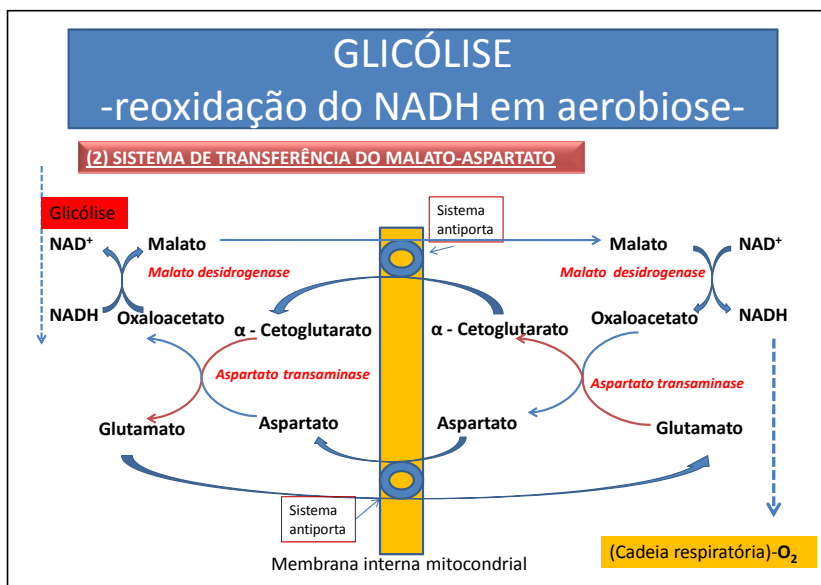


Tecidos em que a glicose é o principal ou único nutriente	
Tecidos/ Células	Consumo diário de adulto normal com 70kg
Tecido nervoso/Cérebro	120g/dia
Estruturas oculares (Córnea, cristalino, parte da retina) Eritrócitos, Medula renal Testículos Leucocitos	40g/dia









OXIDAÇÃO DA GLICOSE -rendimento energético-

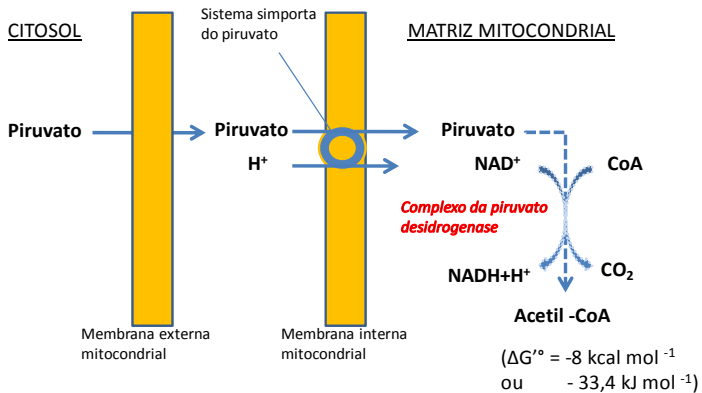
Combustão completa da glicose:



Oxidação metabólica completa da glicose:

Nº moléculas ATP obtidas=30-32
 $\Delta G'^{\circ}$ da hidrólise ATP total = 915-976 kJ/mol
 Rendimento energético: 32,2- 34,4%

OXIDAÇÃO DO PIRUVATO EM ACETIL- CoA -passagem através de transportador simporta -



OXIDAÇÃO DO PIRUVATO EM ACETIL- CoA

-enzimas, coenzimas e grupos prostéticos -

ENZIMAS DO COMPLEXO DA PIRUVATO DESIDROGENASE

Piruvato desidrogenase (ppd) - 20 a 30 monómeros

Diidrolipoil transacetilase - 60 monómeros

Diidrolipoil desidrogenase -6 monómeros

COENZIMAS

Coenzima A (CoA ou CoASH) – derivado do pantotenato

Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺)- derivado da niacina

GRUPOS PROSTÉTICOS

Tiamina (pirofosfato (TPP)) – derivado da tiamina

Flavina adenina dinucleótido (FAD) – derivado da riboflavina

Lipoato

Caracterização da reacção total realizada - **descarboxilação oxidativa do piruvato**

OXIDAÇÃO DO PIRUVATO EM ACETIL- CoA

- Complexo da piruvato desidrogenase -

Enzimas da descarboxilação oxidativa do piruvato

E1: Piruvato desidrogenase – TPP

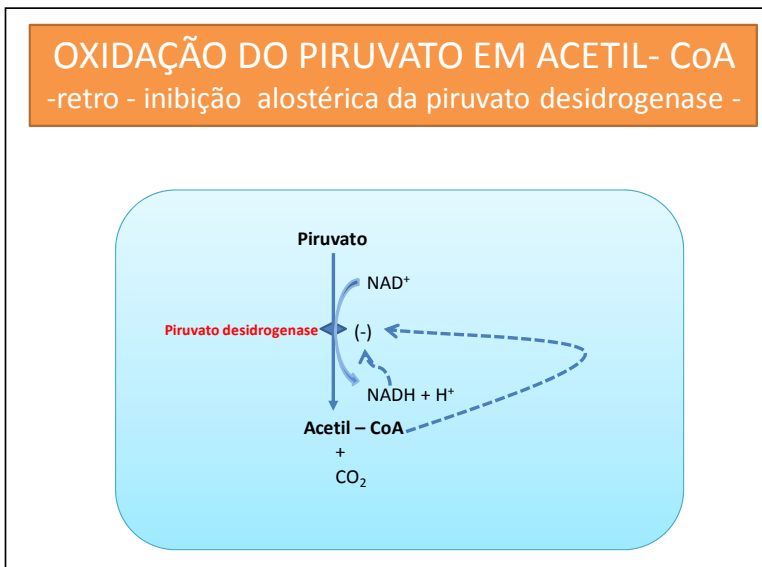
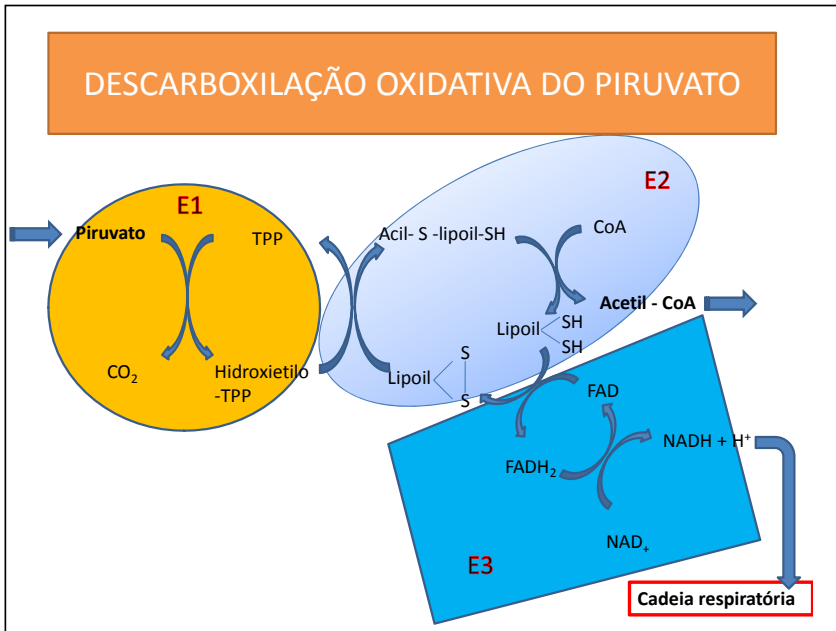
E2: Diidrolipoil transacetilase – lipoato

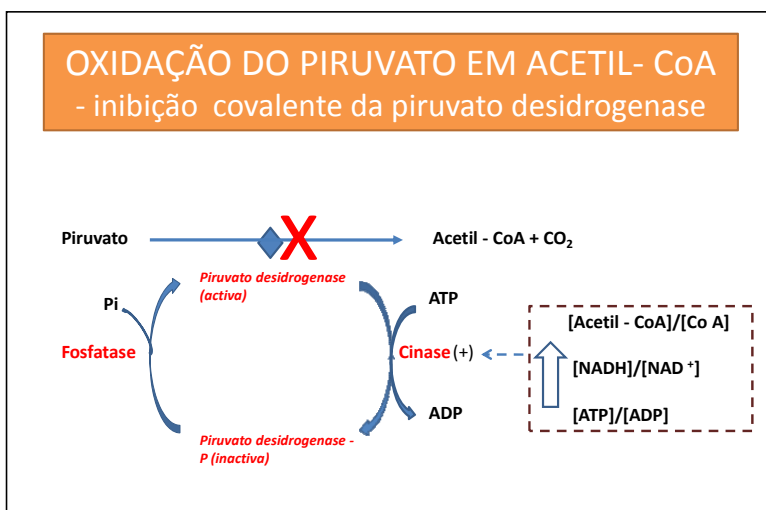
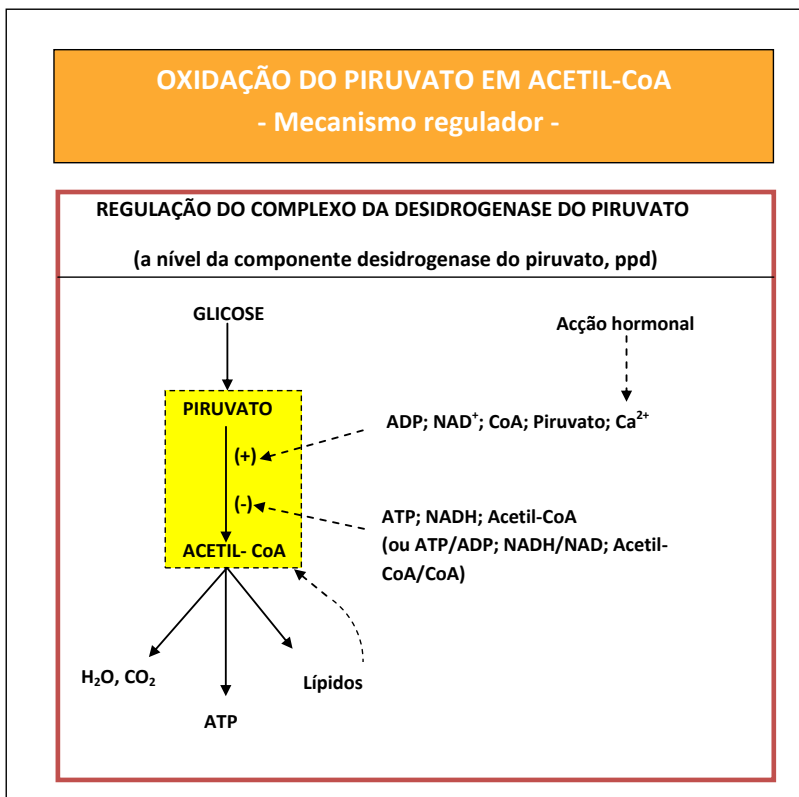
E3: Diidrolipoil desidrogenase - FAD

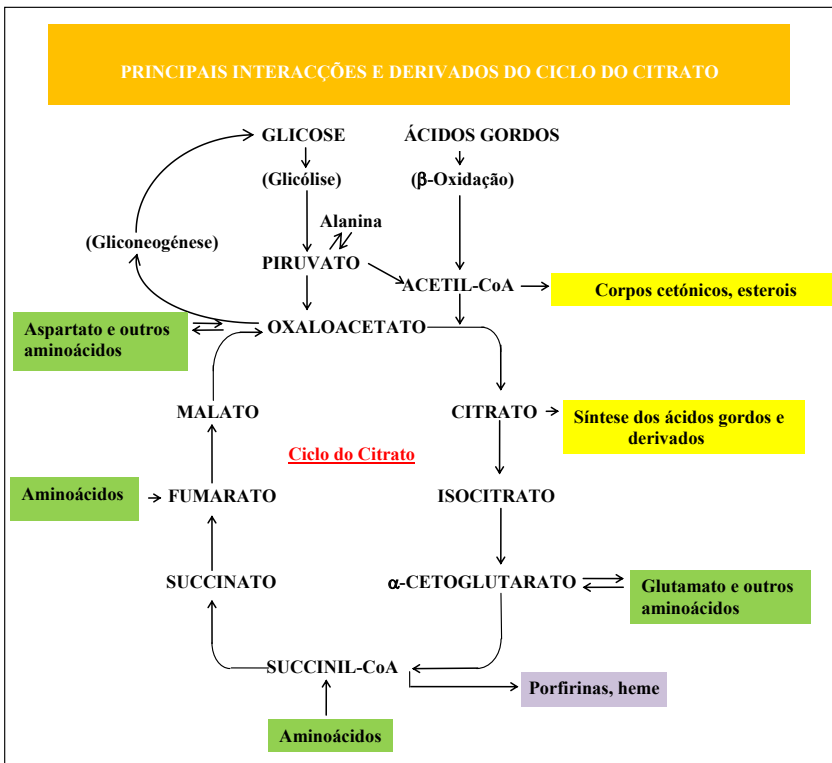
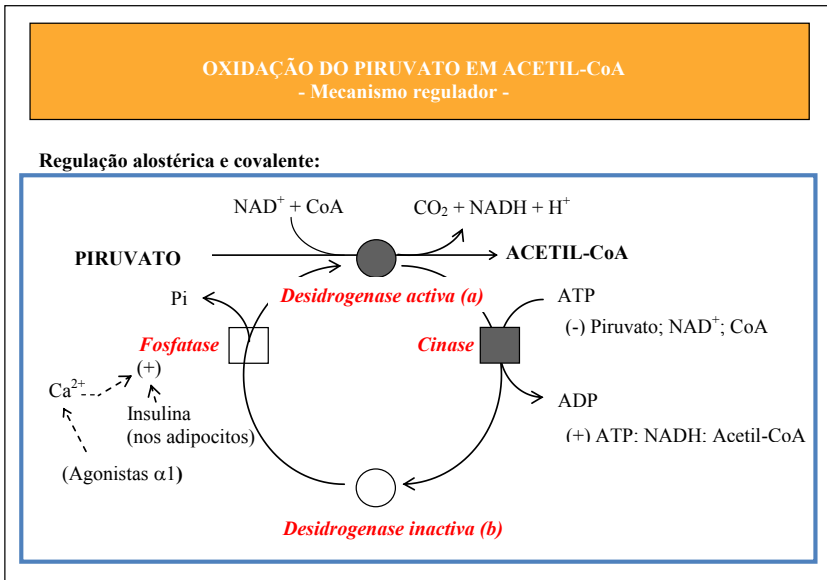
Enzimas reguladoras

•**Proteína cinase**

•**Fosfoproteína fosfatase**

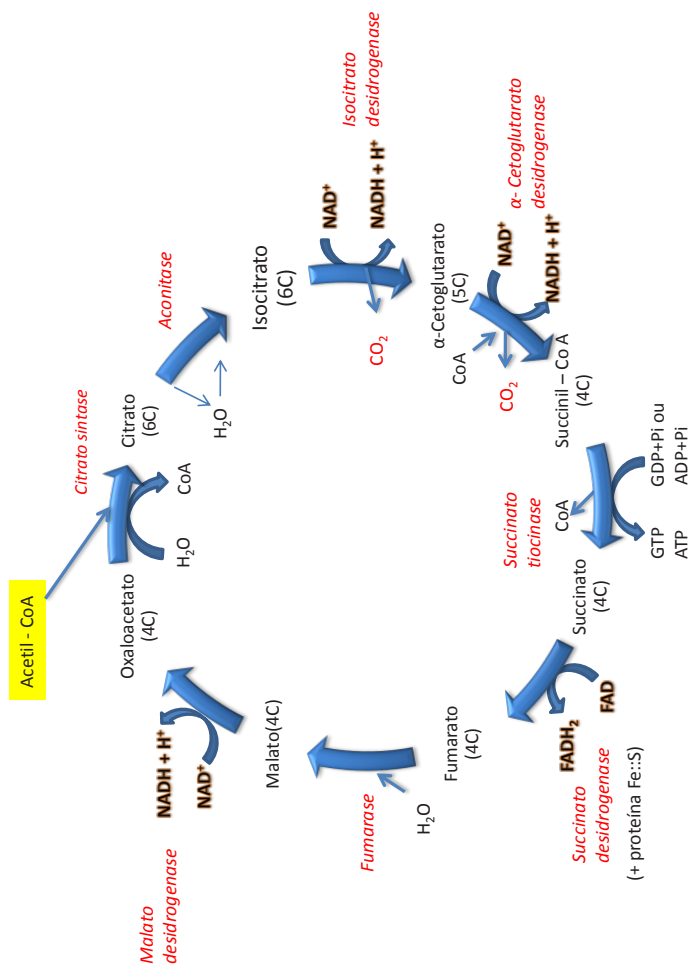




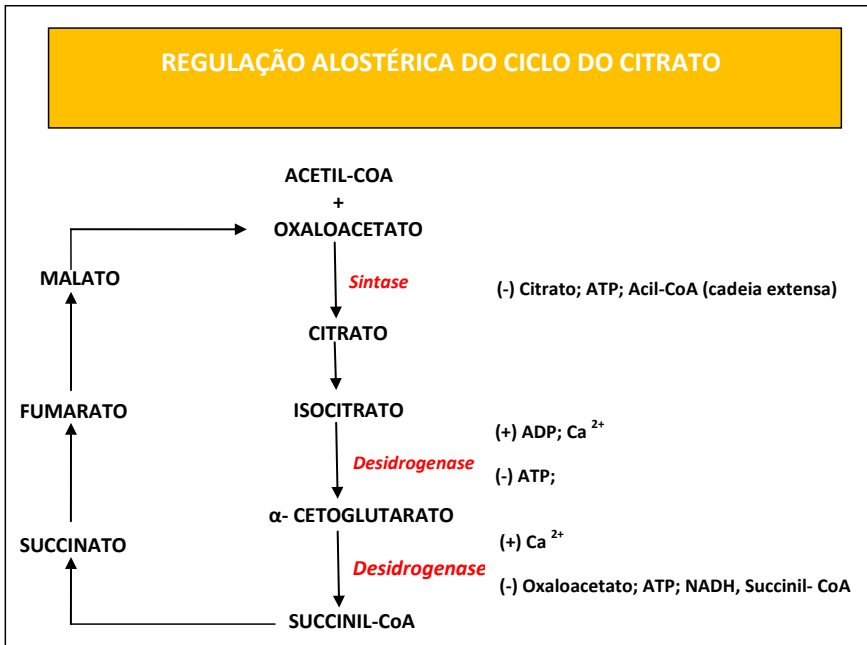


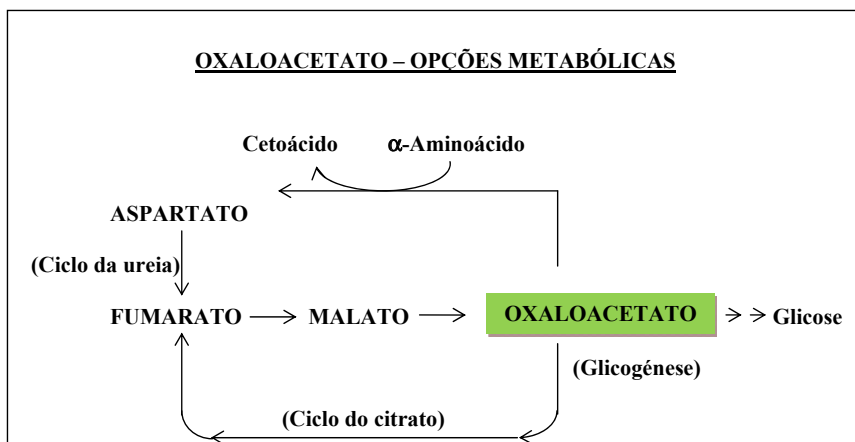
CICLO DE KREBS

-etapas de descarboxilação e oxidação -



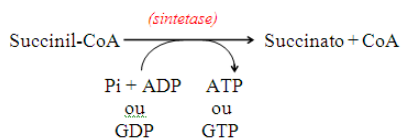
CICLO DE KREBS -Isoenzimas de desidrogenases -	
Isoenzima	Particularidade funcional
Isocitrato desidrogenase – NAD- dependente NADP- dependente	Mitocondrial - associada ao ciclo e fosforilação oxidativa Citosol (existem duas isoformas)
Succinato desidrogenase - Utiliza ATP Utiliza GTP	-Exclusiva de tecidos sem gliconeogénese -Própria de tecidos com gliconeogénese activa
Malato desidrogenase -	-Mitocondrial e no citosol



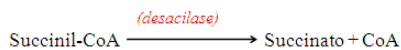


DESTINOS METABÓLICOS DO SUCCINIL- CoA

1. Ciclo de Krebs:



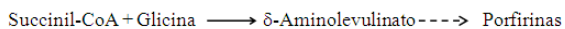
2. Hepatocitos:

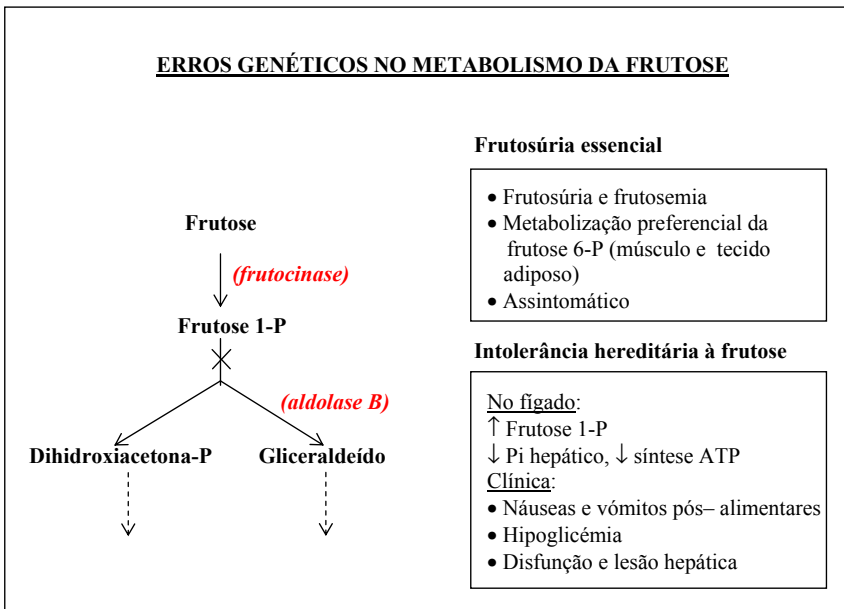
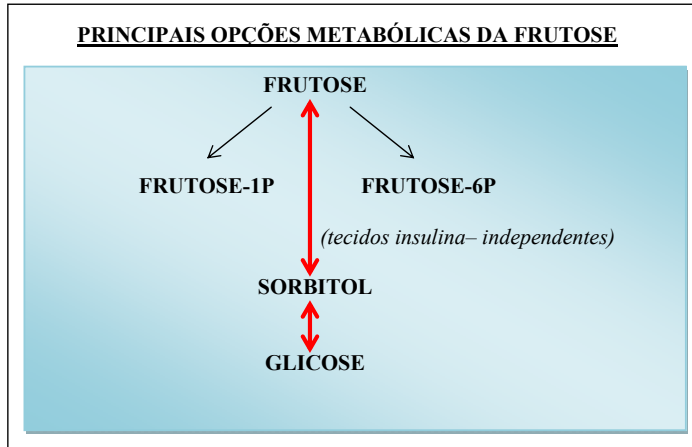


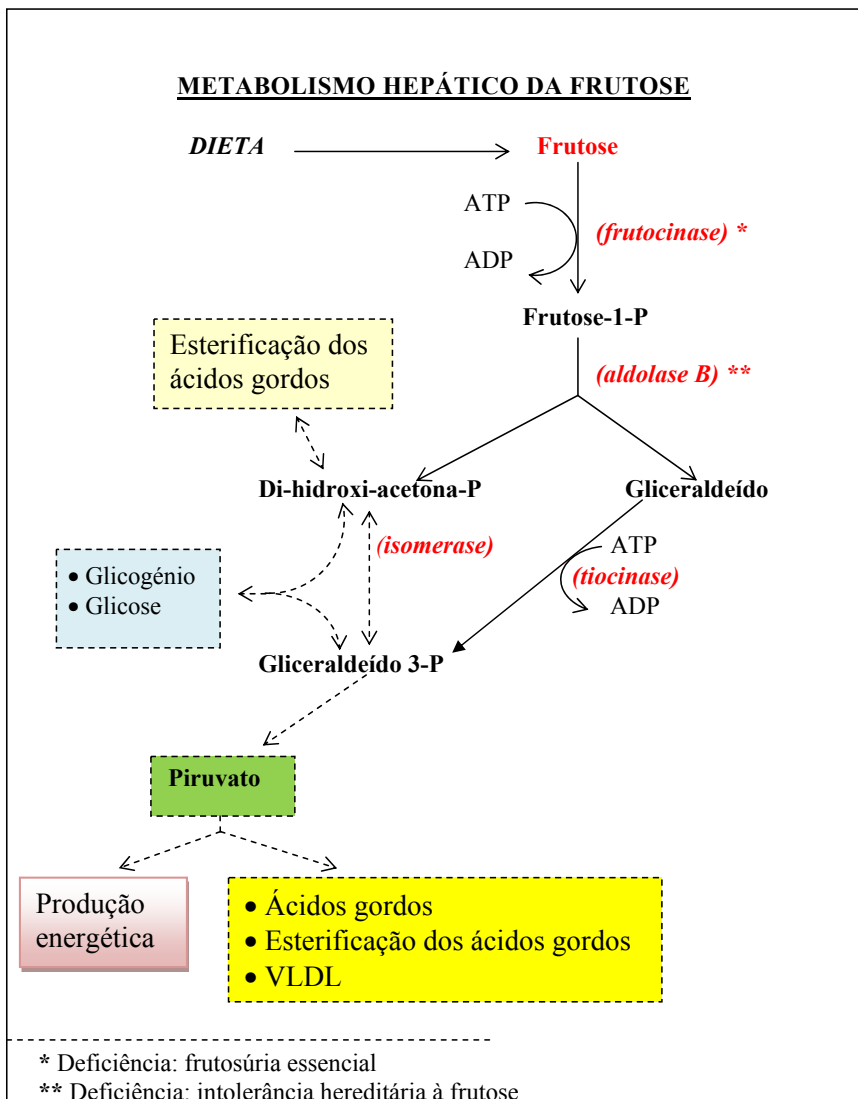
3. Tecidos extra-hepáticos: aproveitamento energético dos corpos cetônicos:

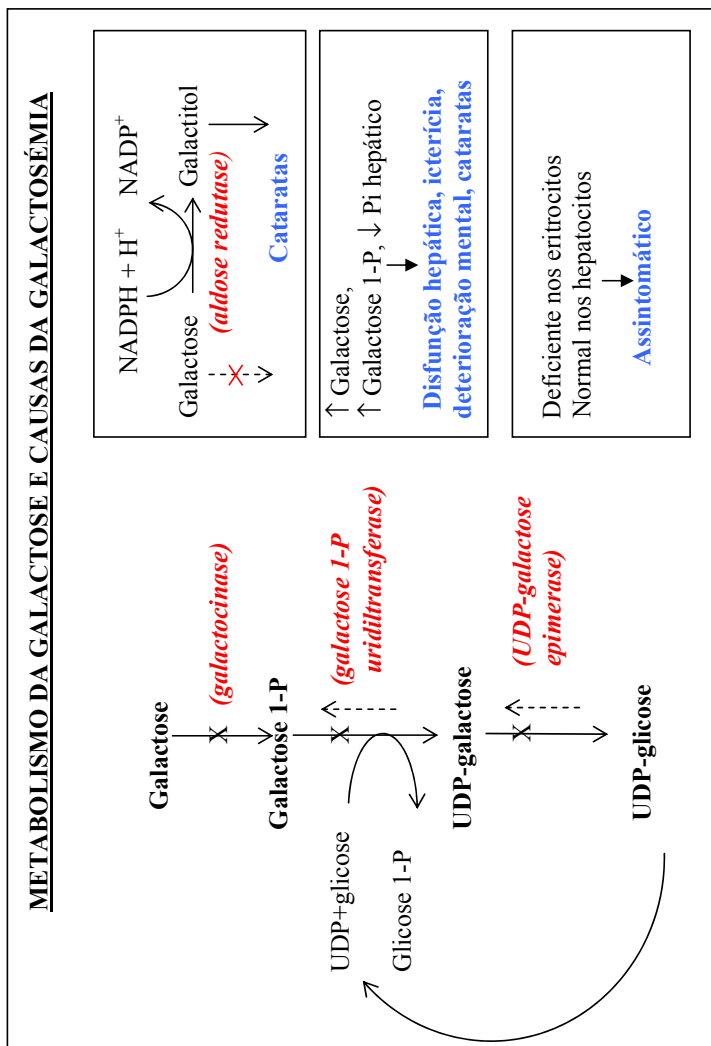


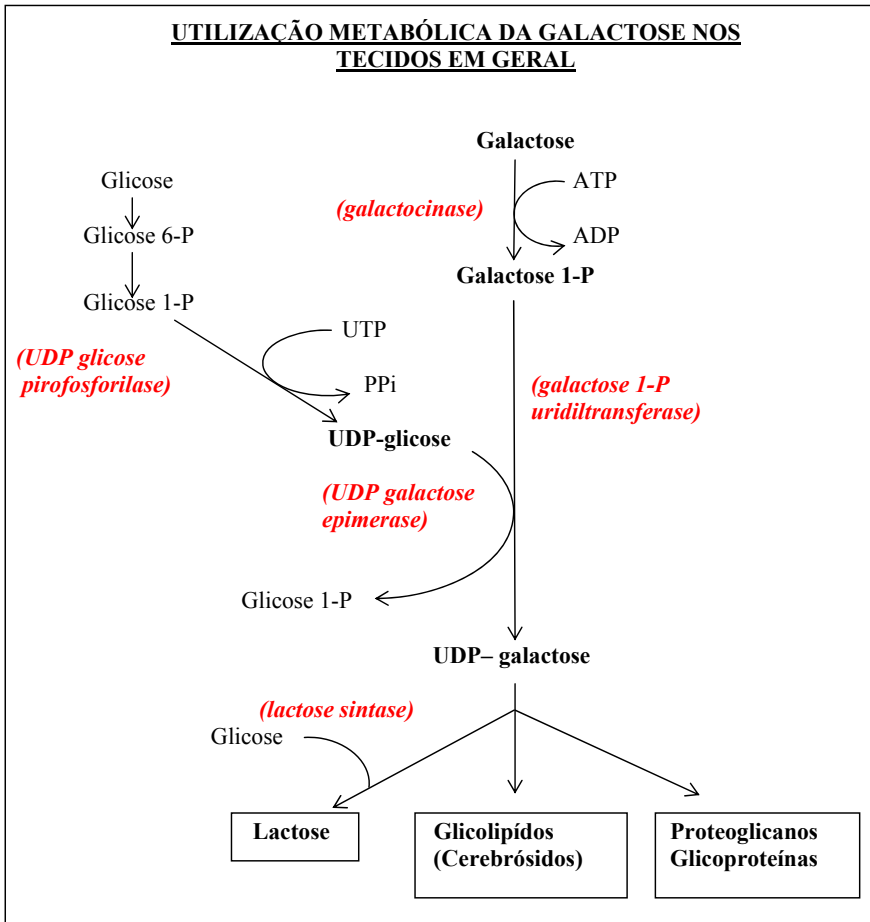
4. Síntese dos precursores das porfirinas e do heme (predomínio nos hepatocitos e linhagem eritroide medular):

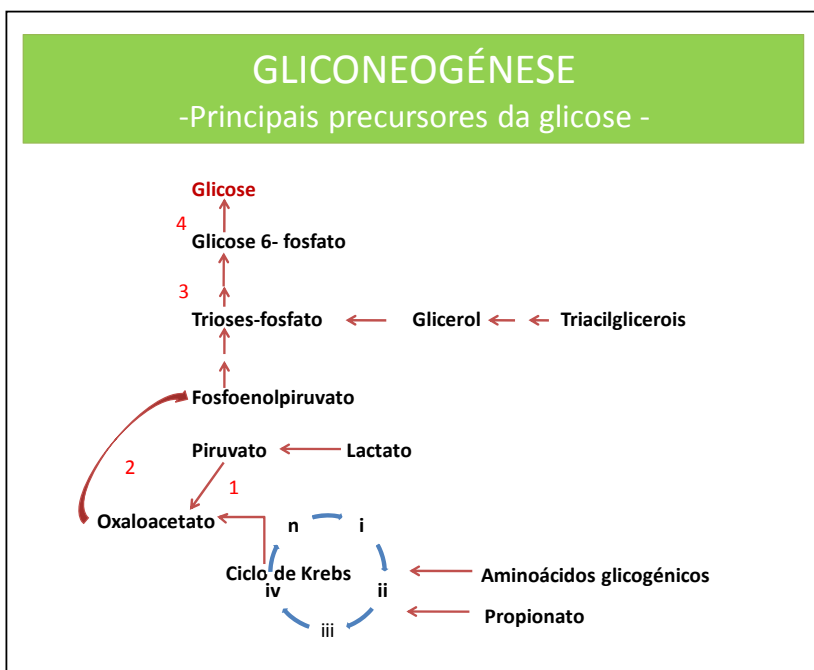
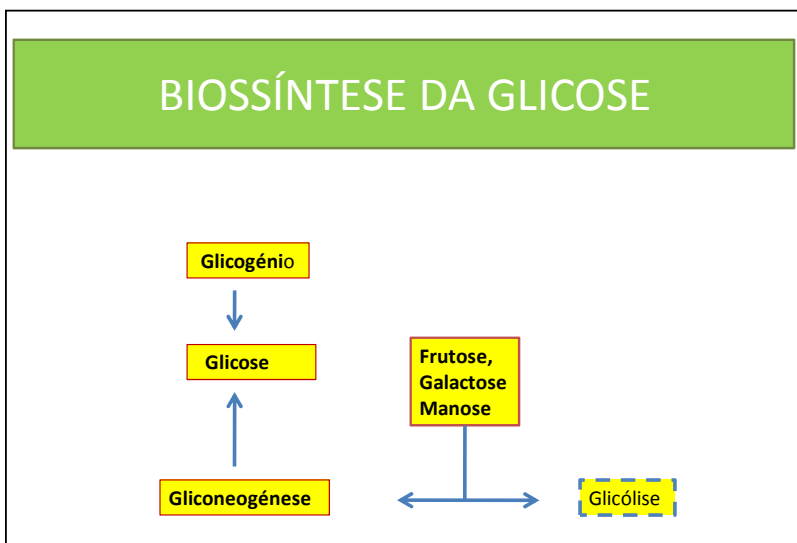




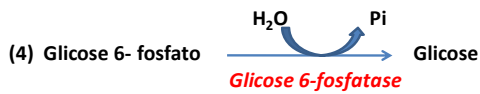
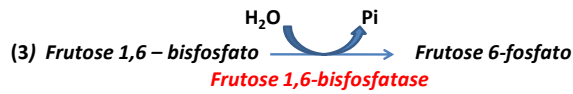


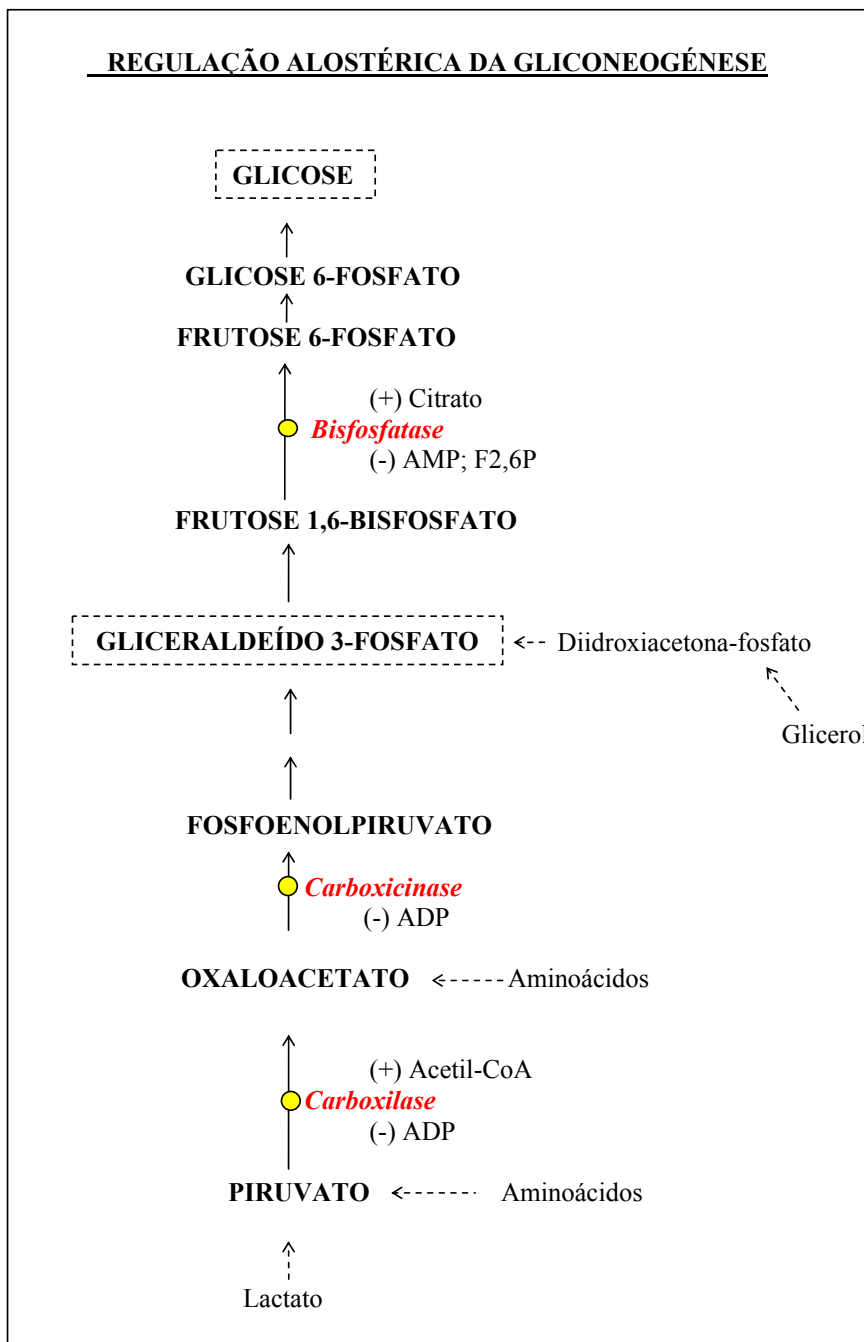






Gliconeogénese - etapas reguladoras -





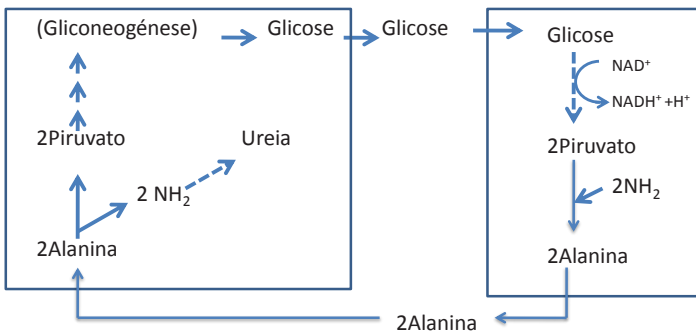
Gliconeogénese

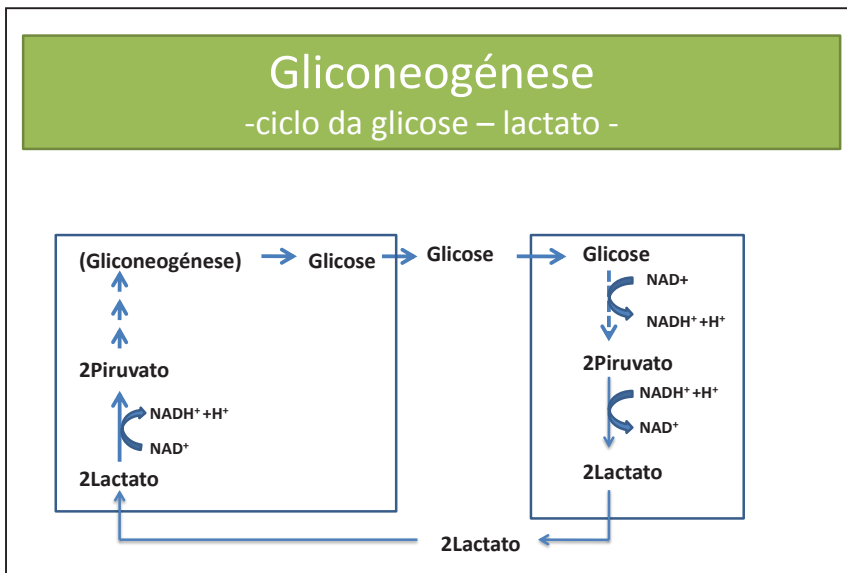
-ciclos da glicose - lactato e da glicose – alanina -

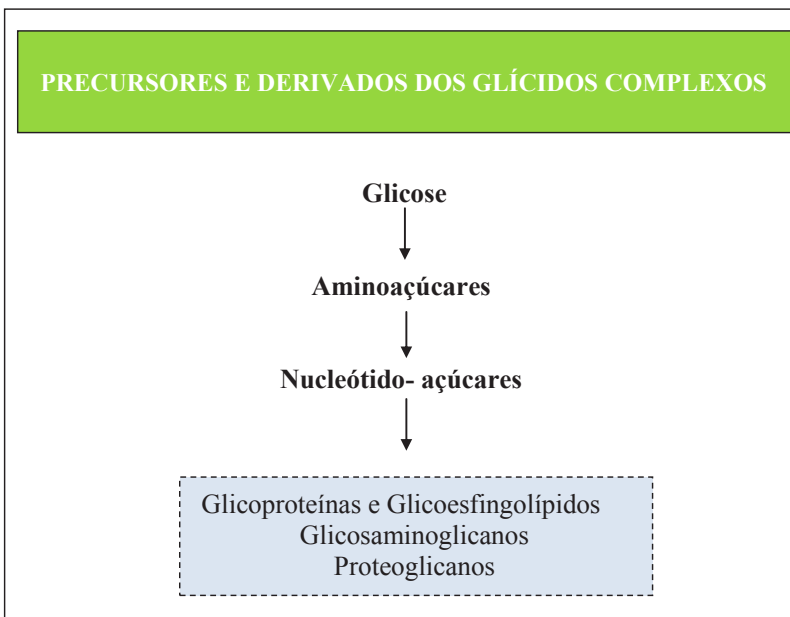
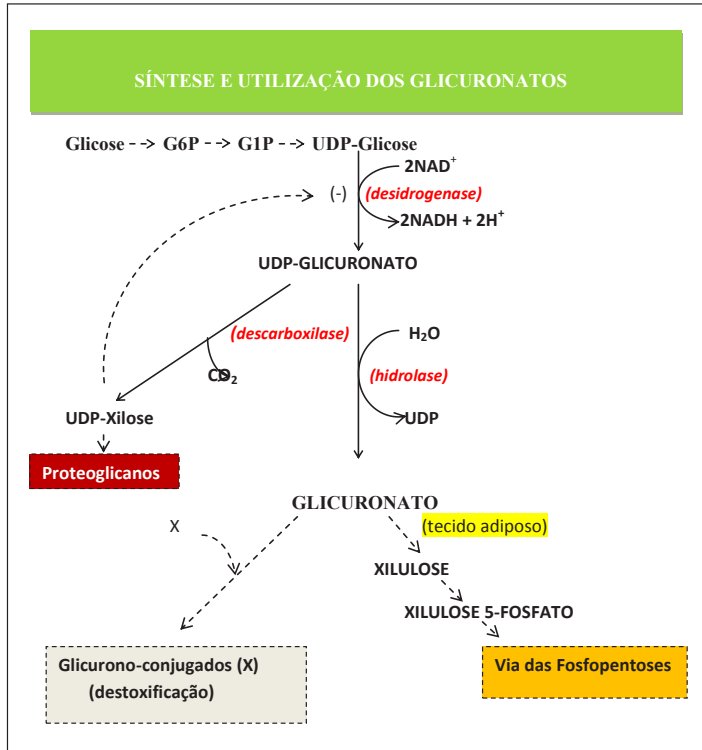
- A gliconeogénese ocorre principalmente em dois tipos de tecido: hepático e córtex renal (cerca de 1/10 da actividade hepática);
- Os ciclos da **glicose - lactato**(ciclo de Cori) e **glicose - alanina** são casos especiais da gliconeogénese, entre tecidos especialmente carenciados em glicose e o tecido hepático;
- Os produtos de oxidação incompleta da glicose são reaproveitados para a síntese hepática da glicose *de novo*, a qual é reenviada para compensar as exigências suplementares de glicose daqueles tecidos.

Gliconeogénese

-ciclo da glicose – alanina -







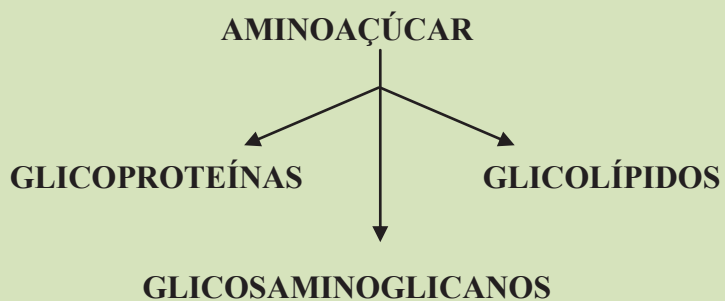
AMINOAÇÚCARES

- Principais tipos -

- Glicosamina
- Galactosamina
- Manosamina
- Ácido siálico

AMINOAÇÚCARES

- Compostos derivados -



GLÍCIDOS COMPLEXOS**Glicoproteínas** (mucoproteínas)

Proteínas unidas por ligações covalentes a quantidade variável de oligossacáridos (com menos de 15 resíduos glicídicos cada) isolados ou dispersos ao longo da molécula proteica.

Glicosaminoglicanos

Glícidos complexos de elevado peso molecular, constituídos por aminoaçúcares e uronatos, em sequências repetitivas de dissacáridos.

Proteoglicanos (mucopolissacáridos)

Proteínas unidas por ligação covalente a uma ou mais cadeias de glicosaminoglicanos. Existem associados aos elementos estruturais dos tecidos (em particular, ósseo e conjuntivo)

GLICOPROTEÍNAS E GLICOLÍPIDOS**– Funções dos resíduos glicídicos –**

- Orientação das glicoproteínas e glicolípidos nas membranas (com os resíduos glicídicos na superfície extracelular)
- Manutenção da assimetria de membrana
- Reconhecimento/identidade celular

PROTEOGLICANOS**– Principais funções –**

- Lubrificação de superfícies (p.ex. córnea, articulações)
- Deformabilidade dos tecidos (p.ex. cartilagem articular)
- Adesão intercelular (p.ex. tecido conjuntivo à matriz extracelular)
- Suporte à proliferação celular (p.ex. para factores de crescimento e de proliferação)
- Manutenção do equilíbrio hidrossalino corporal

PRINCIPAIS CLASSES DE GLICOPROTEÍNAS

Ligação O-glicosídica: Serina ou Treonina + N-Acetilgalactosamina

Ligação N-glicosídica: Asparagina + N-Acetilglicosamina

Ligação: Proteína-glicosilfosfatiletanolamina-inositol (GPI)

GLICOPROTEÍNAS**– Funções Principais –**

Estrutural

Lubrificação e protecção

Transporte

Imunológica

Enzimática

Sítio membranar

(fixação – interacção – reconhecimento)

Intercomunicação hormonal

GLICOPROTEÍNAS**– Monossacáridos mais comuns –**

Glicose

N-Acetilglicosamina

Galactose

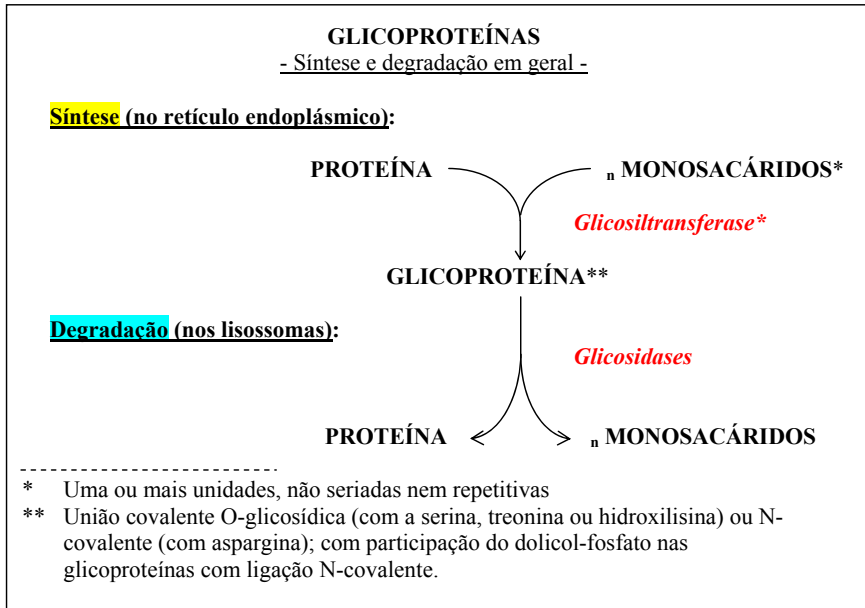
N-Acetilgalactosamina

Manose

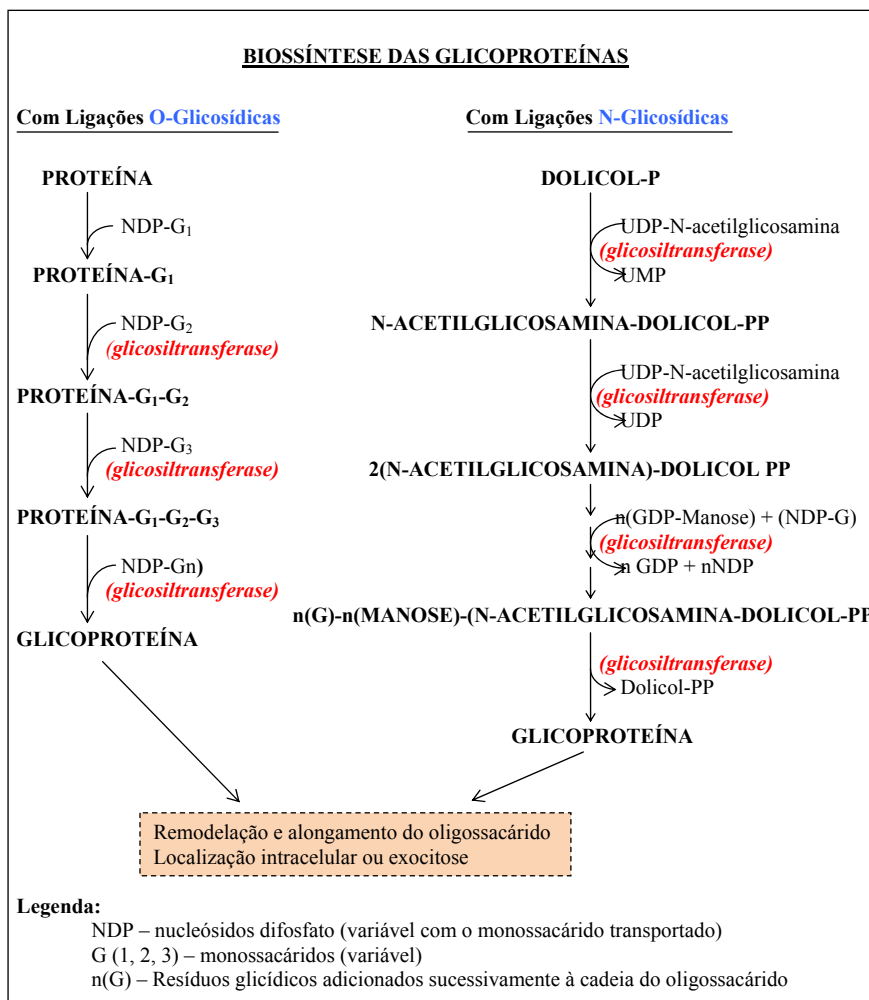
Fucose

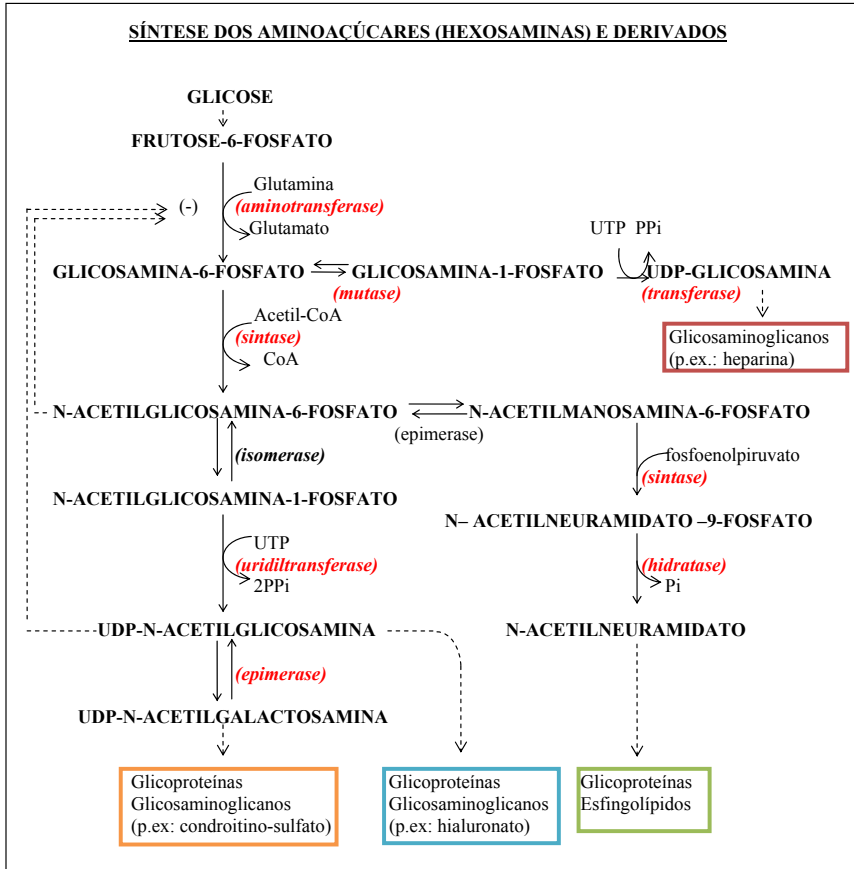
Xilose

N-Acetilneuramínato



GLICOSAMINOGLICANOS		
Principais tipos	Unidades repetitivas em sequência	Localização predominante
Condroitino-sulfato	Glicuronato + N-acetilgalactosamina	Cartilagem, tendões, ligamentos
Queratano-sulfato	Galactose + N-acetilglicosamina	Córnea, cartilagem, osso
Heparano-sulfato	Glicuronato + glicosamina	Ubíquo nas membranas celulares, parede vascular
Heparina	Iduronato + glicosamina	Mastócitos; anticoagulante e antilipemiante
Dematano-sulfato	Iduronato (ou glicuronato) + N-acetilgalactosamina	Pele, parede vascular, válvulas cardíacas, anticoagulante
Hialuronato	Glicuronato + N-acetilglicosamina	Humor vítreo, líquido sinovial, cordão umbilical

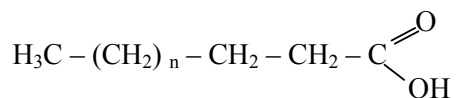




5 – METABOLISMO DOS LÍPIDOS E DERIVADOS

ÁCIDOS GORDOS

– Funções principais –

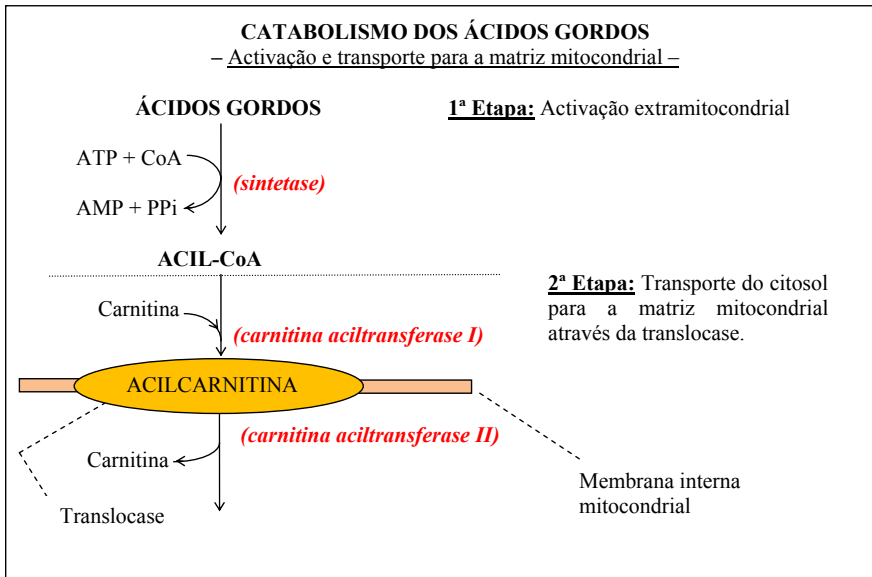


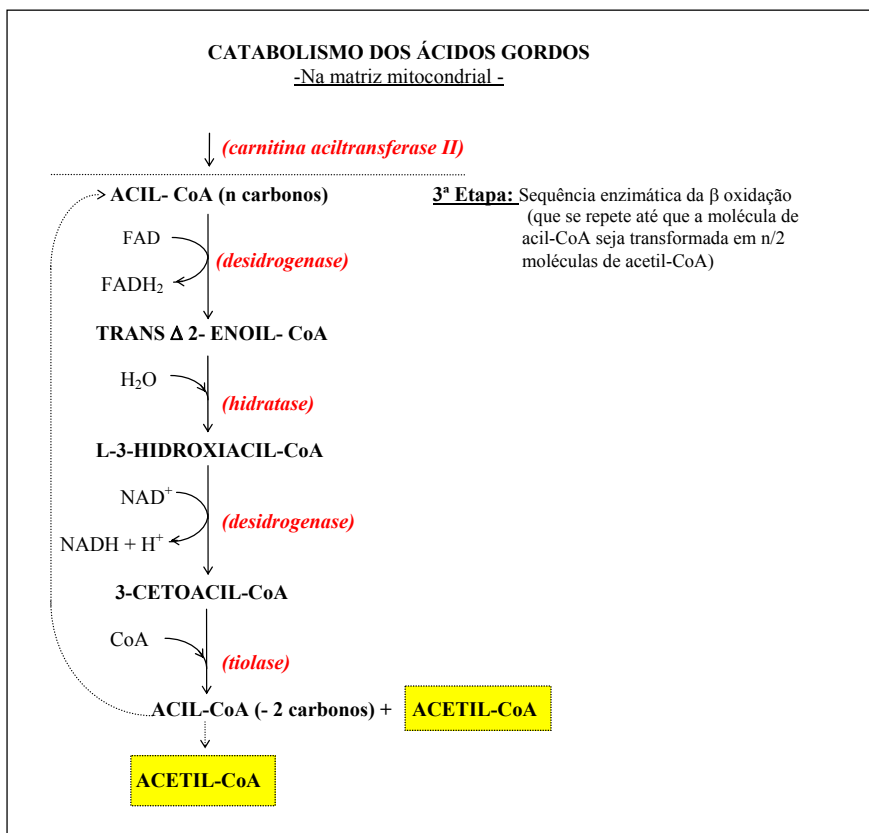
1. Constituintes estruturais (como fosfolípidos e glicolípidos)
2. Nutrientes
3. Hormonas/mensageiros intracelulares

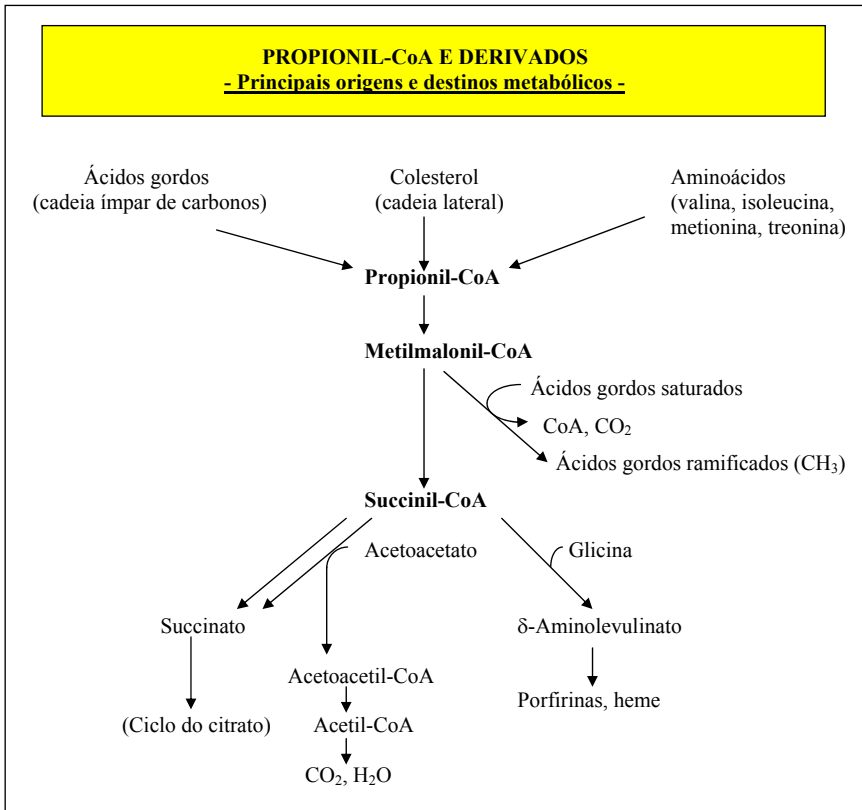
ÁCIDOS GORDOS INSATURADOS

– Tipos –

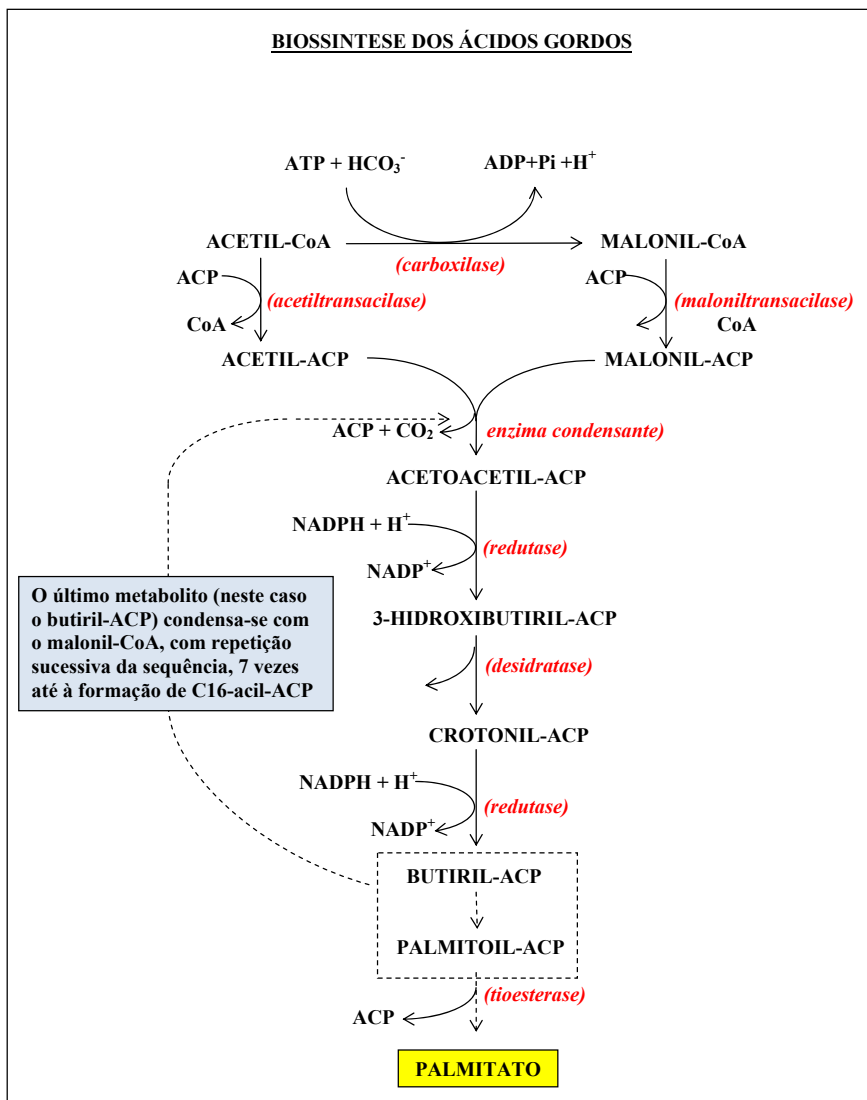
- Monoinsaturados (monoenoícos)
- Poliinsaturados (polienoícos)
- Eicosanoides (polienoícos com 20 carbonos, e derivados)
 - Leucotrienos (LT)
 - Prostanoides
 - Prostaglandinas (PG)
 - Prostaciclina (PGI)
 - Tromboxanos (TX)







- PROPIONATO**
 – Origens metabólicas –
- Ácidos gordos de cadeia ímpar (como propionil-CoA)
 - Aminoácidos (valina, isoleucina, metionina, treonina)
 - Cadeia lateral do colesterol

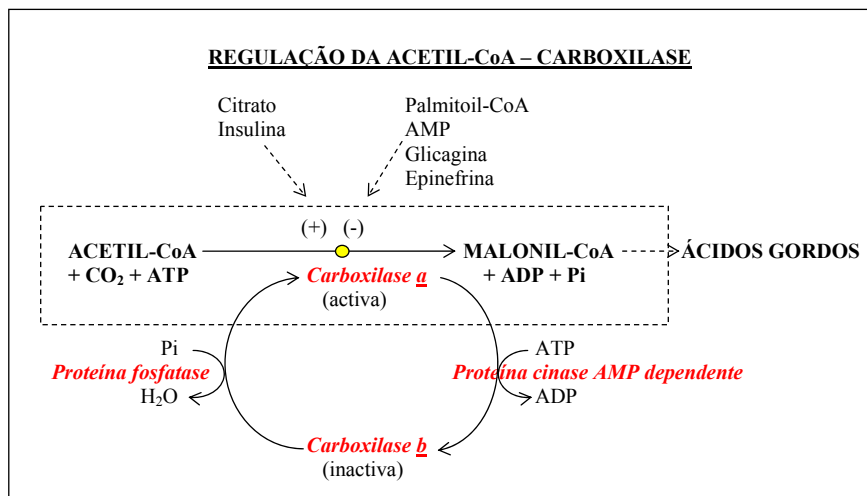
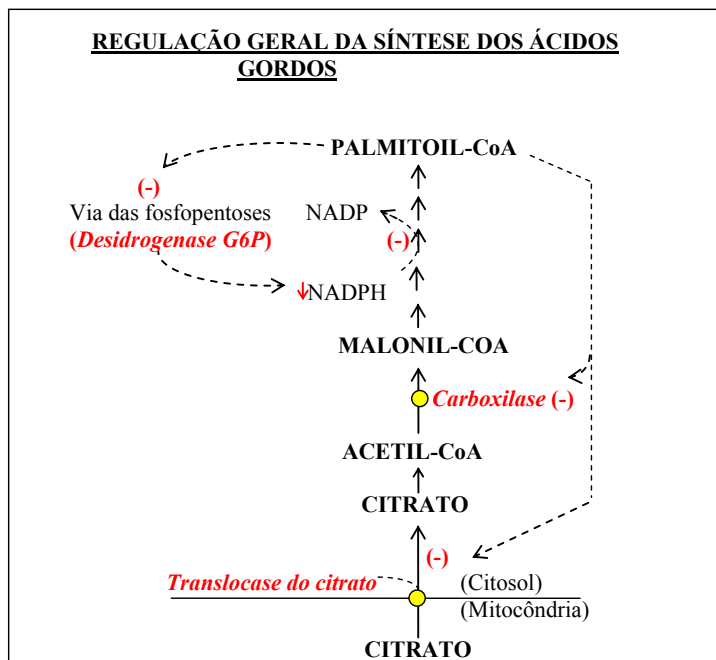


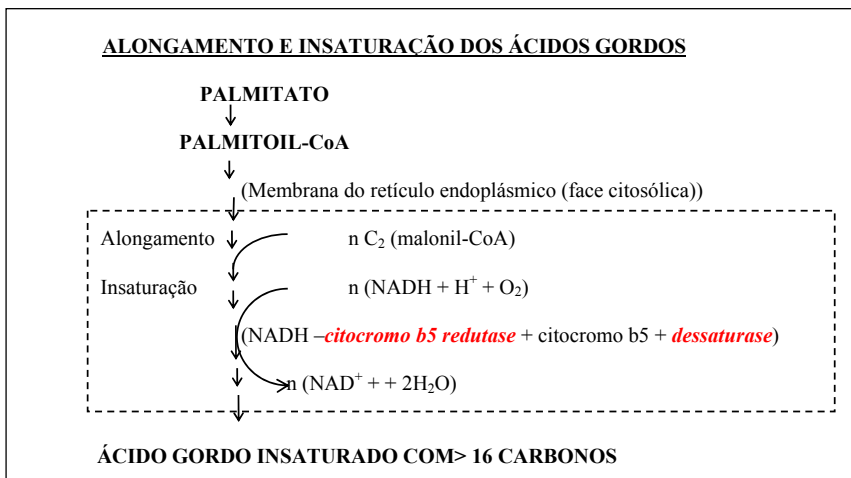
SINTASE DOS ÁCIDOS GORDOS

– Principais produtos –

- Palmitato (na generalidade dos tecidos)
- Ácidos gordos de cadeia menor que C₆ (glândula mamária)
- Ácidos gordos ramificados (glândulas sebáceas)

ÁCIDOS GORDOS DERIVADOS DO PALMITATO			
Mecanismos			
Tipo de transformação	Localização	Intervenientes metabólicos especiais	Sistema enzimático
1. Alongamento	Reticulo endoplásmico	. Palmitoil-CoA . Malonil-CoA	“ <i>elongase</i> ” Reverso quase integral da β-oxidação
	Mitocôndria	. NADPH . Palmitoil CoA ou <C . Acetil-CoA . NADH ou NADPH	
2. Insaturação	Reticulo endoplásmico	. Palmitato ou estearato . NADP . O ₂	“Oxidases mistas” <i>(dessaturases)</i>
3. Hidroxilação	Mitocôndria de muitos tecidos	. Ácidos gordos de cadeia curta	“Oxidases mistas” <i>(dessaturases)</i>
	Mitocôndria do sistema nervoso	. Grupo OH em C ₂ de ácidos gordos com C ₂₂ e C ₂₄ . NADPH ou NADH . O ₂	





SÍNTESE DOS ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS

– Regulação hepática da dessaturação e alongamento –

Inibição

- . Estados do jejum
- . Dieta rica em ácidos gordos poli-insaturados
- . ↑ Epinefrina e Glicagina
- . ↓ Insulina

Indução

- . ↑ Insulina
- . ↑ Triiodotironina
- . ↑ Hidrocortisona

**PRINCIPAIS LÍPIDOS DAS MEMBRANAS
CELULARES**

- Fosfolípidos (citossol ou retículo-endoplasmático)
- Esfingolípidos (retículo-endoplasmático e aparelho Golgi)
- Esteróis (citossol e retículo-endoplasmático)

FOSFOLÍPIDOS

– Principais tipos –

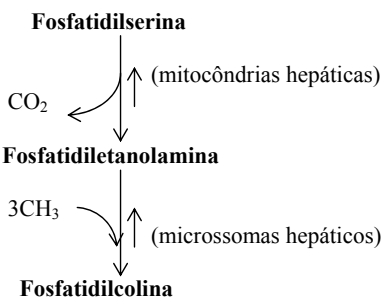
- Fosfatidato, fosfatidilglicerol e cardiolipina
- Fosfatidiletanolamina
- Fosfatidilcolina
- Fosfatidilserina
- Fosfatidilinositol
- Lisofosfolípido
- Plasmalogénios
- Esfingomielina

FOSFOLÍPIDOS

– Principais funções –

- Composição estrutural (nas biomembranas)
- Revestimento epitelial (o dipalmitoilfosfatidilcolina, como surfactante alveolar)
- Activação enzimática (p.ex. cascata da coagulação)
- Emulsão das gorduras na digestão (p.ex. fosfatidilcolina da biliar)
- Mediação hormonal (p.ex. fosfoinositídeos)
- Precursores de eicosanóides e derivados (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos)

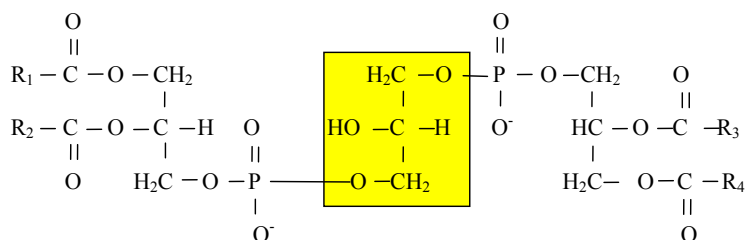
INTERCONVERSÃO DE FOSFOLÍPIDOS



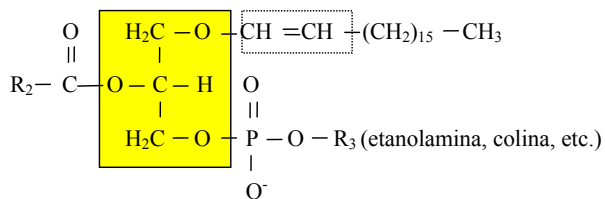
PRINCIPAIS FOSFOLÍPIDOS - (2)

- Outros tipos -

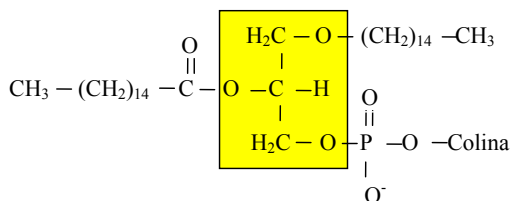
Cardiolipina (fosfatidato-glicerol-fosfatidato)

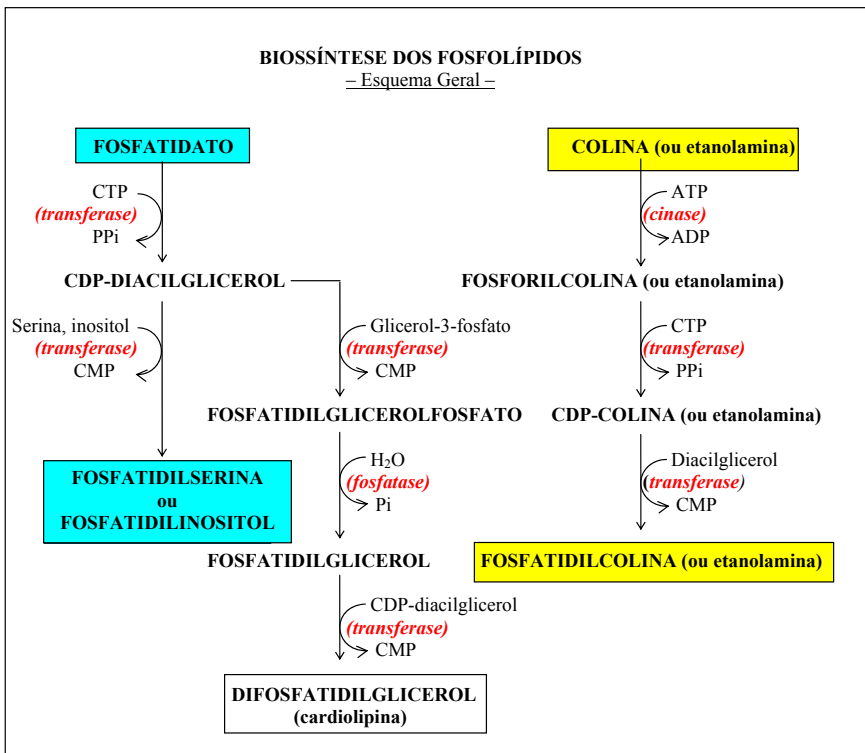


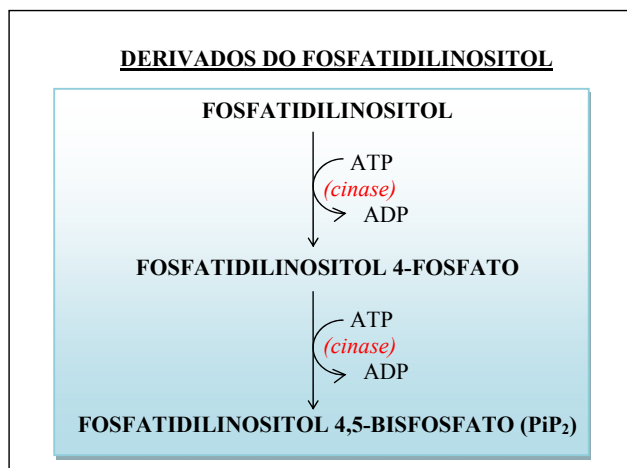
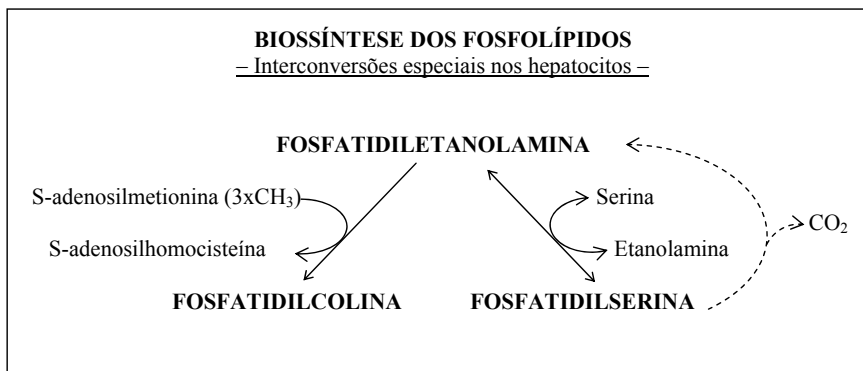
Plasmalogénios (grupo alquenilo em C₁; O-acil em C₂)

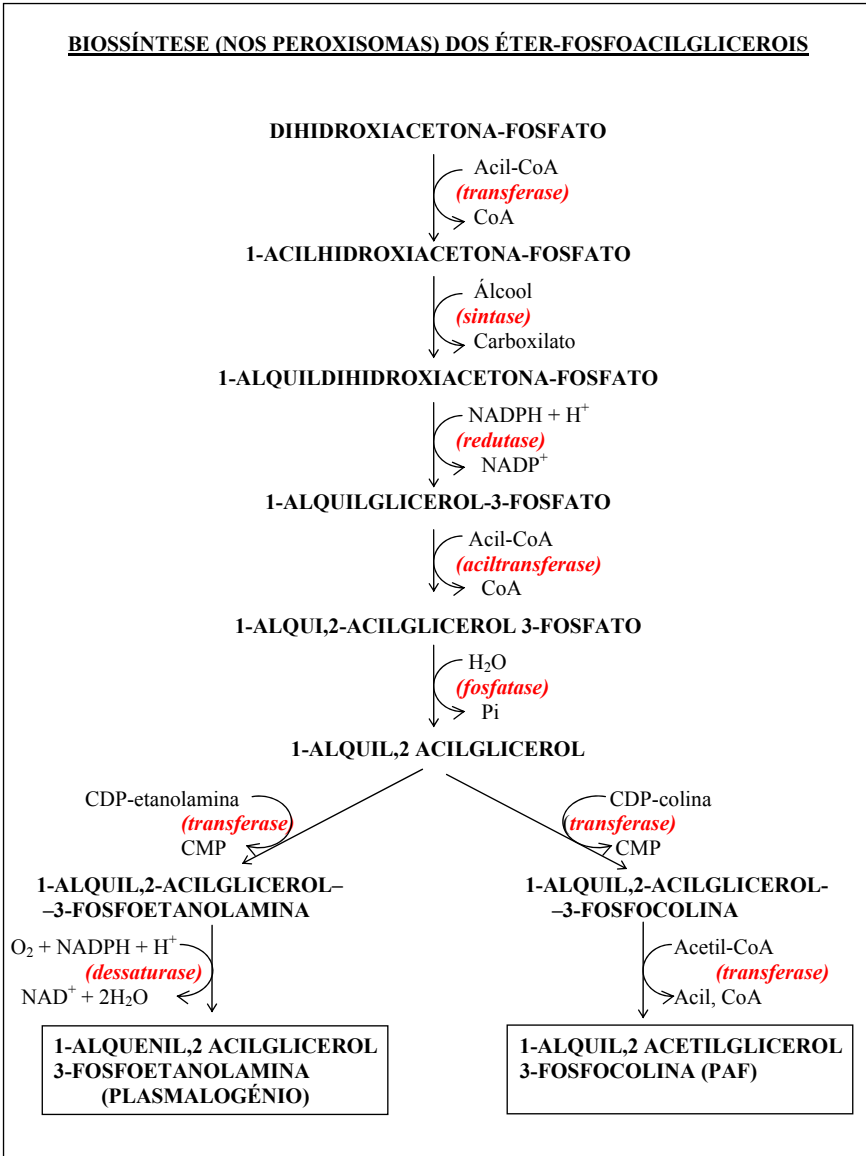


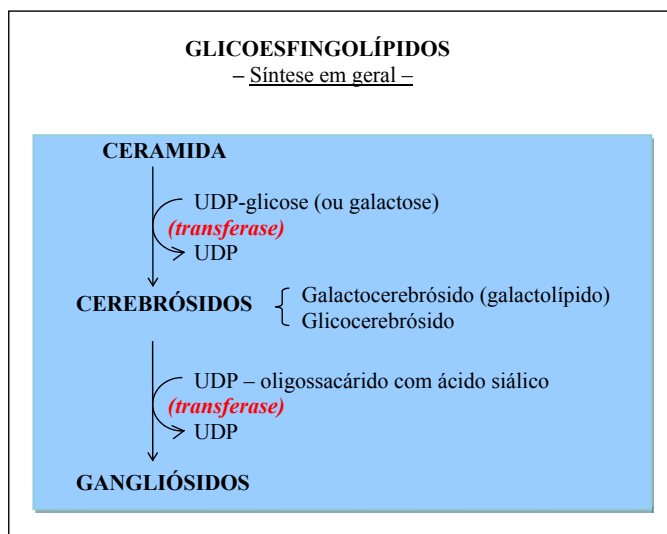
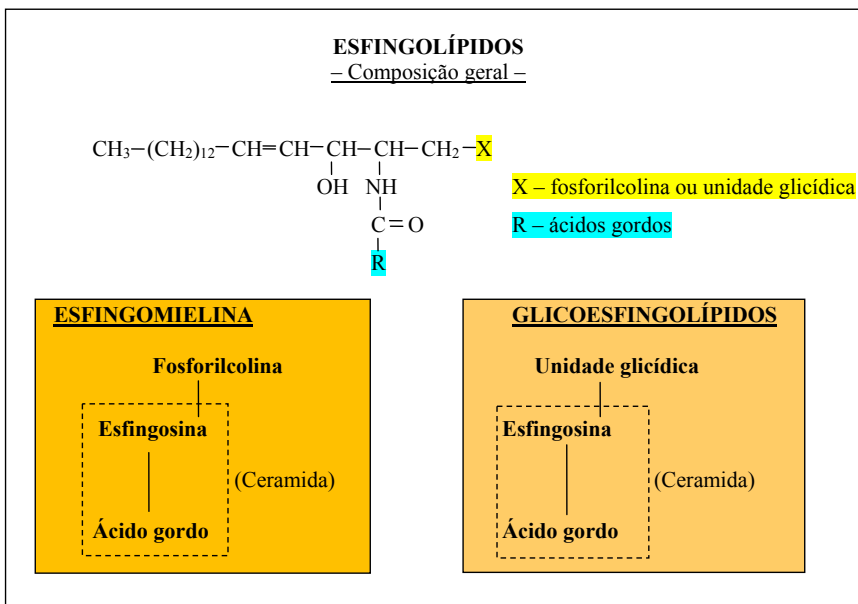
PAF (Platelet Activating Factor)

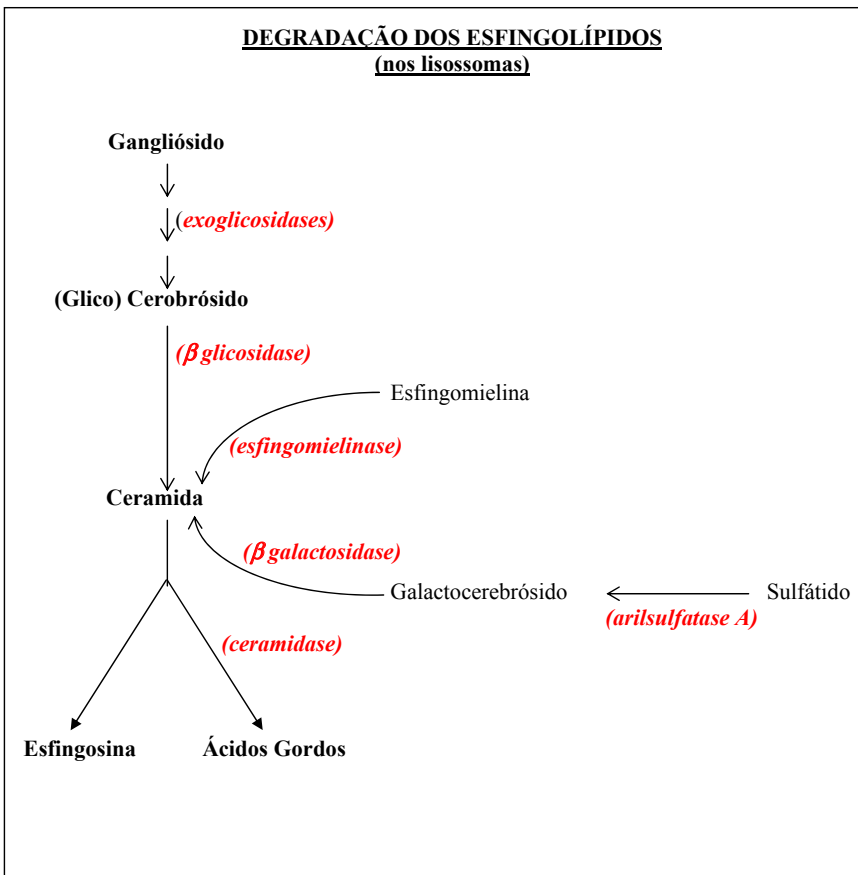












ESFINGOLIPIDOSES
(doenças de retenção lipídica)

Expressão – Todos os tecidos

Causa

- Deficiência enzimática (a nível das etapas de degradação)
- Deficiência em proteínas de transporte transmembranar (?)

Consequências

– Acumulação progressiva nos lisossomas dos substratos não transformados

Tecidos mais lesados

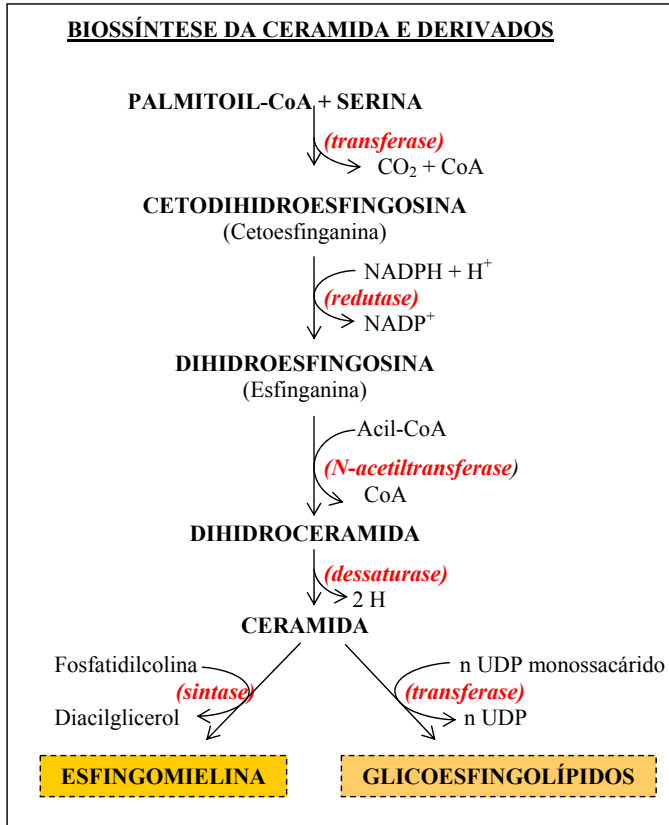
- Sistema nervoso (desmielinização)
- Fígado, baço, rim (displasia e disfunção)

Sinais clínicos mais frequentes

- Atraso mental
- Hepato-esplenomegalia
- Morte precoce

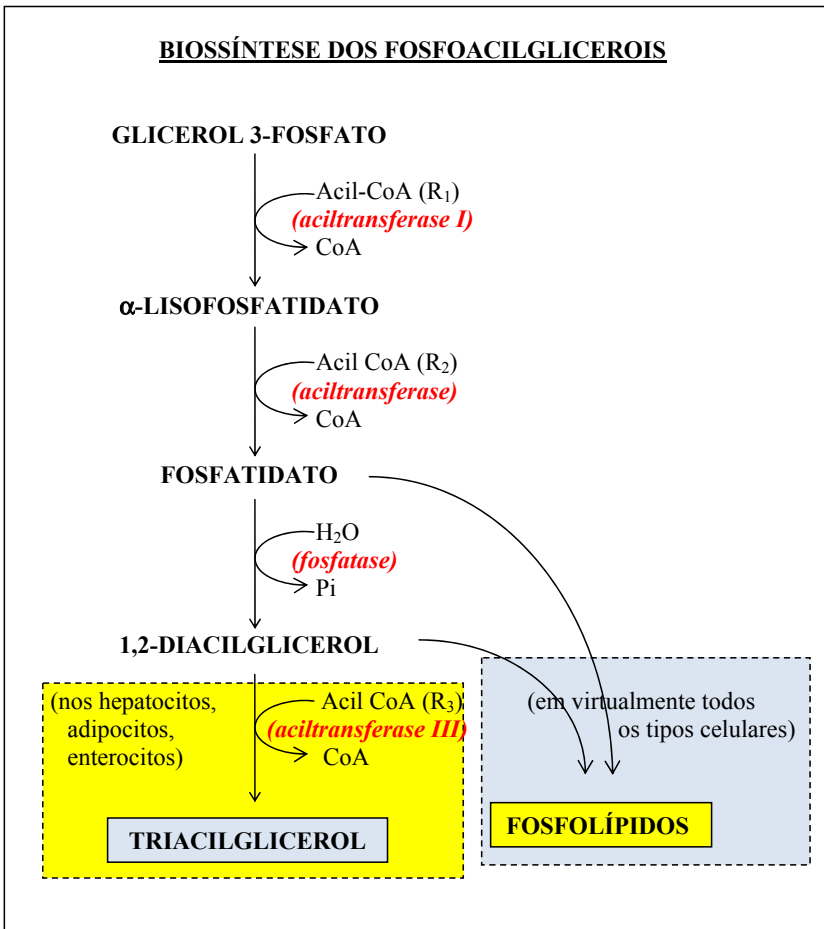
Tipos patológicos (e etapas deficientes)

- Gangliosidose generalizada (β -galactosidase dos gangliósidos)
- Tay-Sachs (hexosaminidase A)
- Gaucher (β -glicosidase)
- Fabry (α -galactosidase A)
- Krabbe (β -galactosidase do galactocerebrósido)
- Leucodistrofia metacromática (arilsulfatase A)
- Niemann-Pick (esfingomielinase)
- Farber (ceramidase)



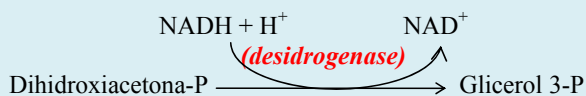
TIPOS DE GLICOESFINGOLÍPIDOS

Cerebrósidos	Complexo de ceramida e um monossacárido (glicose ou galactose)
Sulfátidos	Éster-sulfato de galactocerebrósido
Globósidos	Cerebrósidos com dois ou mais resíduos de monossacáridos
Gangliósidos	Complexo de ceramida e de um oligossacárido (constituído por diversos tipos de monossacáridos e ácidos siálico)

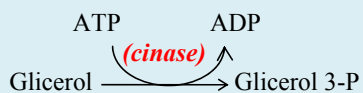


FORMAÇÃO DO GLICEROL 3-FOSFATO

Na generalidade dos tecidos:

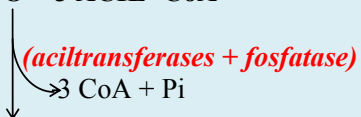


No fígado, rim, intestino:

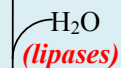


SÍNTESE E CATABOLISMO DO TRIACILGLICEROL

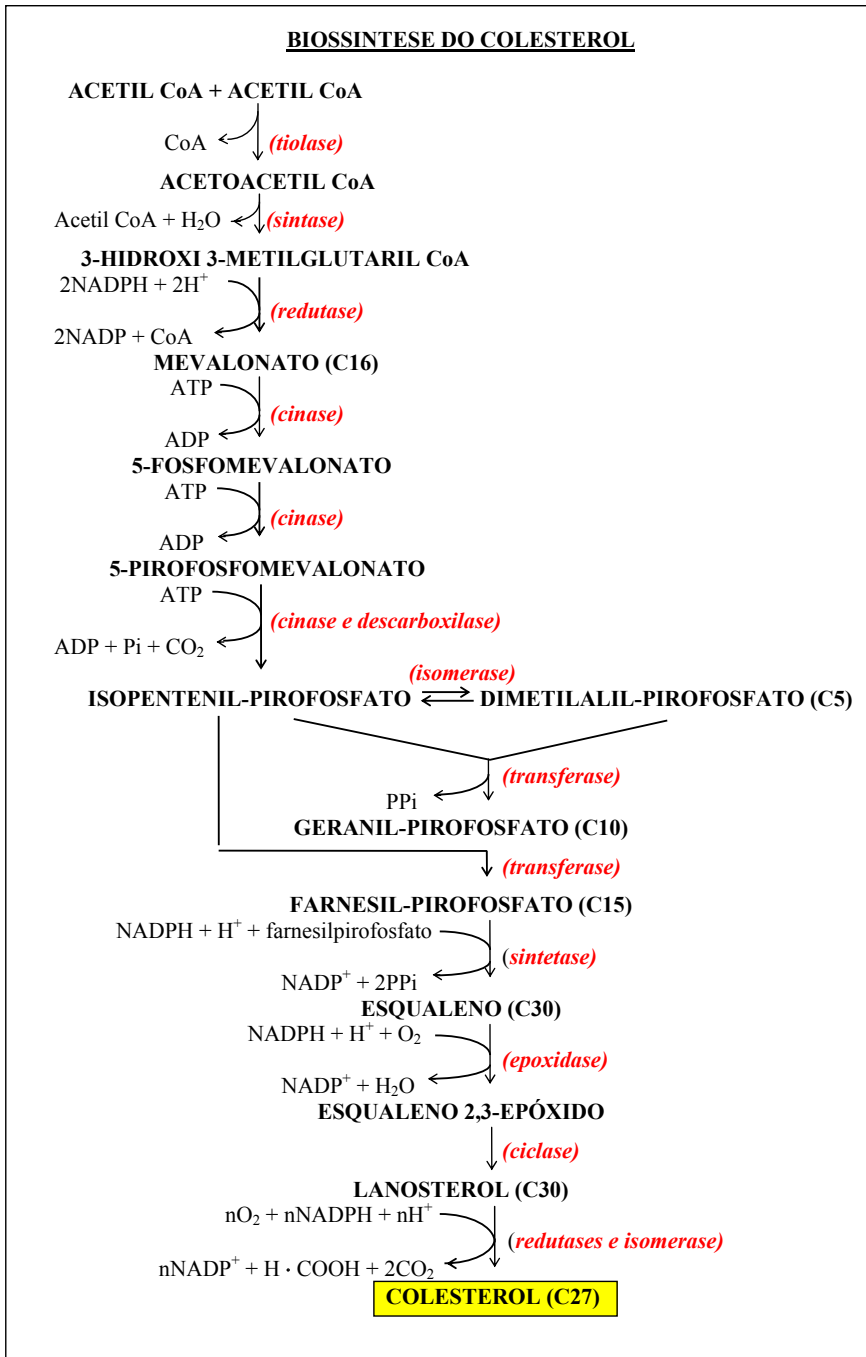
GLICEROL 3-FOSFATO + 3 ACIL- CoA

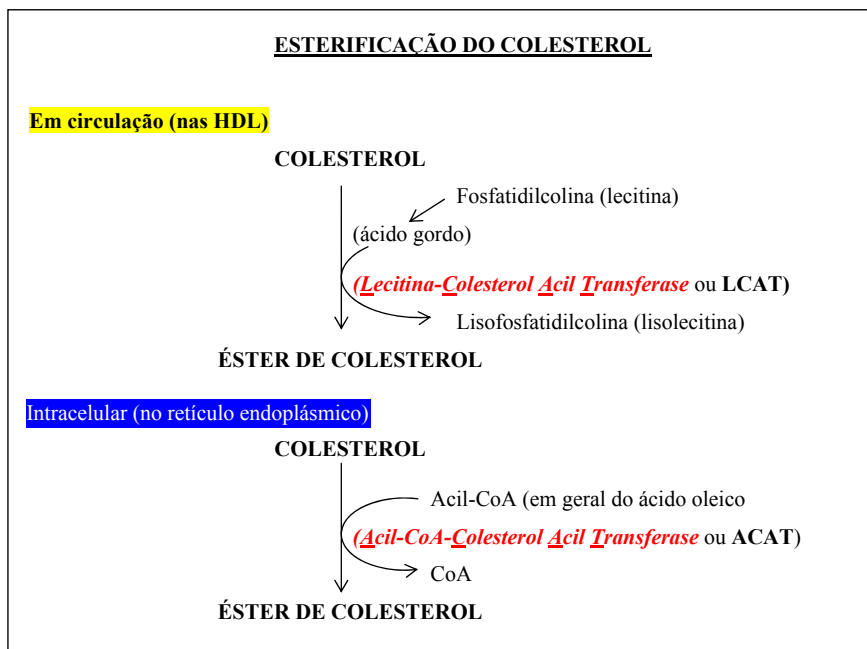
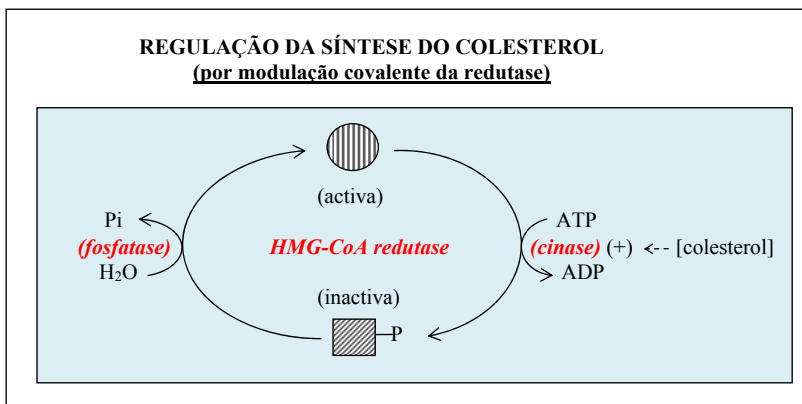


TRIACILGLICEROL

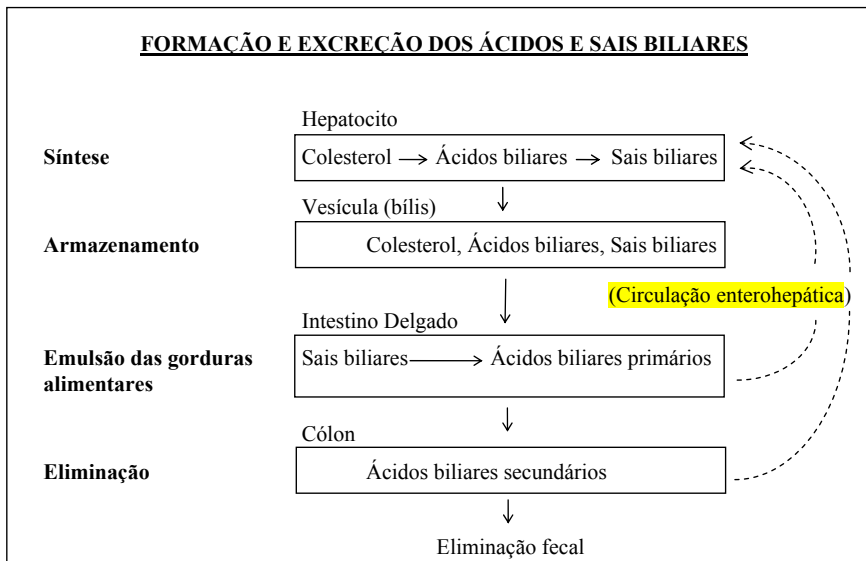


GLICEROL + 3 ÁCIDOS GORDOS





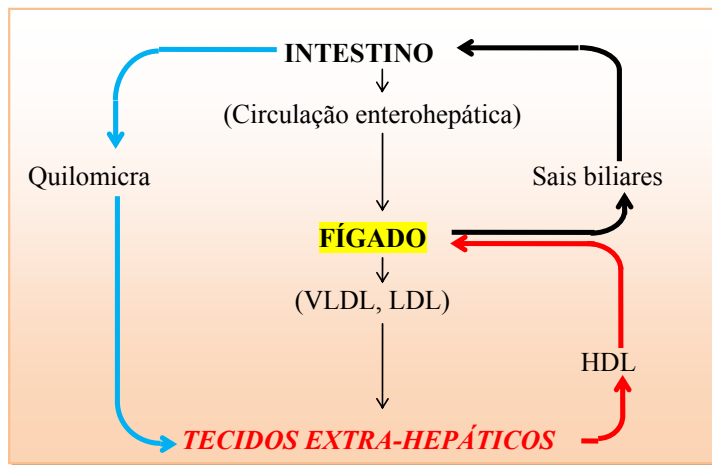
HORMONAS DERIVADAS DO COLESTEROL	
ORIGEM	TIPO
Córtex supra-renal	Glicocorticoides Mineralcorticoides
Femininas	Progesterona Estrogénios
Masculinas	Testosterona e derivados
Vitamina D3	Colecalciferol



ORIGENS DO COLESTEROL CORPORAL

- Alimentação
- Biossíntese
(em particular, no fígado e intestino)

DINÂMICA DO COLESTEROL INTRACORPORAL



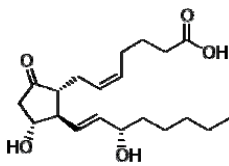
EICOSANOIDES

-principais famílias -

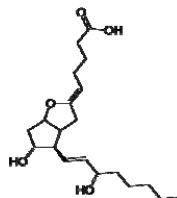
Prostaglandinas	(PG)
Tromboxanos	(TX)
Leucotrienos	(LT)
Lipoxinas	(LX)

PROSTANOIDES

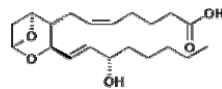
-exemplos -



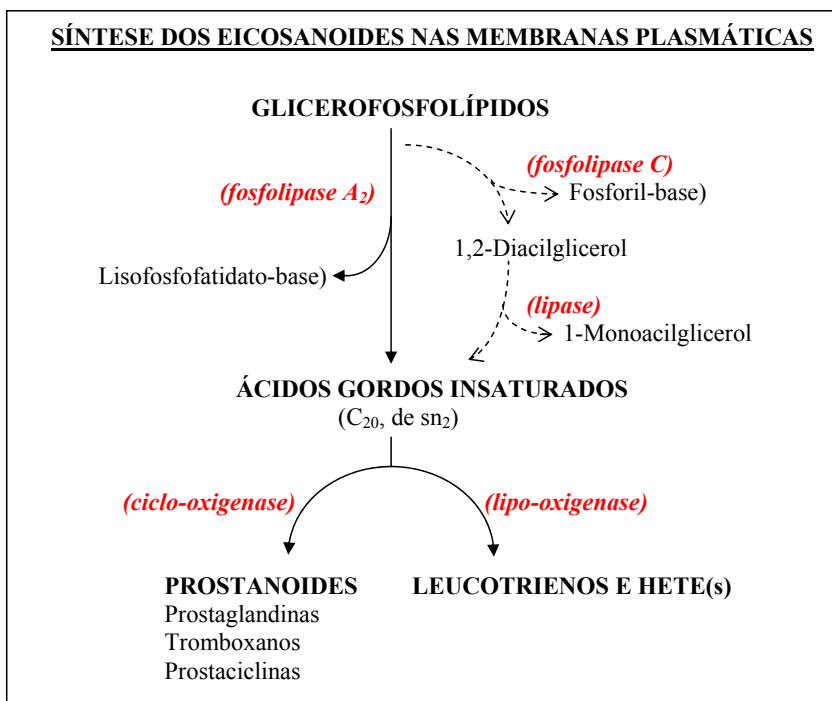
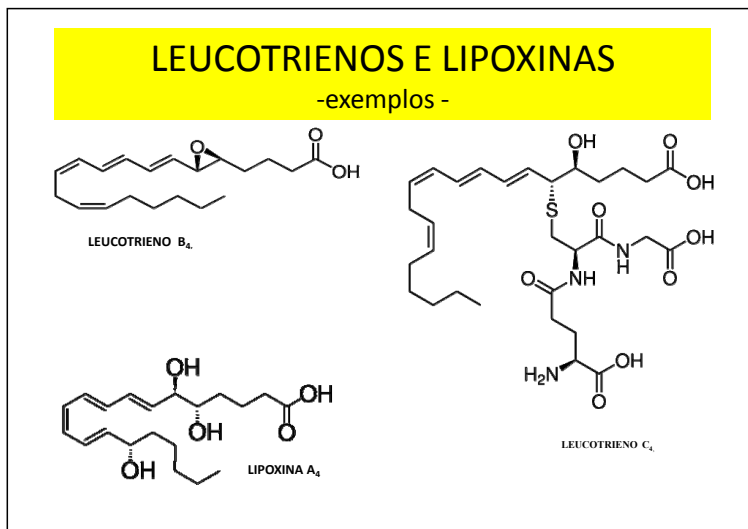
PROSTAGLANDINA E₂

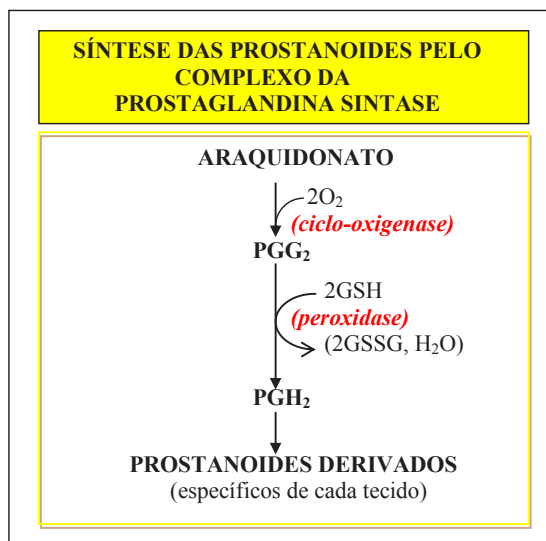
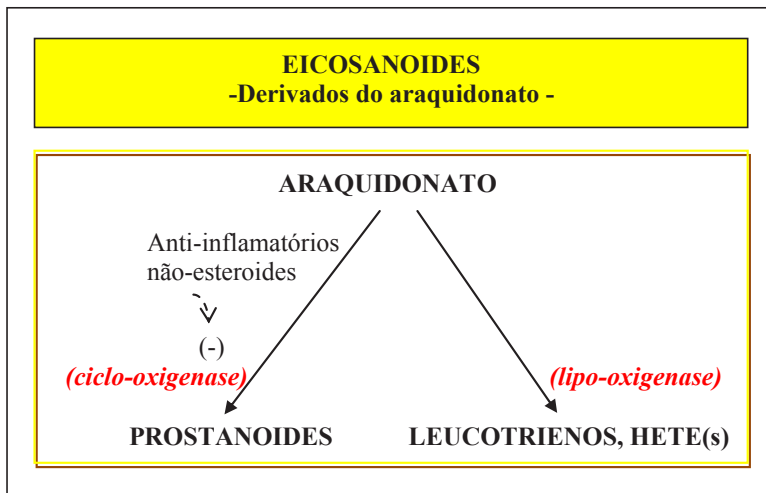
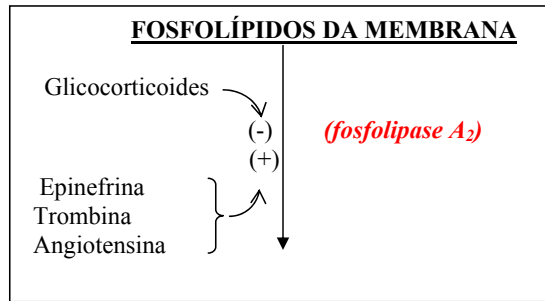


PROSTACICLINA I₂

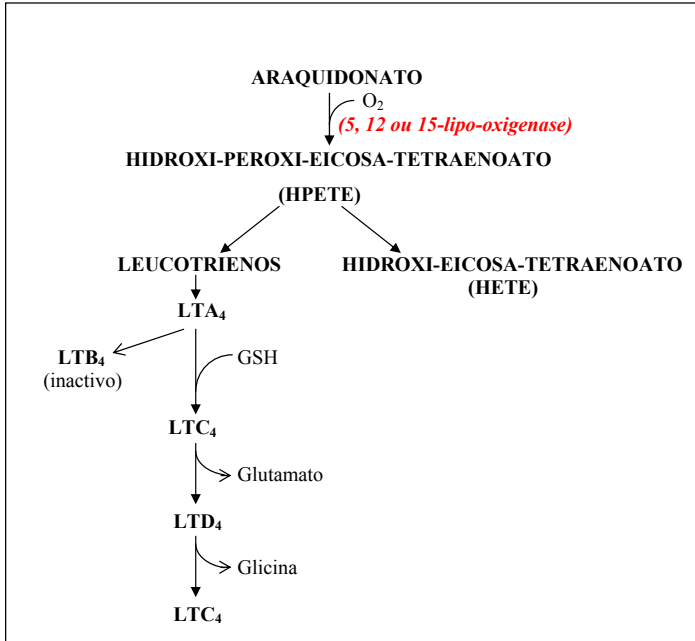


TROMBOXANO A₂

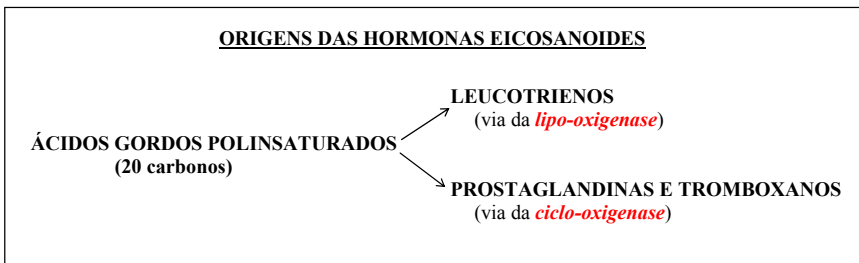




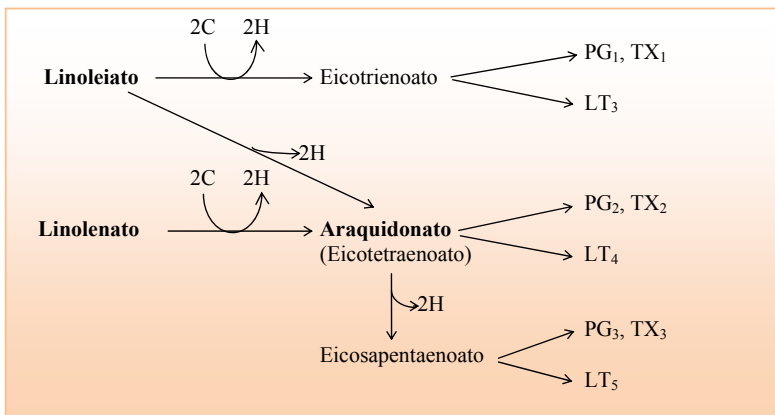
SÍNTESE DE LEUCOTRIENOS, VIA LIPO-OXIGENASE



ORIGENS DAS HORMONAS EICOSANÓIDES



**SÉRIES DE EICOSANOIDES, DERIVADOS DOS ÁCIDOS LINOLEICO (18:2),
LINOLÉNICO (18:3) E ARAQUIDÔNICO (20:4)**



6 – METABOLISMO DAS PROTEÍNAS E DERIVADOS

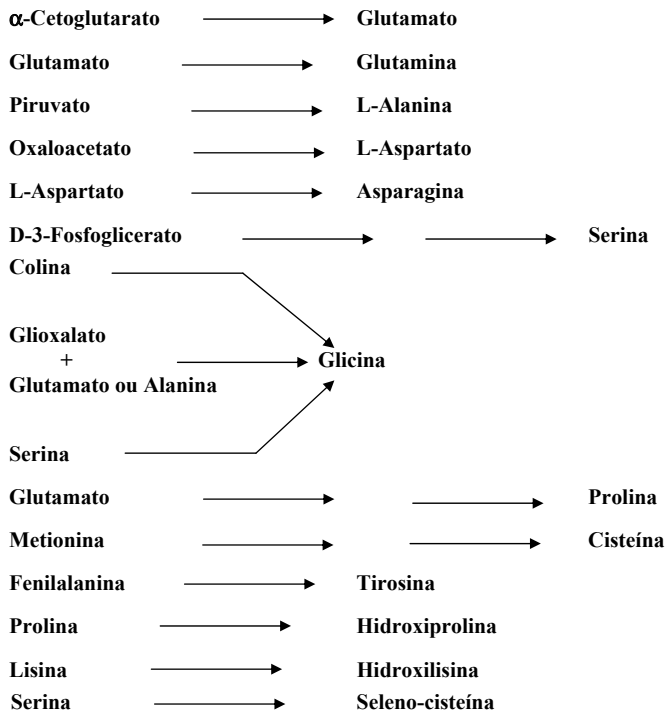
(a) Síntese proteica – Aminoácidos não essenciais

SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS NÃO ESSENCIAIS

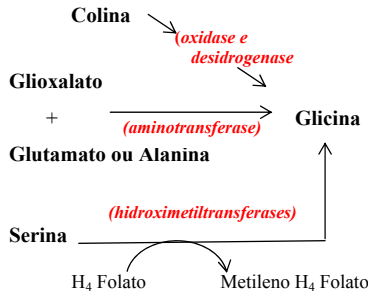
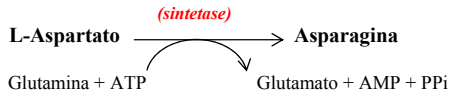
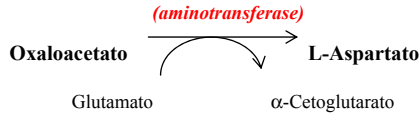
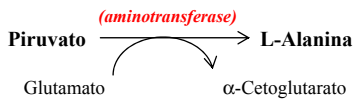
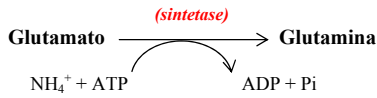
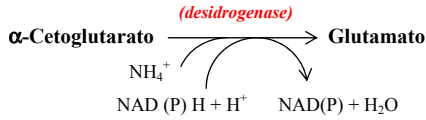
– Principais substratos iniciadores –

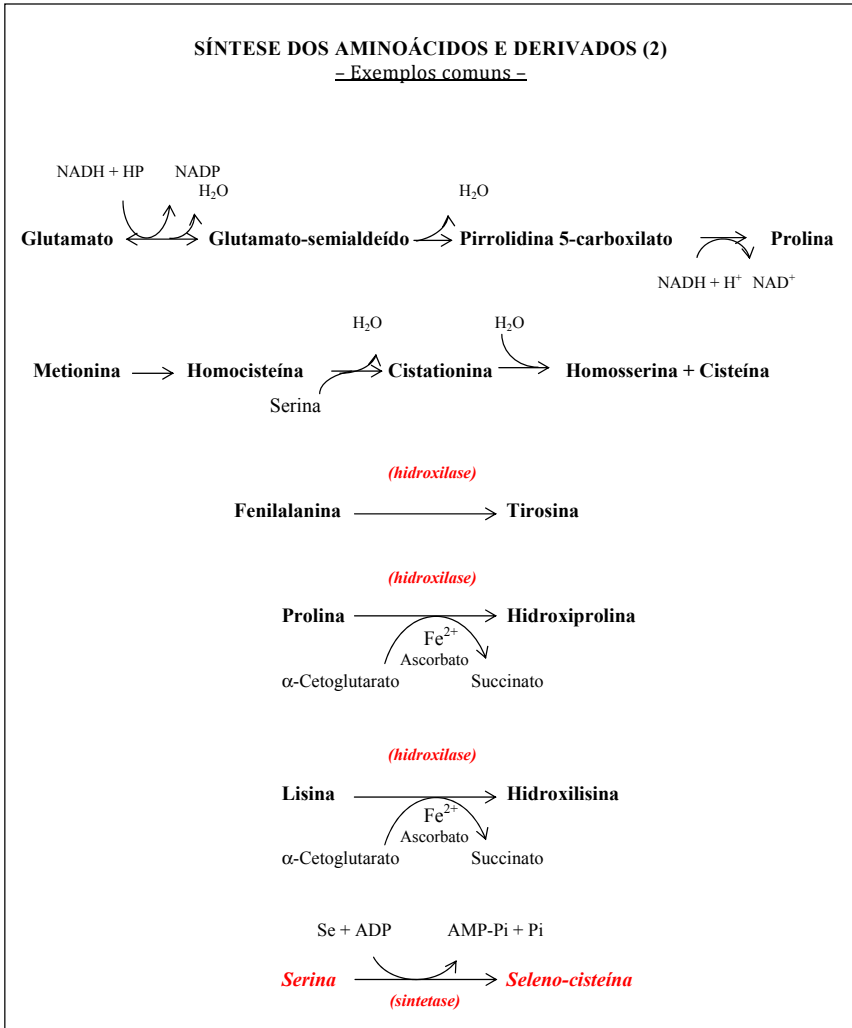
- 3-Fosfoglicerato
- Fosfoenolpiruvato
- Piruvato
- α -Cetoglutarato
- Oxaloacetato

SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS NÃO ESSENCIAIS

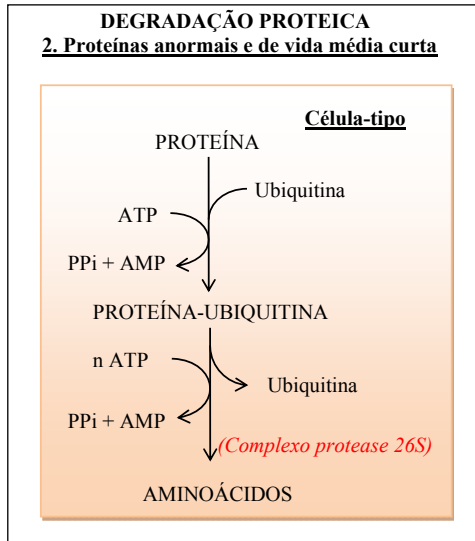
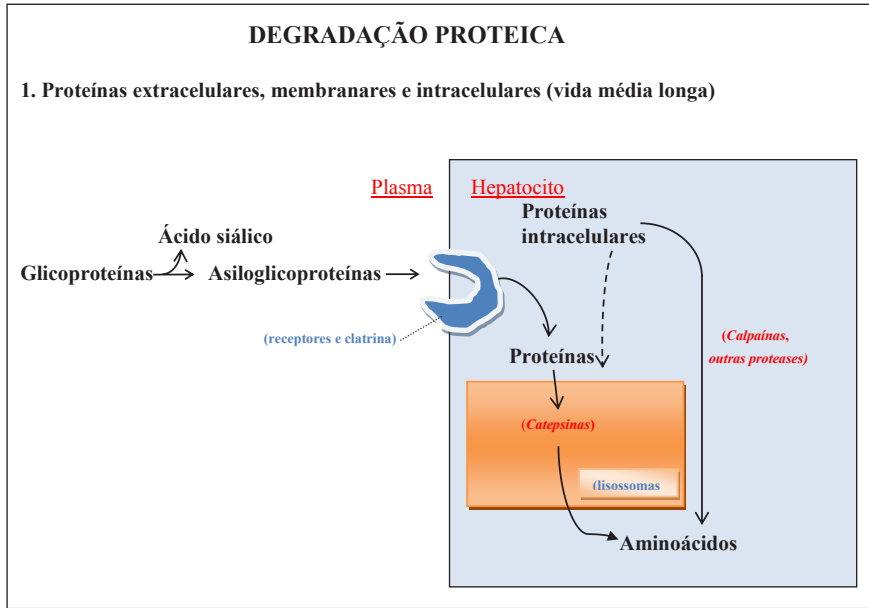


SÍNTESE DOS AMINOÁCIDOS E DERIVADOS (1)
 - Exemplos comuns -

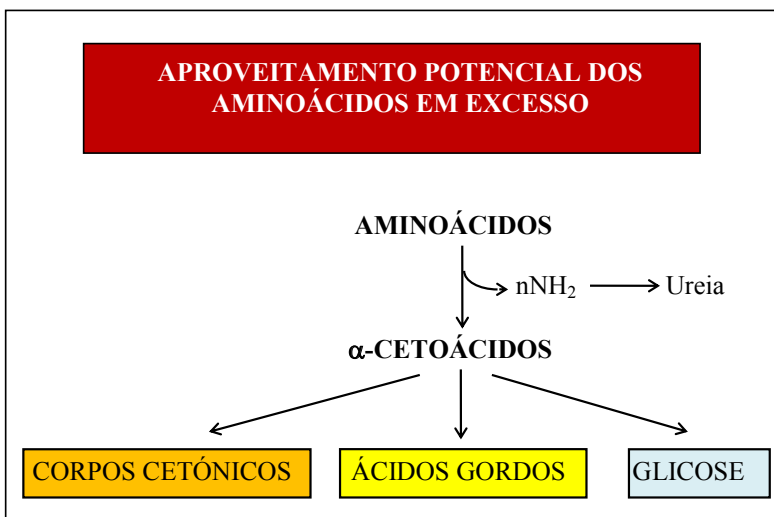
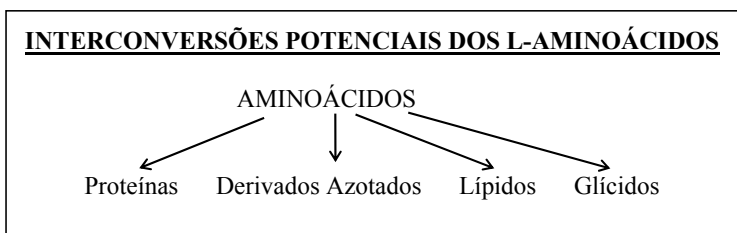




(b) Catabolismo Proteico



<u>AMINOÁCIDOS COMUNS NAS PROTEÍNAS</u>	
<u>Essenciais</u>	<u>Não-essenciais</u>
Arginina	Alanina
Fenilalanina	Asparagina
Histidina	Aspartato
Isoleucina	Cisteína
Leucina	Glicina
Lisina	Glutamato
Metionina	Glutamina
Treonina	Hidroxiprolina
Triptofano	Hidroxilisina
Valina	Prolina
	Serina
	Tirosina



CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS
– Derivados vitamínicos indispensáveis como coenzimas –

- Fosfato de piridoxal (vit B6)
- Vit B12 (cobalamina)
- Ácido fólico
- Biotina

COMPONENTES DA FRACÇÃO DE AZOTO
NÃO PROTEICO NO SORO
(NPN – non protein nitrogen)

- Ureia
- Ácido úrico
- Creatinina
- $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$
- Bilirrubina
- Aminoácidos livres

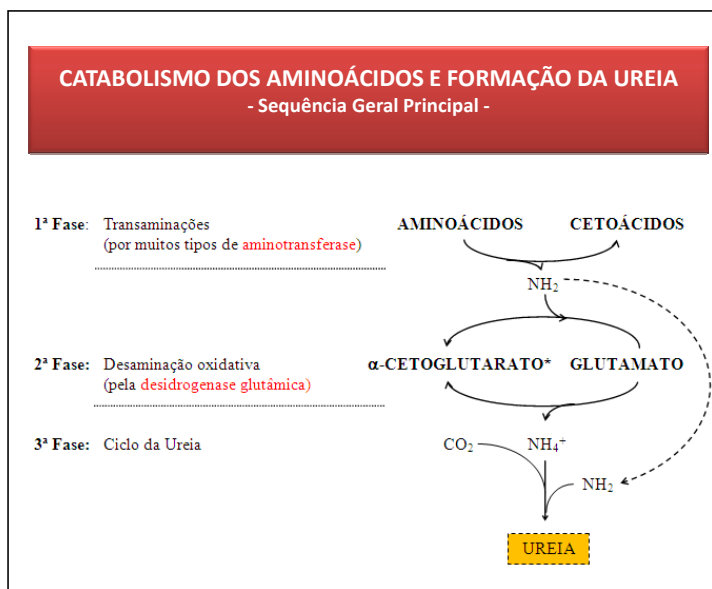
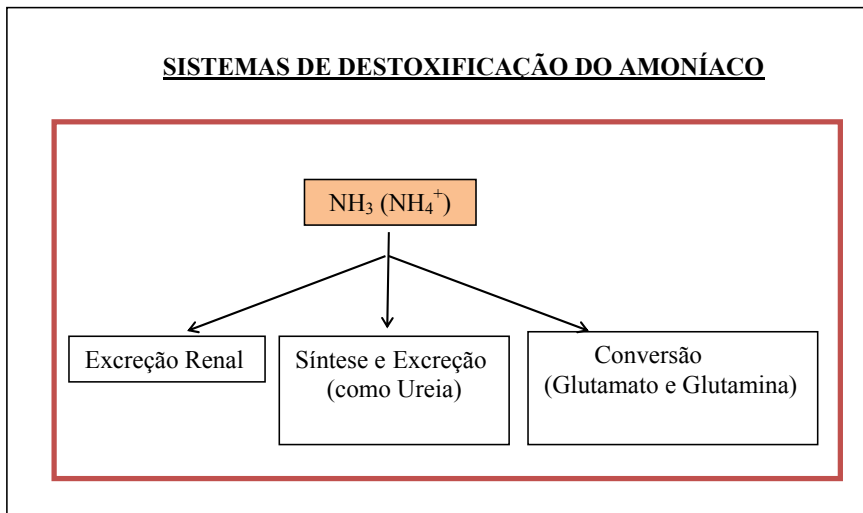
FORMAS DE EXCREÇÃO DO AZOTO

- Ureia
 - NH_4^+
 - Creatinina (da creatina-fosfato do músculo esquelético)
 - Ácido úrico (do catabolismo dos ácidos nucleicos)
- > (do catabolismo dos aminoácidos)

FÍGADO – ORIGENS DO AMONÍACO PARA FORMAÇÃO DA UREIA

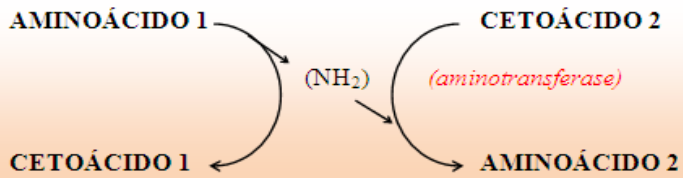
- Metabolismo hepatocitário
- Ciclo da glicose-alanina
- Circulação porta (do intestino)

Reacção geral da ureogénese: $2 \text{NH}_3 + \text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{NH}_2 - \text{CO} - \text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$
 (ureia)

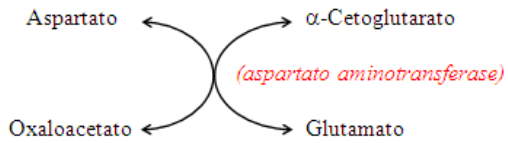


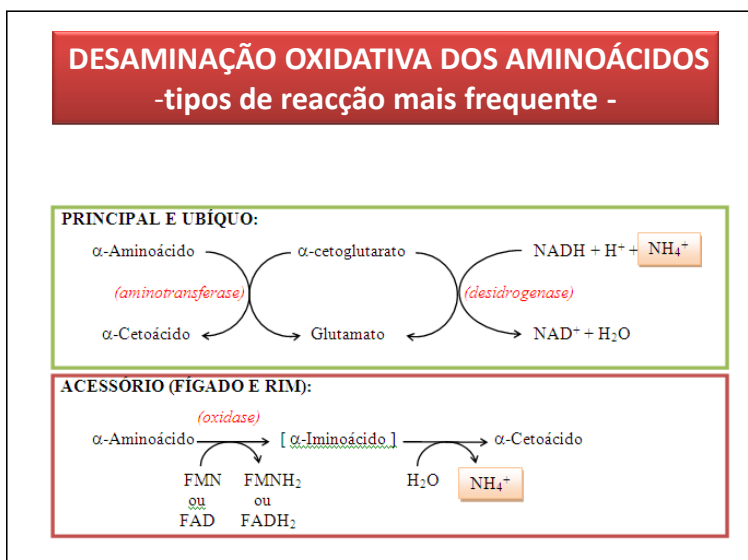
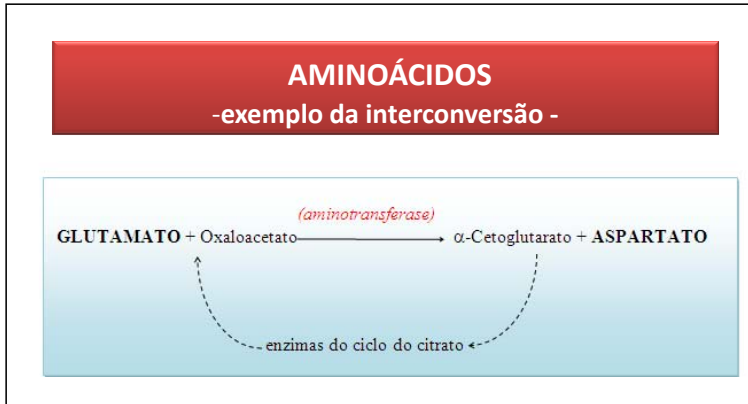
TRANSAMINAÇÃO

- esquema geral -

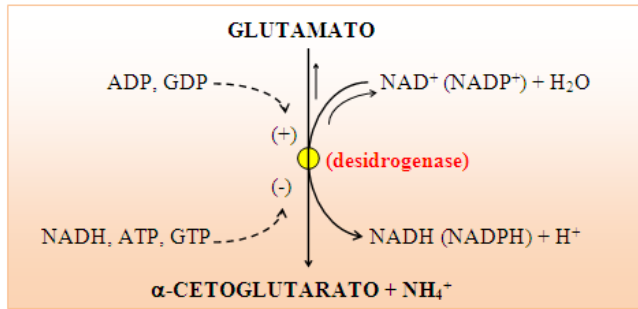


EXEMPLOS DE REACÇÕES COMUNS DE TRANSAMINAÇÃO

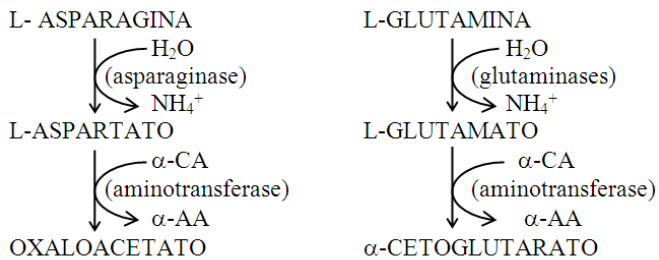


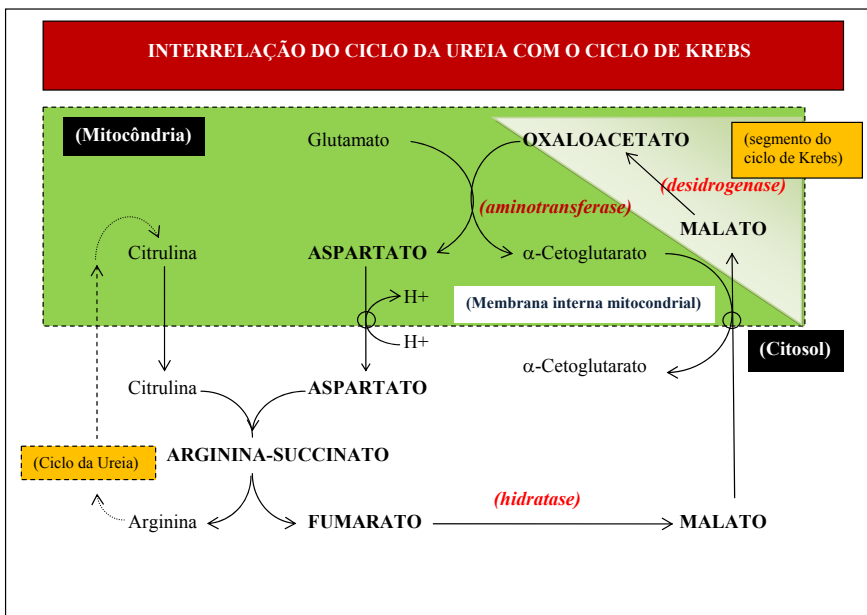
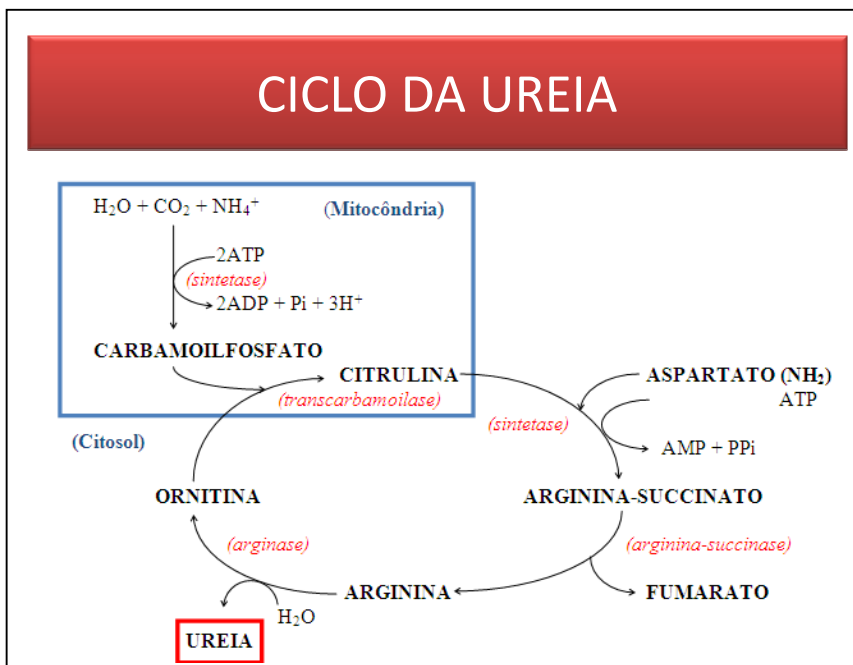


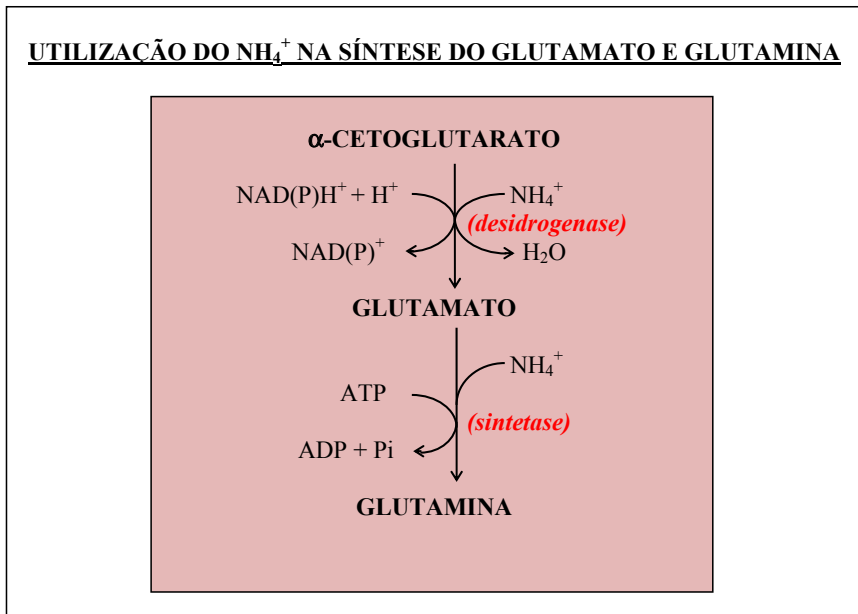
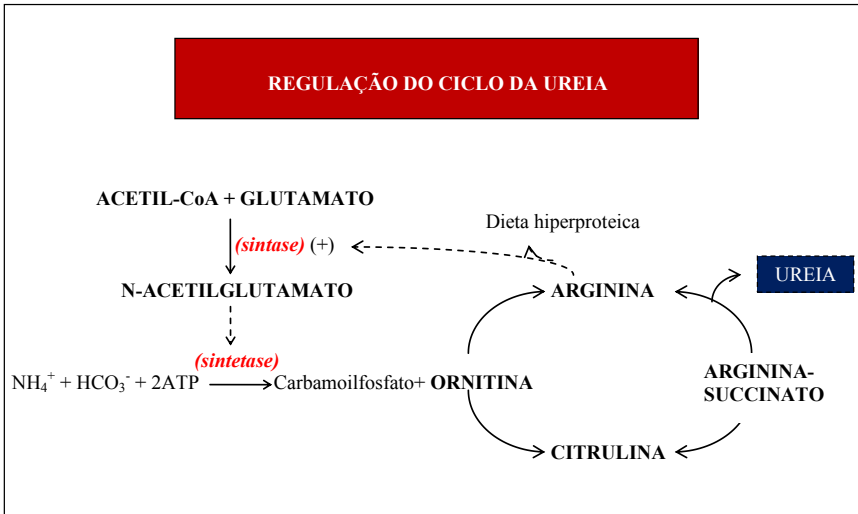
DESAMINAÇÃO OXIDATIVA DO GLUTAMATO
 - formação do íon amónio -



L-AMINOÁCIDOS: DESAMINAÇÃO



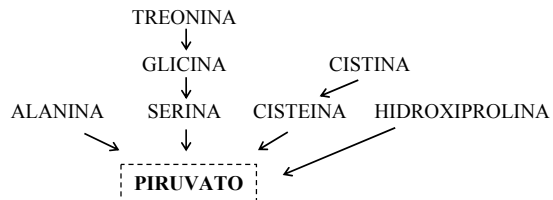




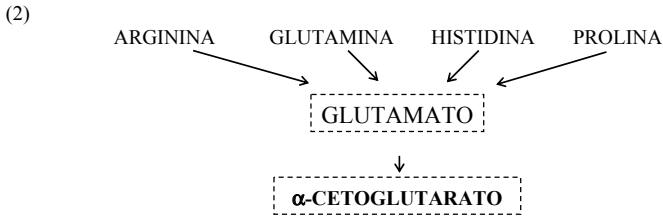
AMINOÁCIDOS	
-derivados e produtos azotados especializados -	
SUBSTÂNCIAS	EXEMPLOS
•Heme	Grupo prostético de hemoproteínas
•Purinas	Constituinte de nucleótidos púricos
•Pirimidinas	Constituinte de nucleótidos pirimídicos
•Hormonas de natureza proteica	Insulina
•Neurtransmissores	Epinefrina
•Péptidos biologicamente activos	Angiotensinas
•Aminoácidos modificados	γ - Carboxiglutamato

CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS – DESTINO DO ESQUELETO CARBONADO

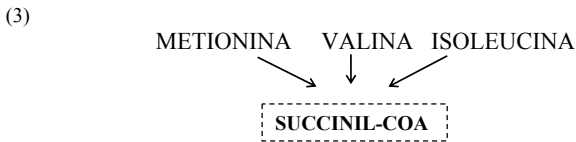
(1)



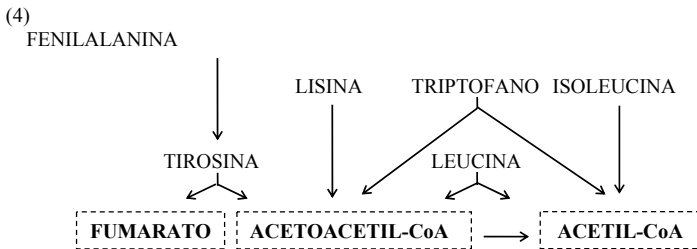
CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS – DESTINO DO ESQUELETO CARBONADO



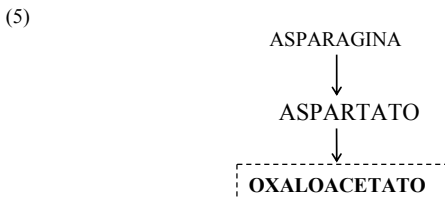
CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS – DESTINO DO ESQUELETO CARBONADO

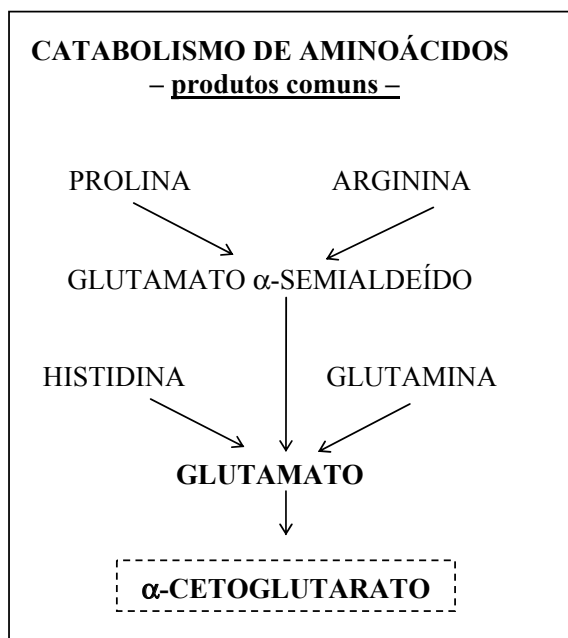
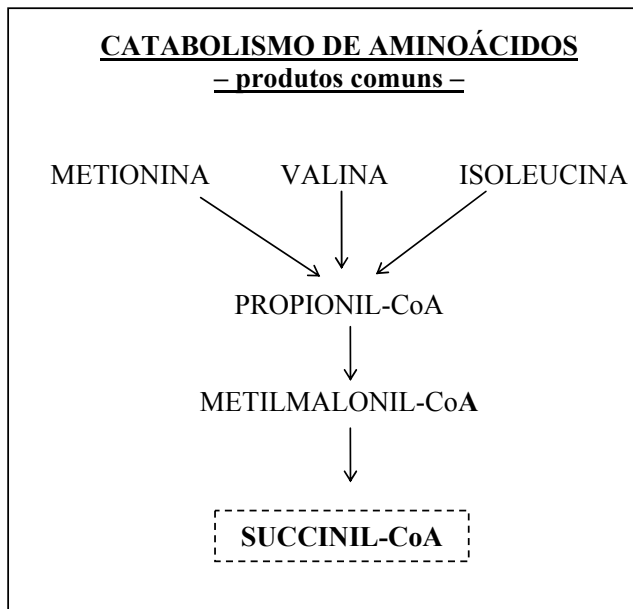


CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS – DESTINO DO ESQUELETO CARBONADO



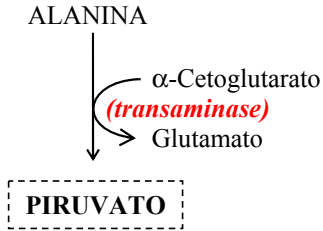
CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS – DESTINO DO ESQUELETO CARBONADO





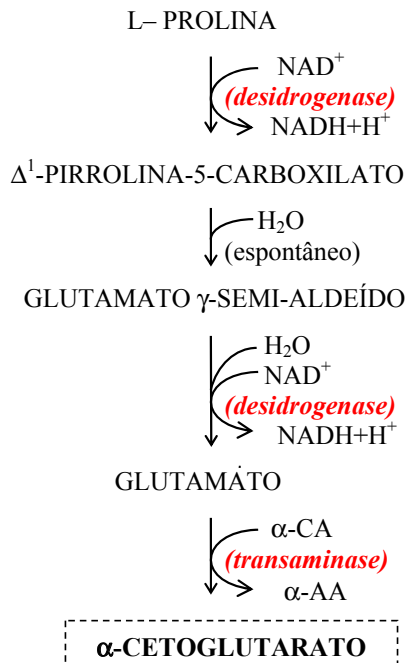
CATABOLISMO DA L-ALANINA

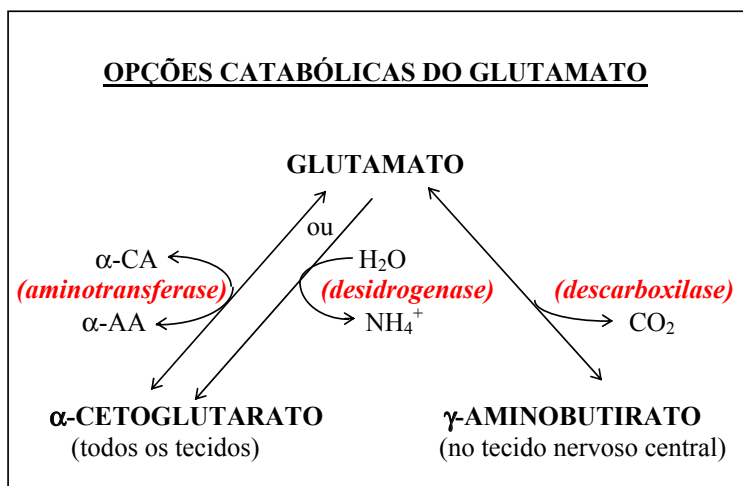
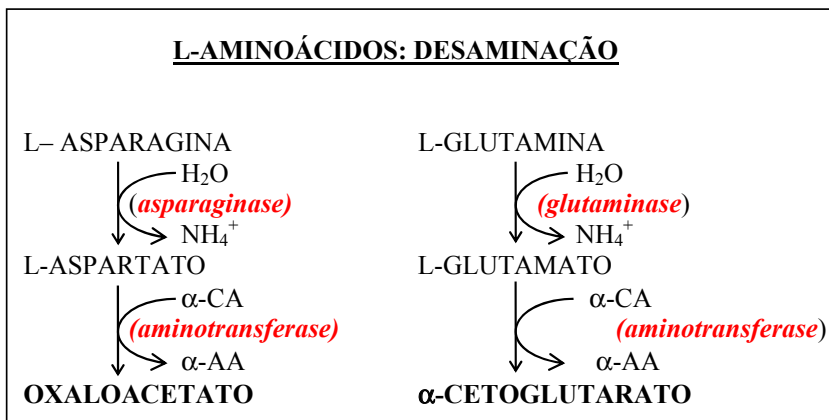
– produtos comuns –

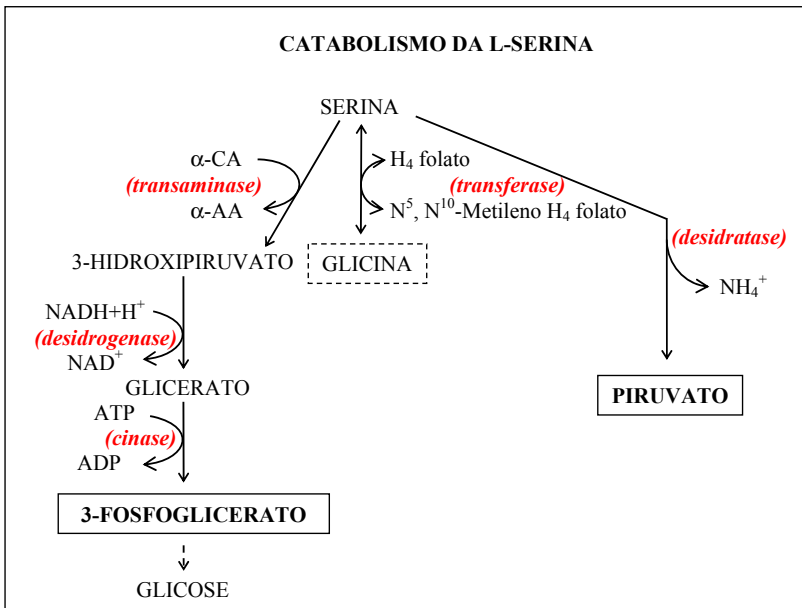
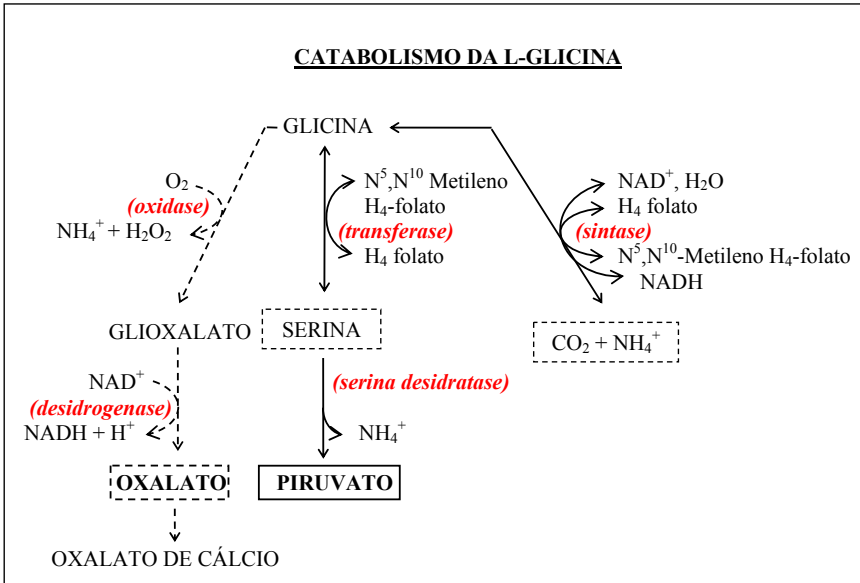


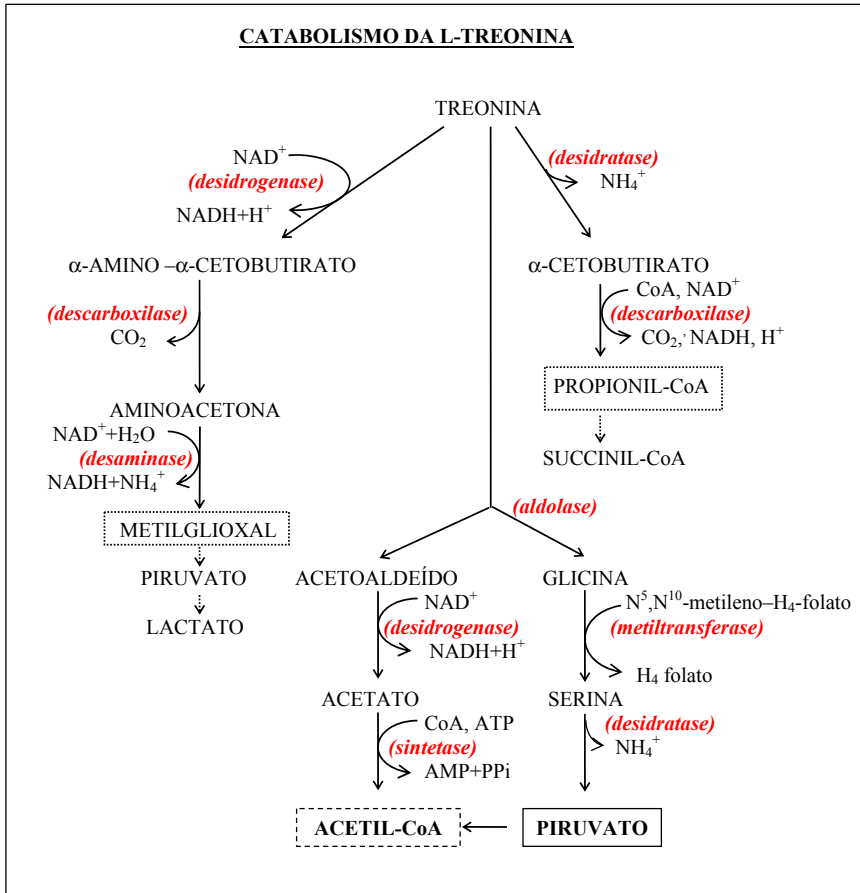
CATABOLISMO DA L-PROLINA

– produtos comuns –

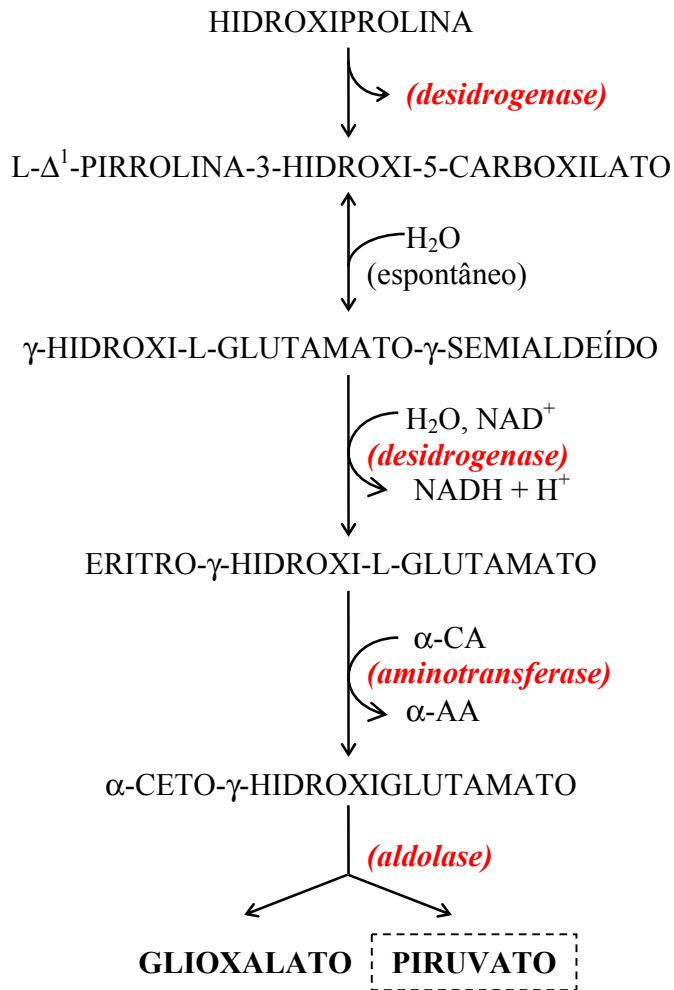


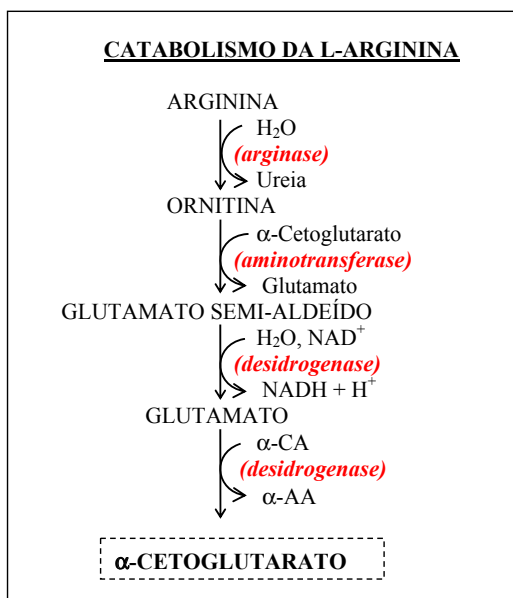
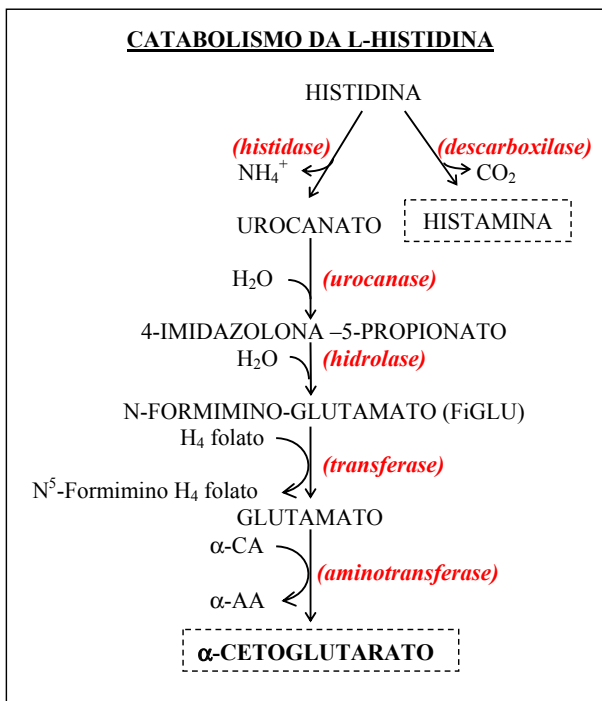


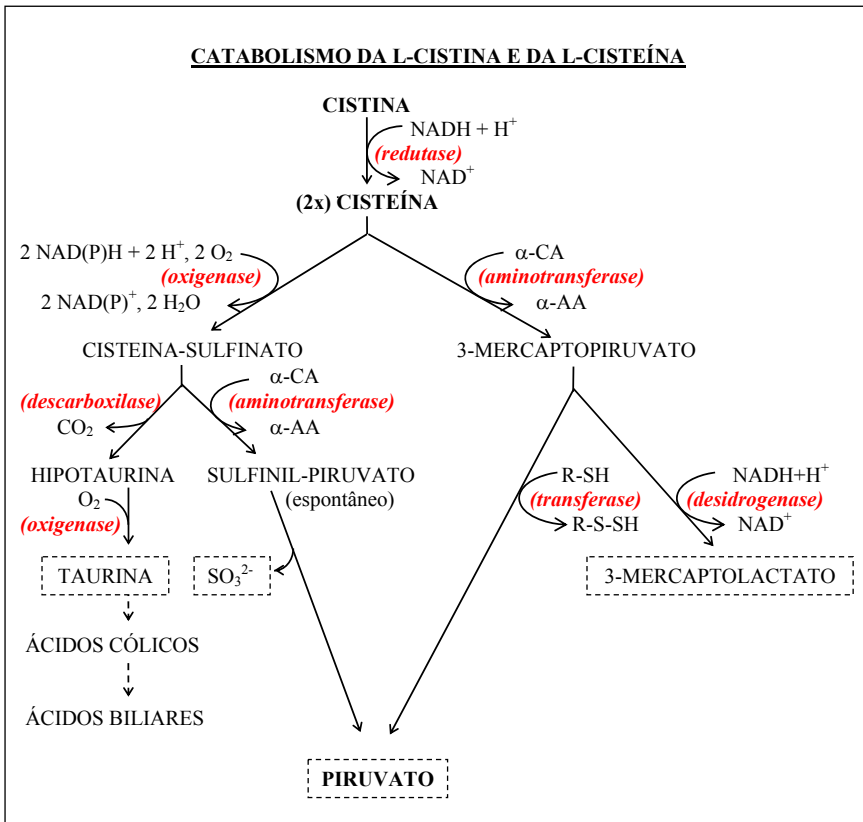


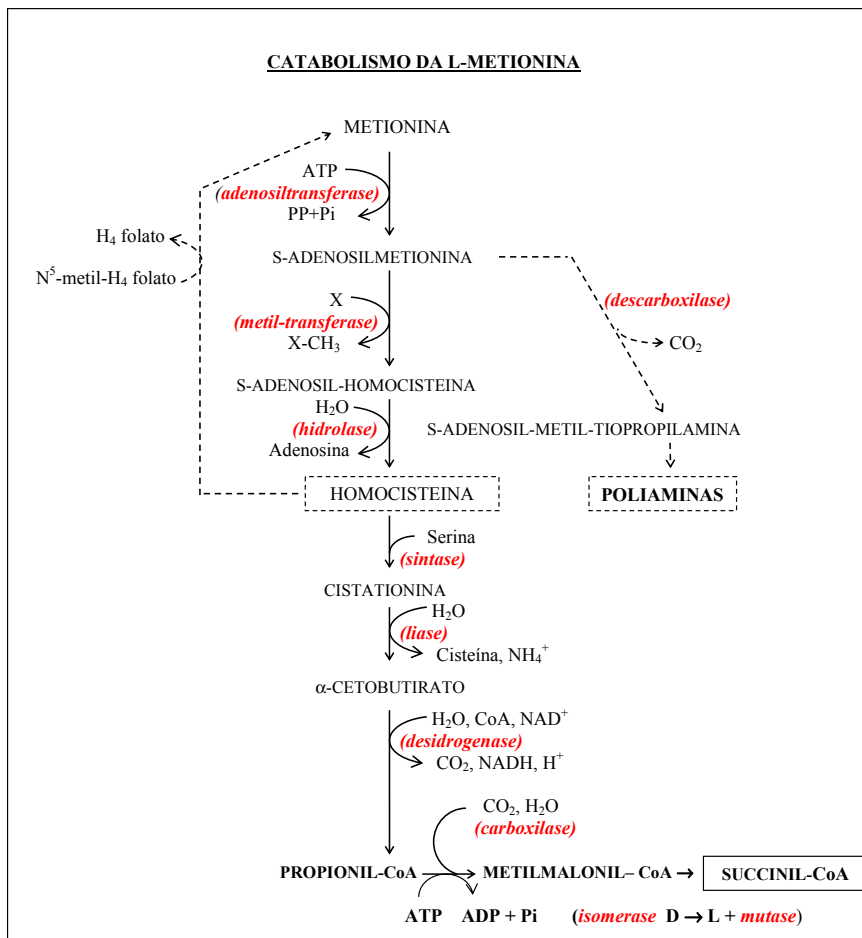


CATABOLISMO DO 4-HIDROXI-L-PROLINA

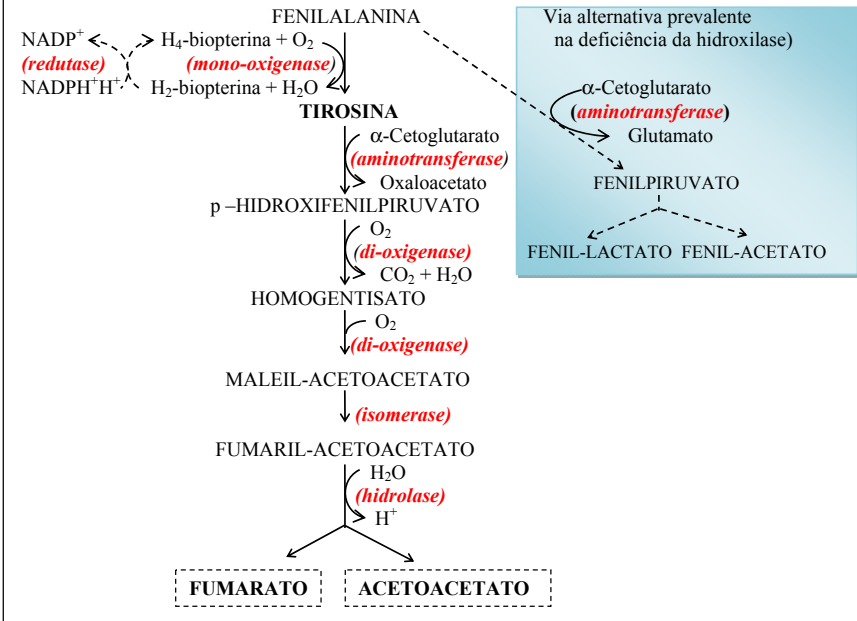


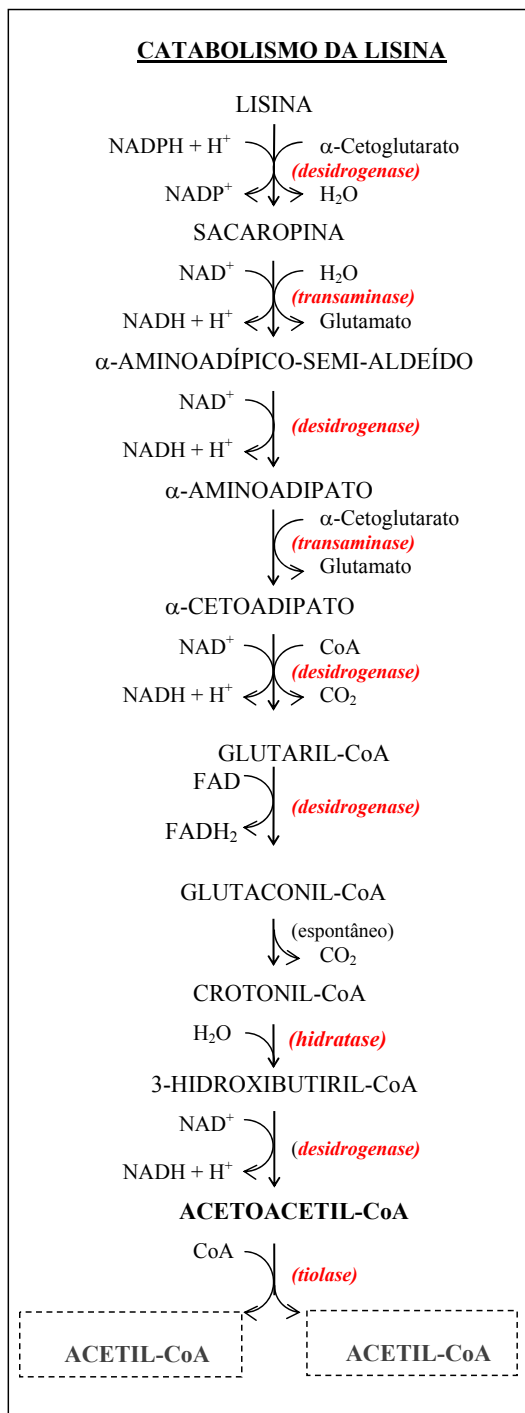




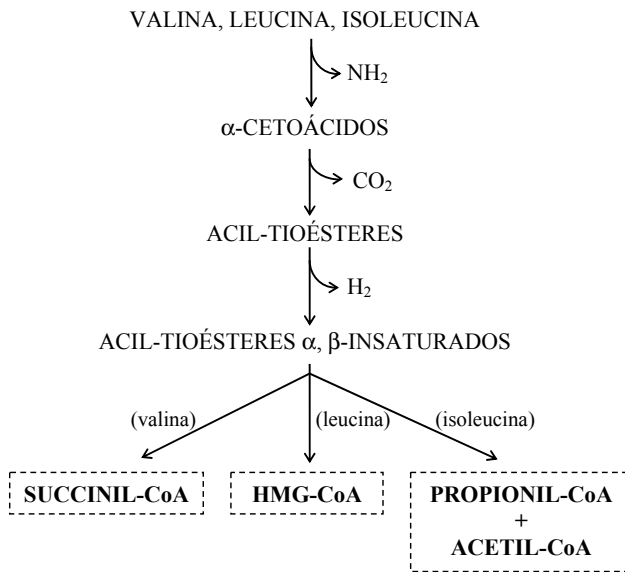


CATABOLISMO DA L-FENILALANINA (NO FÍGADO)



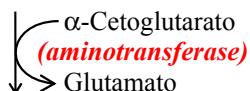
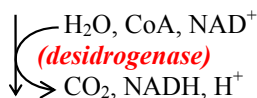


CATABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS – ESQUEMA GERAL

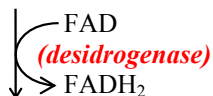


CATABOLISMO DA L-VALINA

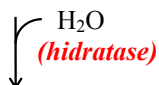
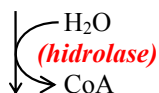
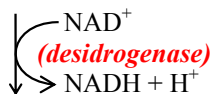
VALINA

 α -CETOISOVALERATO

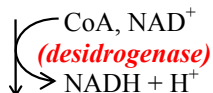
ISOBUTIRIL-COA



METILACRILIL-CoA

 β -HIDROXI-ISOBUTIRIL-CoA β -HIDROXI-ISOBUTIRATO

METILMALONIL-SEMIALDEÍDO

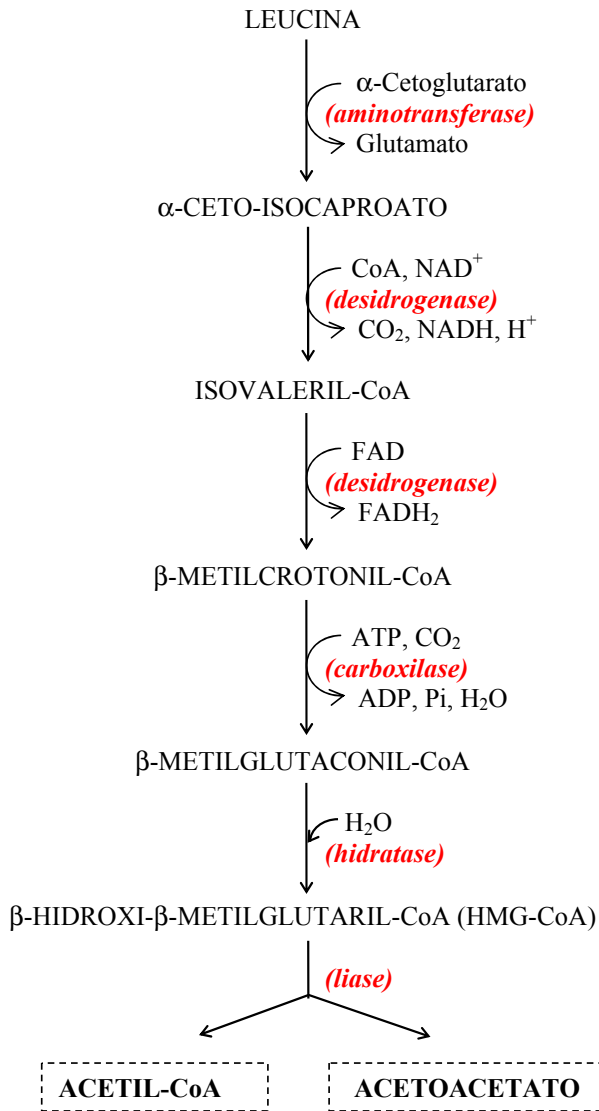


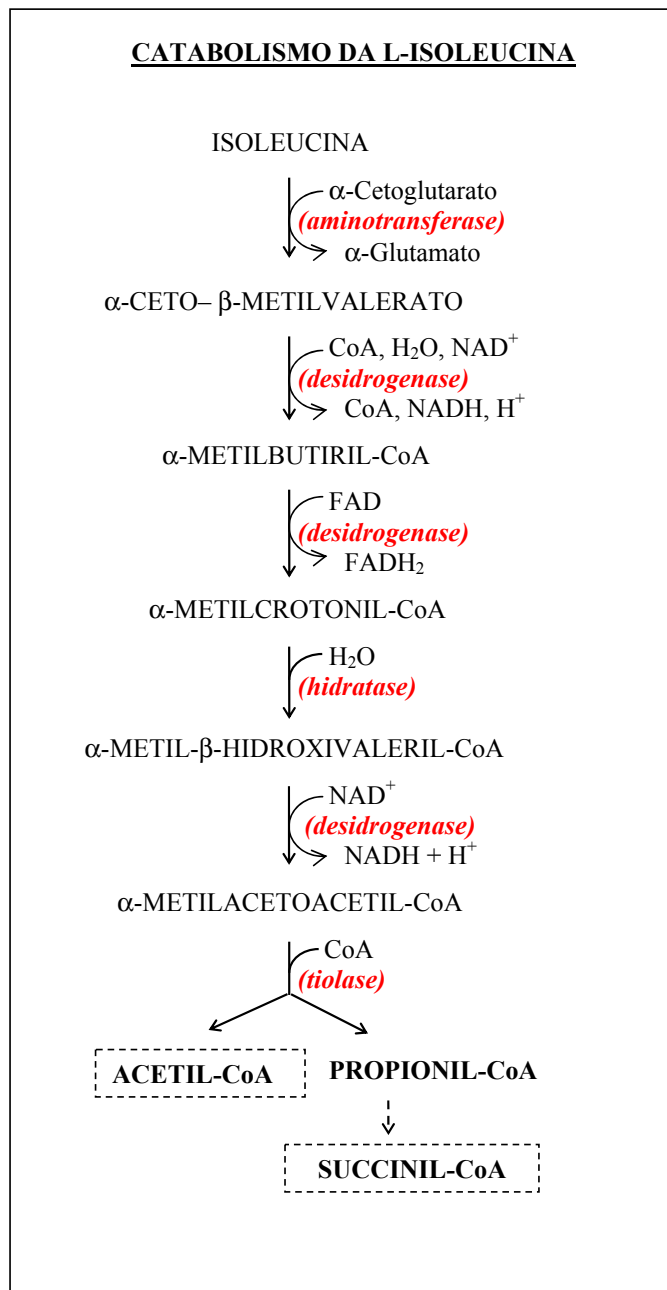
PROPIONIL-CoA

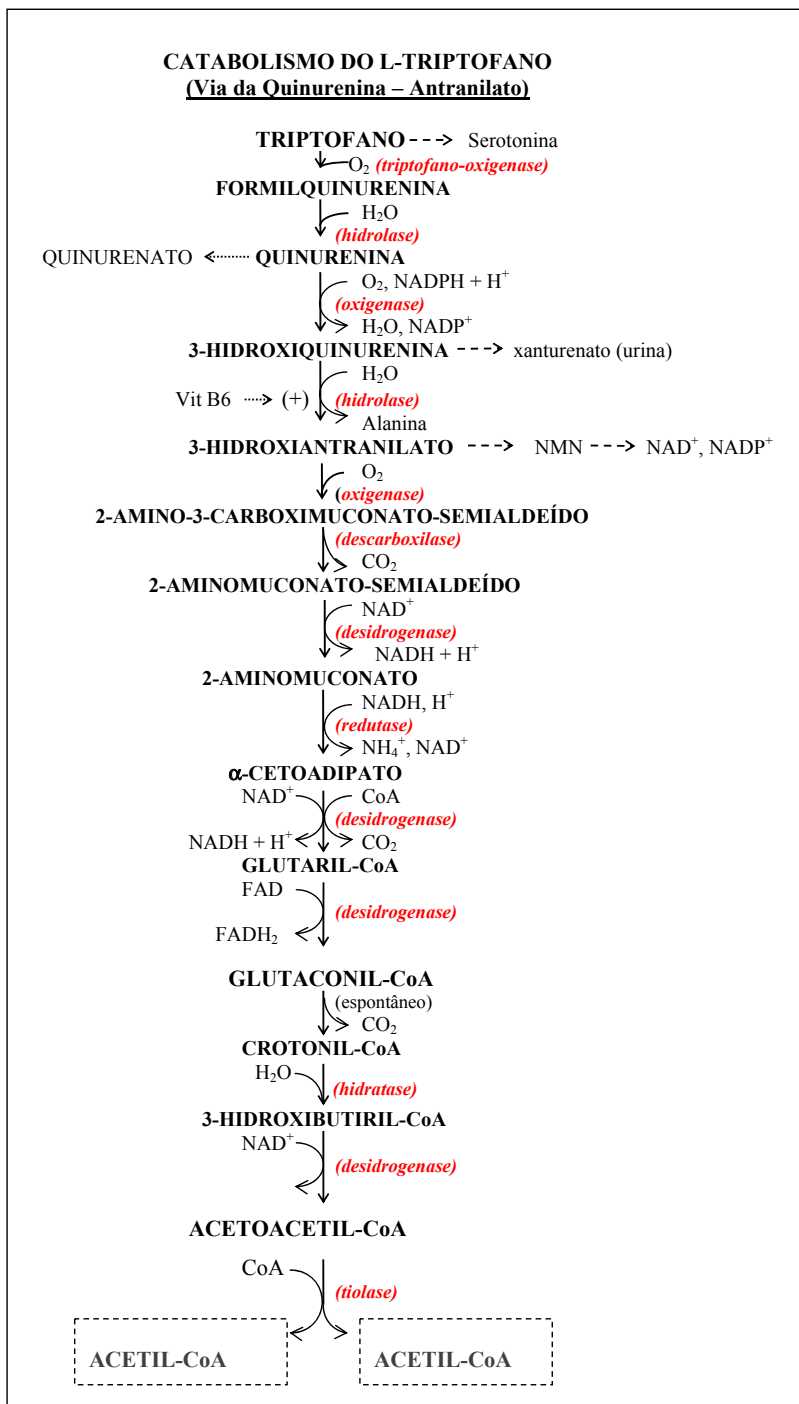


SUCCINIL-CoA

CATABOLISMO DA L-LEUCINA





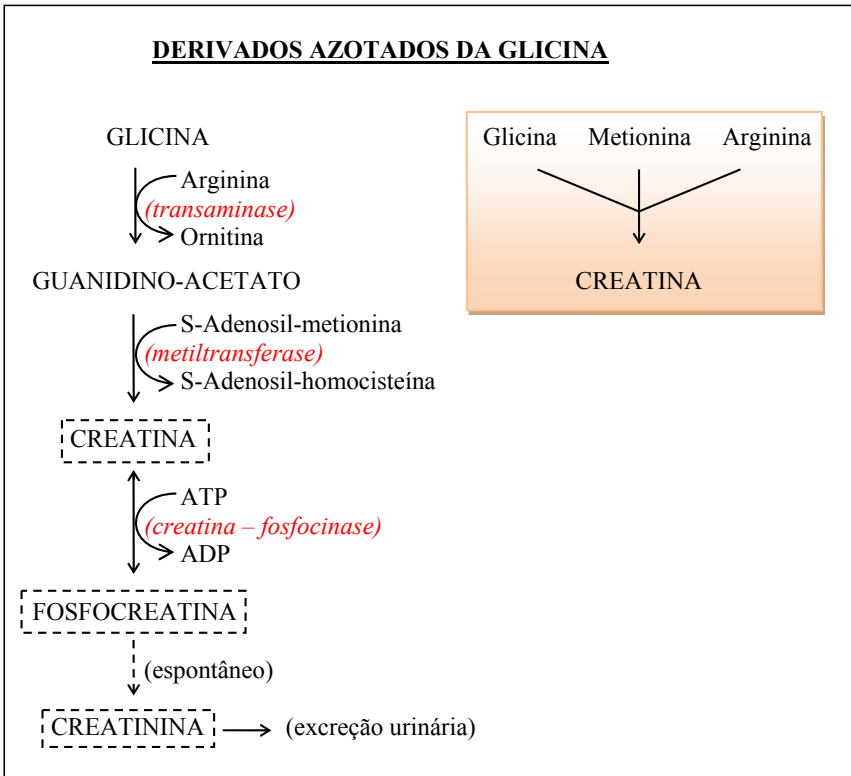


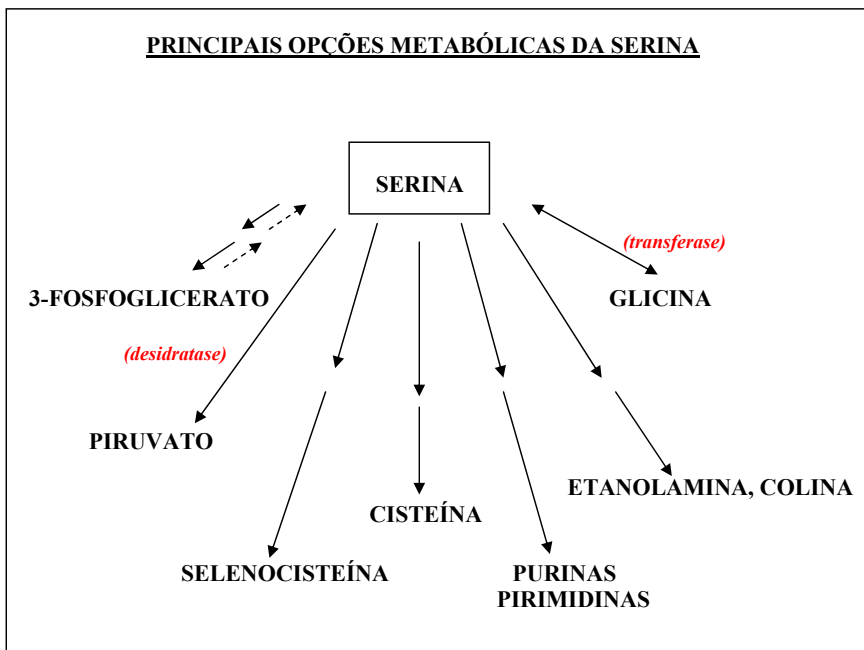
(c) Derivados azotados, interconversões e funcionalidades dos aminoácidos

PRINCIPAIS DERIVADOS DE BIOSÍNTESE DA GLICINA

- **Heme** (N e C α pirrólicos + C pontes metilénicas)
- **Purinas** (C4, C5, C7)
- **Creatina** (sarcosina)
- **Conjugados hidrossolúveis** (glicocolato, hipurato)

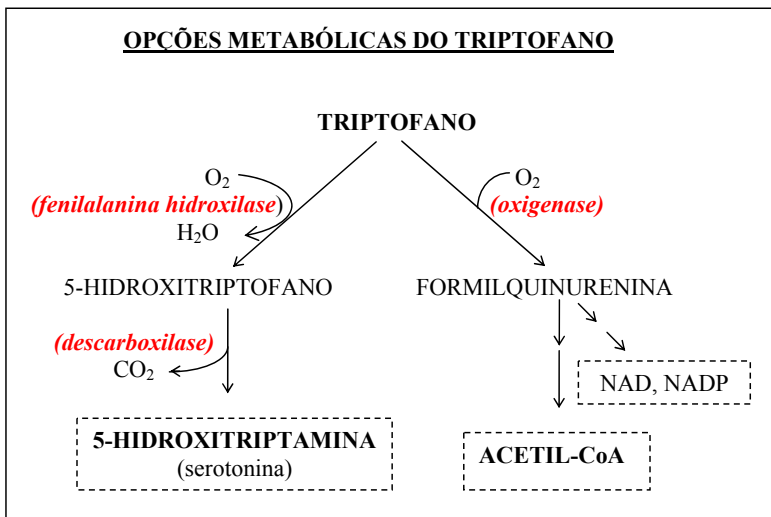
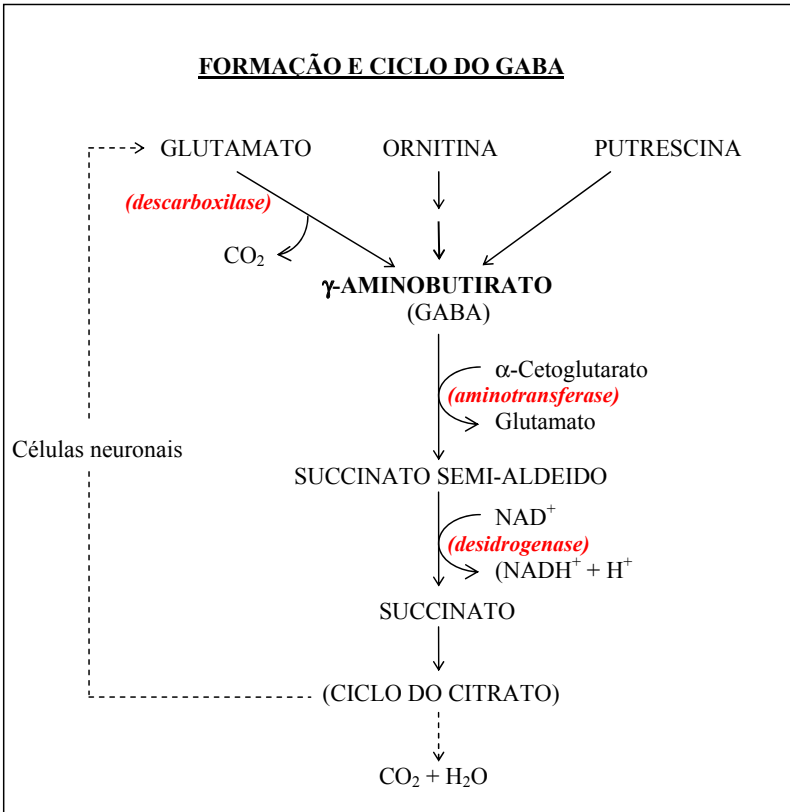
DERIVADOS AZOTADOS DA GLICINA

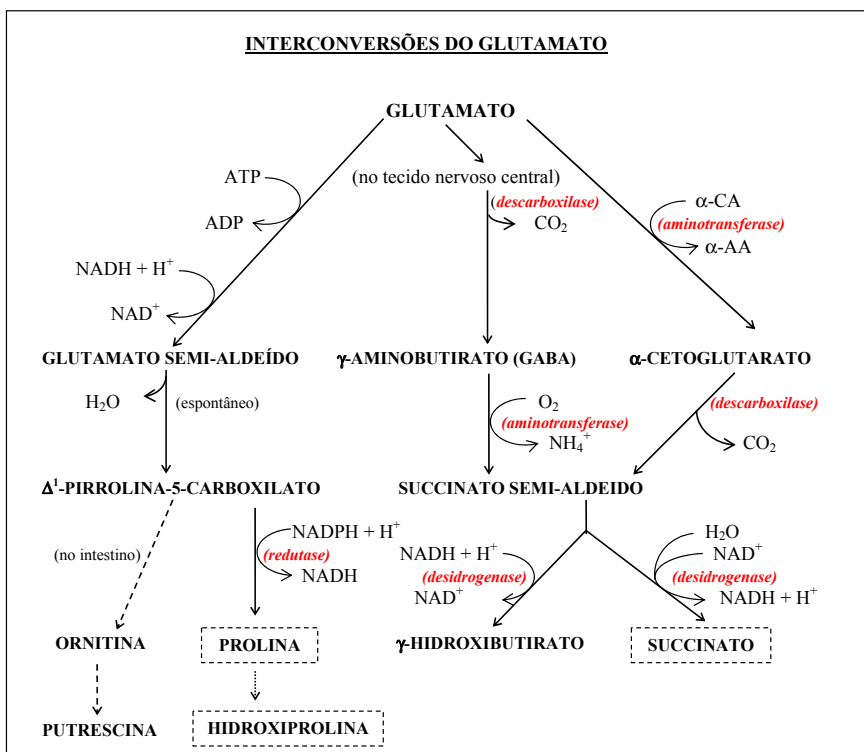


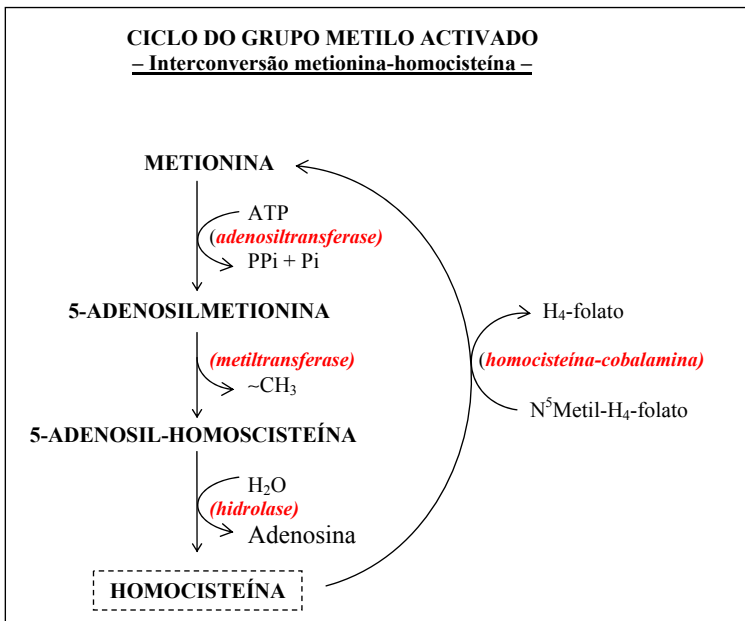
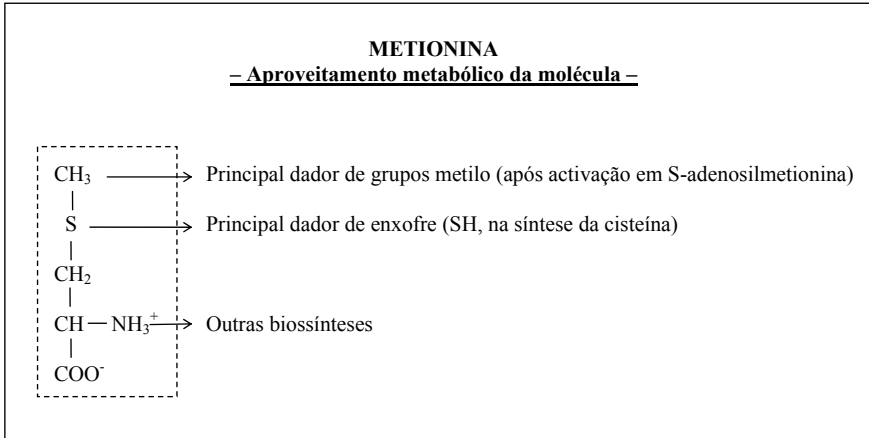


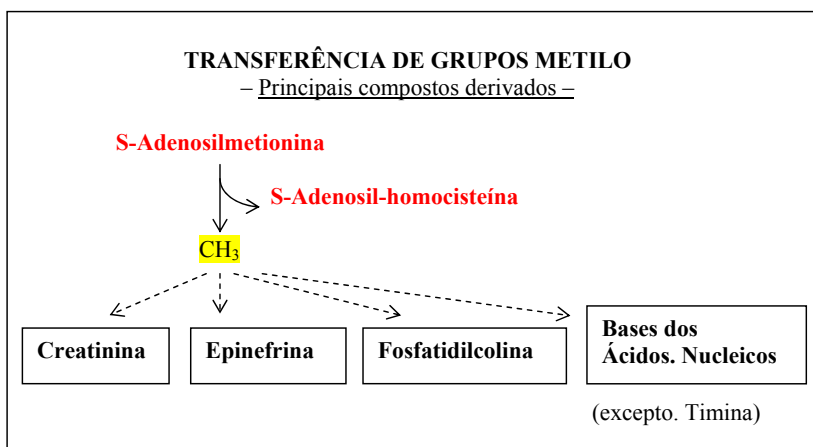
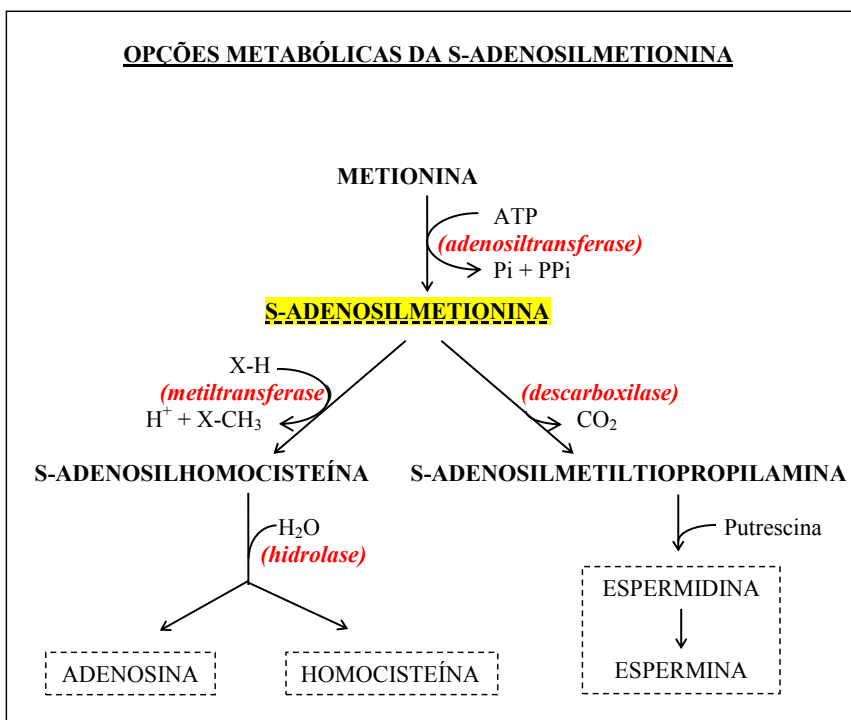
PRINCIPAIS FUNÇÕES METABÓLICAS
– Glutamato, Glutamina e Aspartato –

- Síntese proteica
- Síntese das purinas
- Síntese da pirimidinas
- Fixação do NH_3 em excesso
- Síntese da ureia





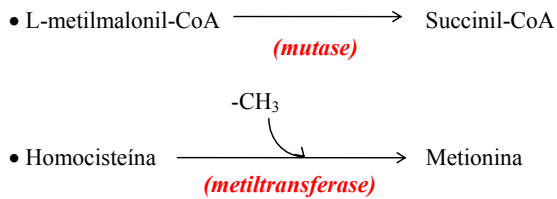




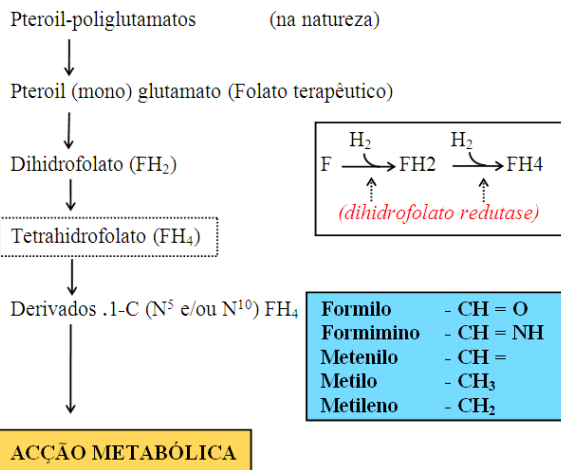
TRANSPORTADORES DE GRUPOS METILO EM BIOSÍNTESES

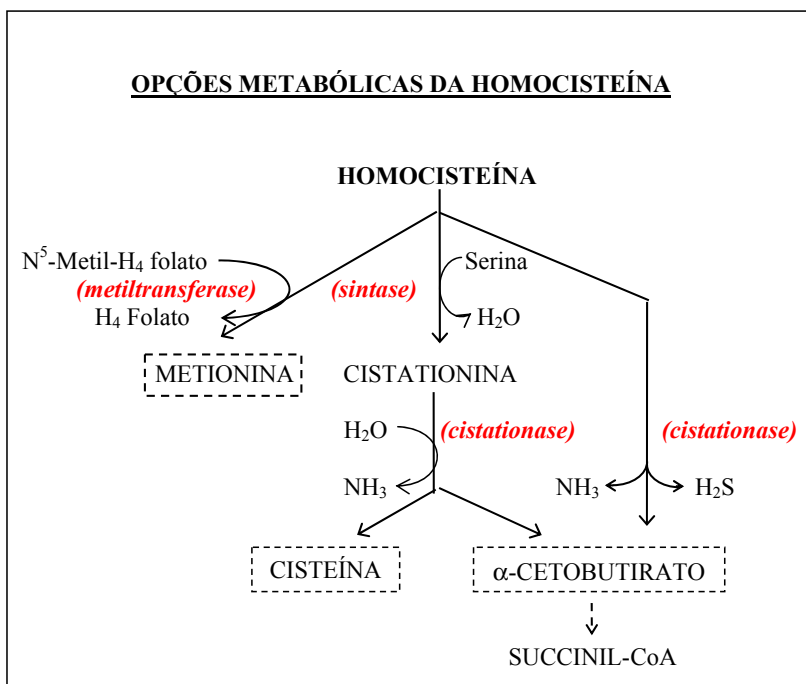
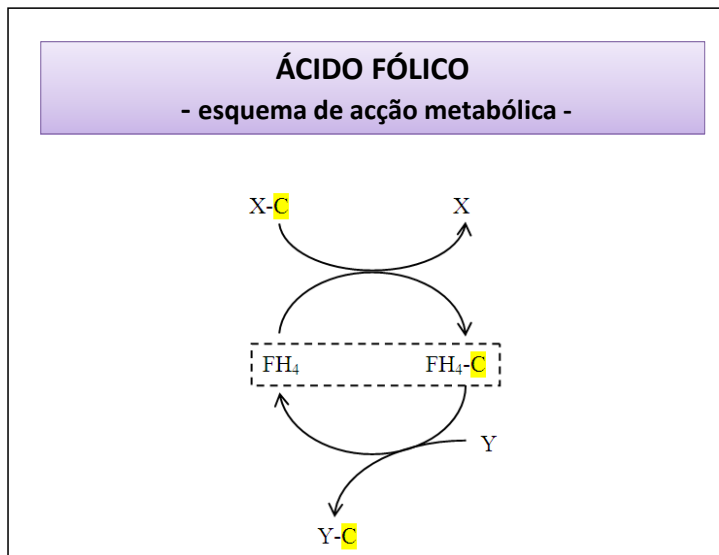
- S-Adenosilmetionina
- N⁵-Metiltetrahydrofolato

INTERVENÇÕES METABÓLICAS DA COENZIMA B₁₂



ÁCIDO FÓLICO
- activação e utilização -

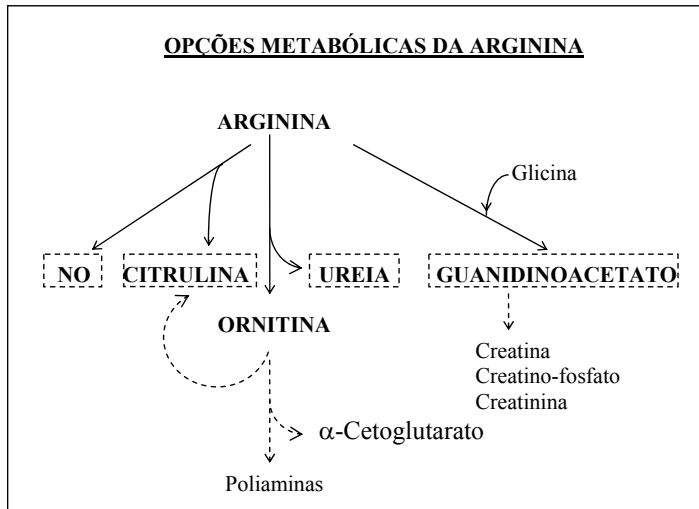


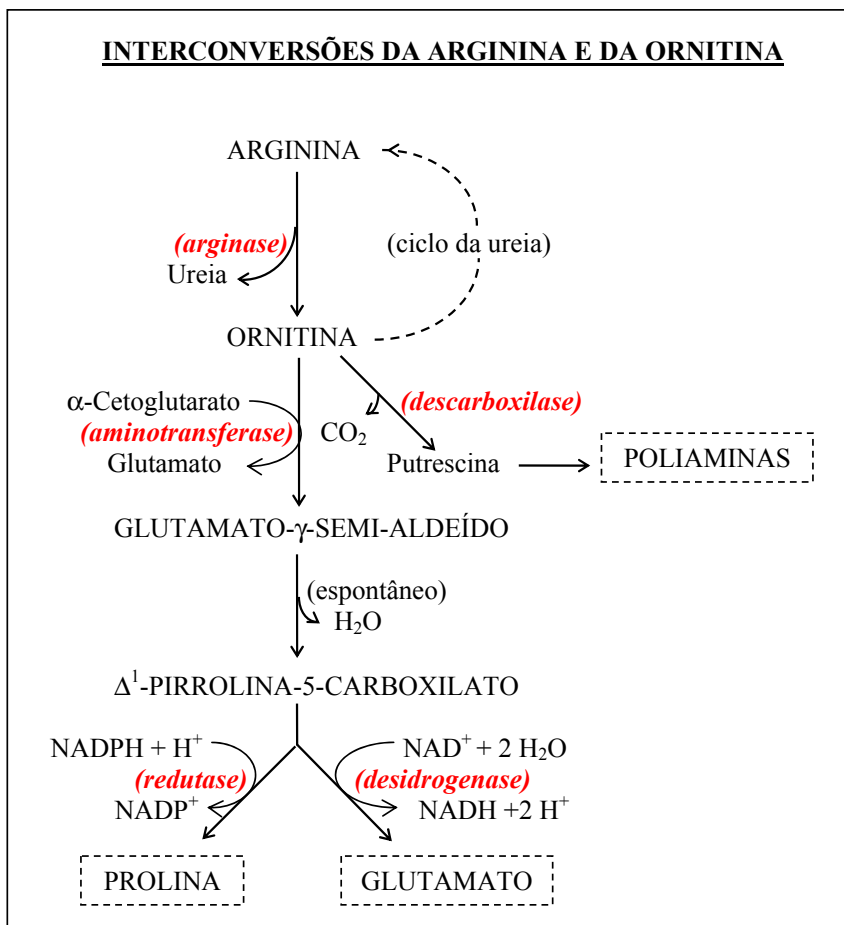


PRINCIPAIS DERIVADOS DA ARGININA E ORNITINA

- Creatina (com Glicina e Metionina), creatinina, creatina-fosfato
- Monóxido de azoto (NO)
- Poliaminas (putrescina, espermidina, espermina)
- Ureia

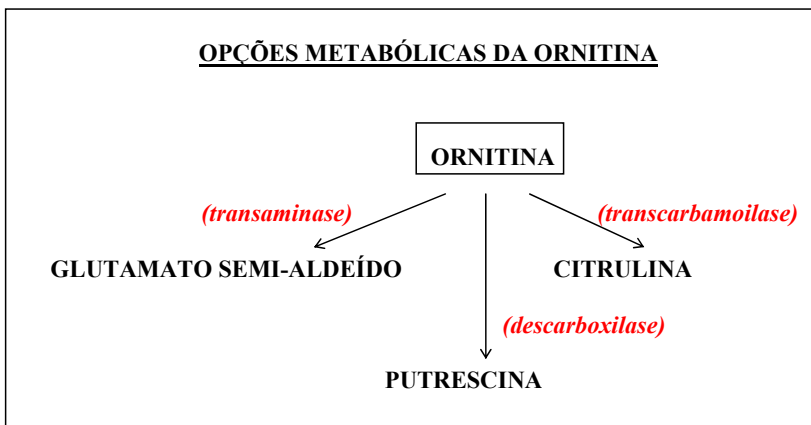
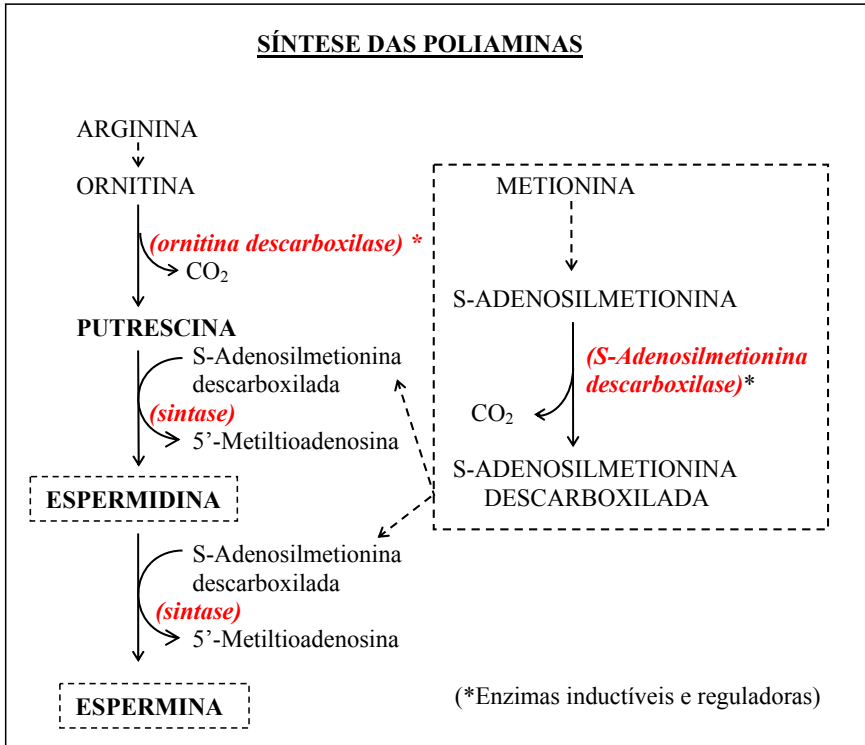
OPÇÕES METABÓLICAS DA ARGININA

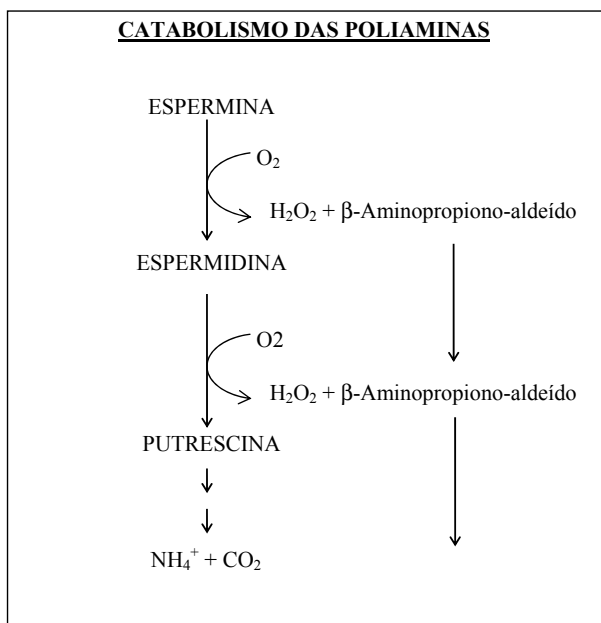
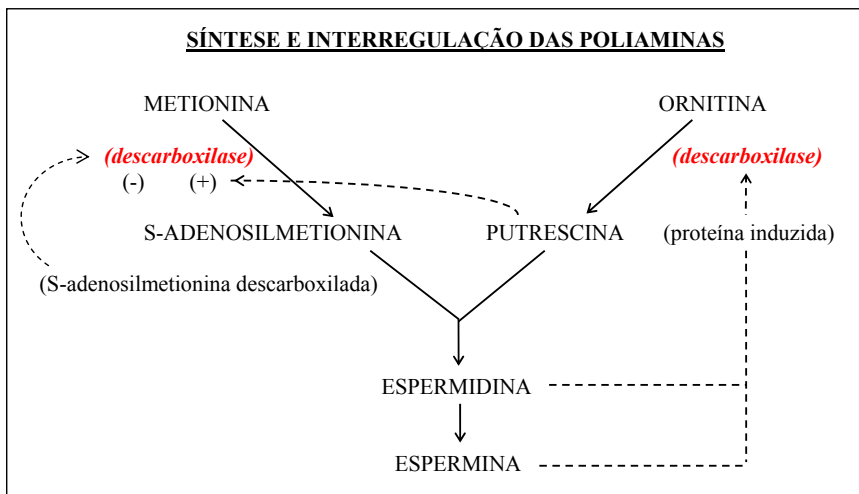




POLIAMINAS NATURAIS

- 1,3-Diaminopropano
- 1,4-Diaminopropano ou Putrescina
- 1,5-Diaminopropano ou Cadaverina
- Espermidina
- Espermina



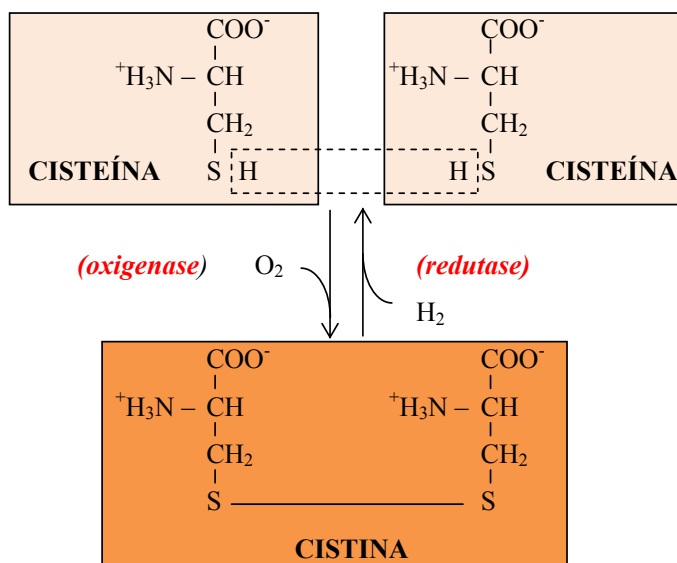


PRINCIPAIS DERIVADOS E POTENCIALIDADES

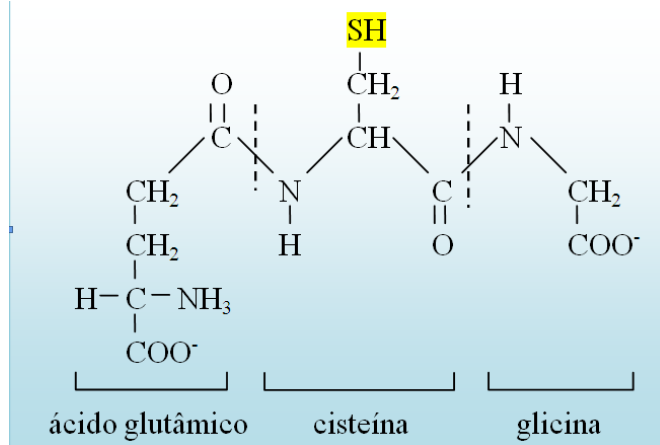
DA CISTEÍNA-CISTINA

- Coenzima A
- Taurina (taurocolato)
- Glutatião (com Glutamato, Glicina e Cisteína)
- Fonte principal do enxofre corporal (componente proteico e mecanismos de destoxificação)

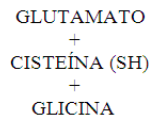
INTERCONVERSÃO DA CISTEÍNA EM CISTINA
(de grupos tiol em ligação dissulfeto, e vice-versa)



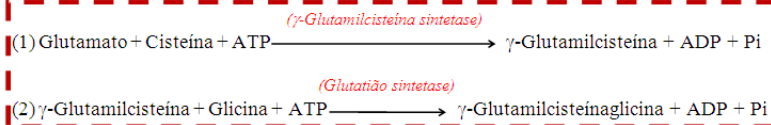
ESTRUTURA DO GLUTATIÃO (GSH)

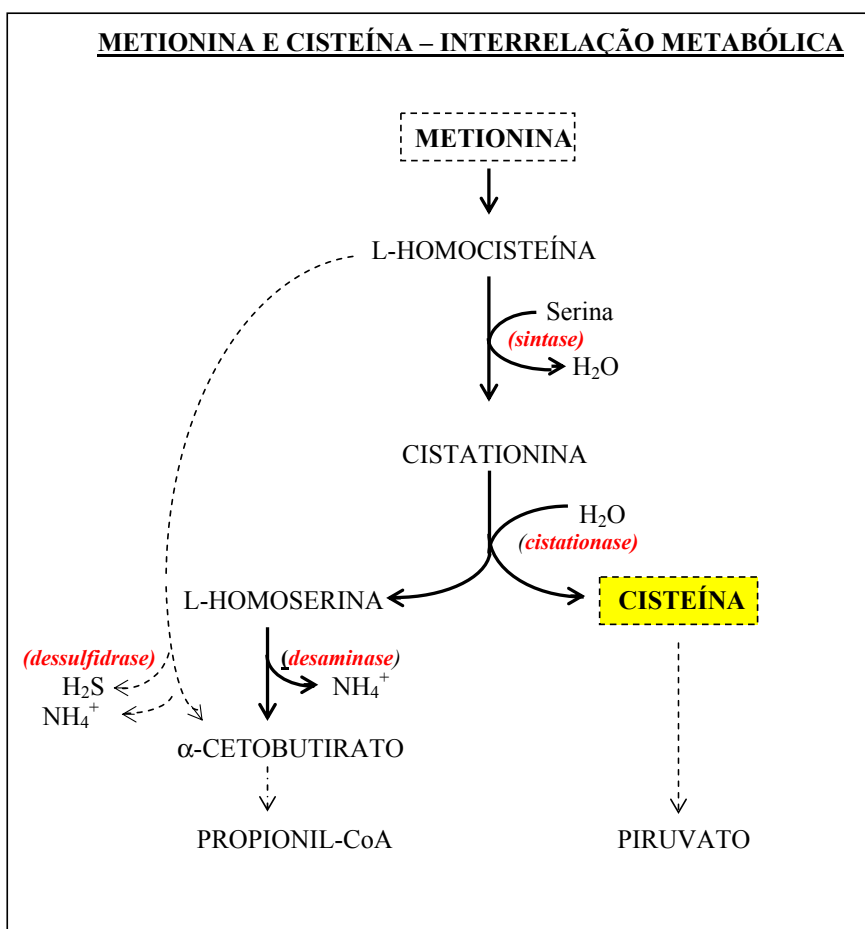
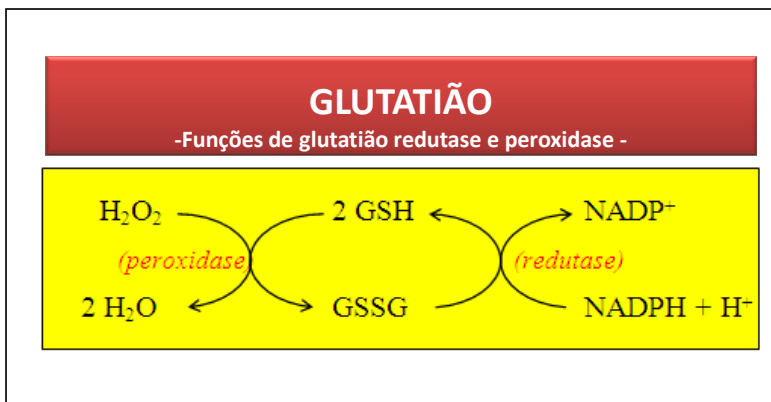


SÍNTESE DO GLUTATIÃO (EM DUAS ETAPAS)



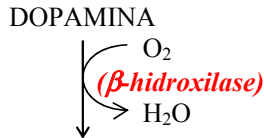
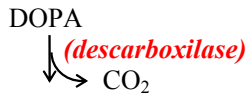
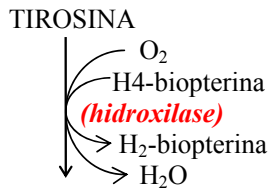
GLUTATIÃO (GSH)





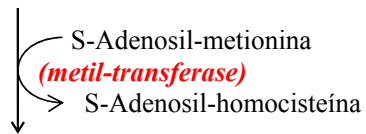
TIROSINA: SÍNTESE DAS CATECOLAMINAS

(medula suprarrenal e neurónios)

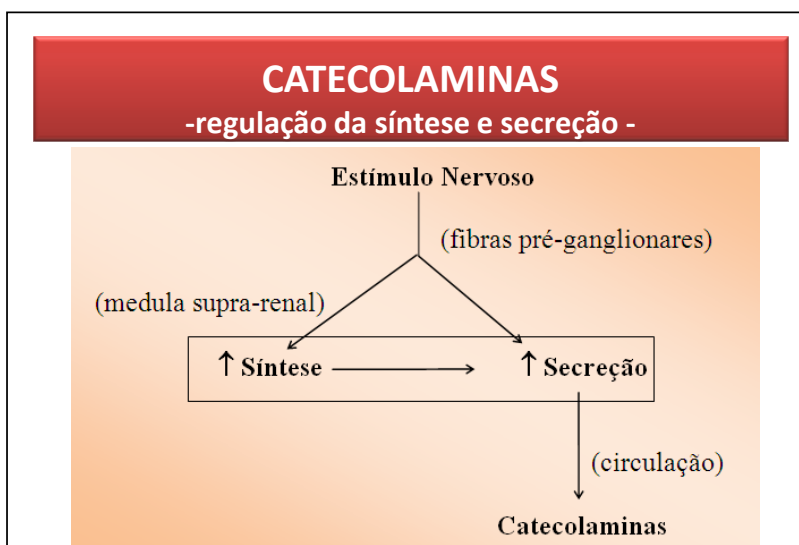


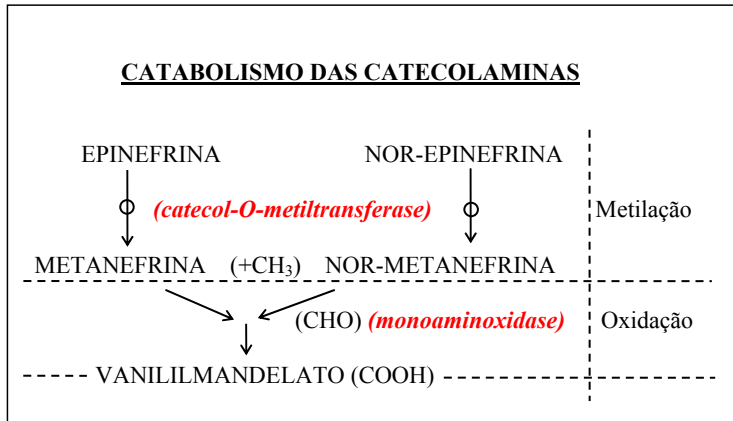
NOREPINEFRINA

(medula suprarrenal)



EPINEFRINA





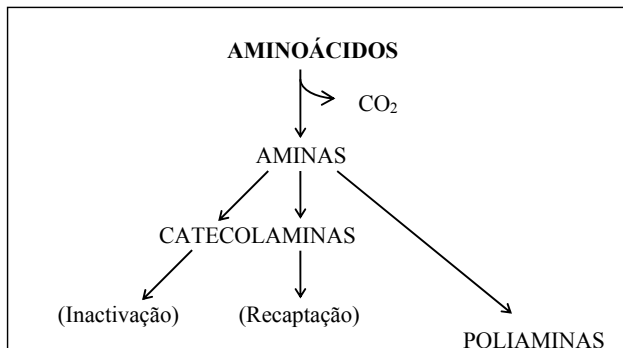
CATABOLISMO DAS CATECOLAMINAS – REACÇÕES ENZIMÁTICAS

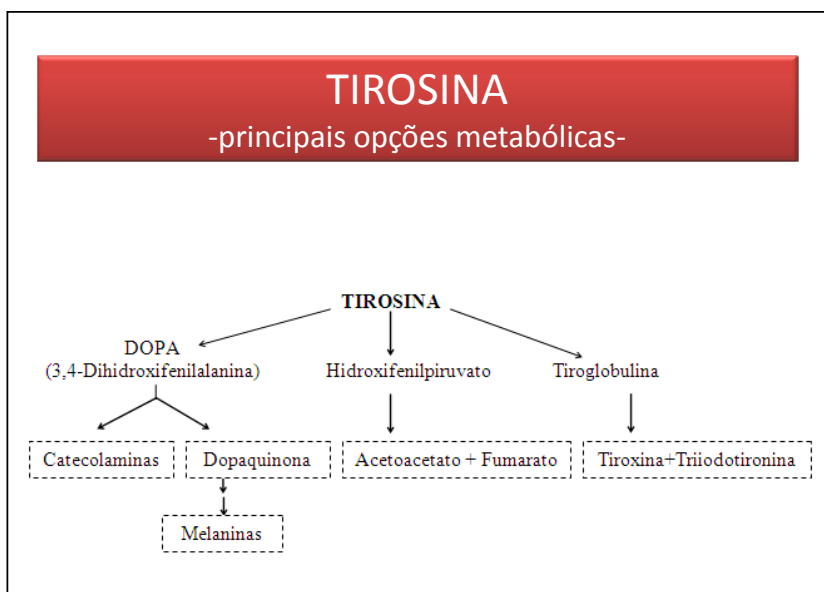
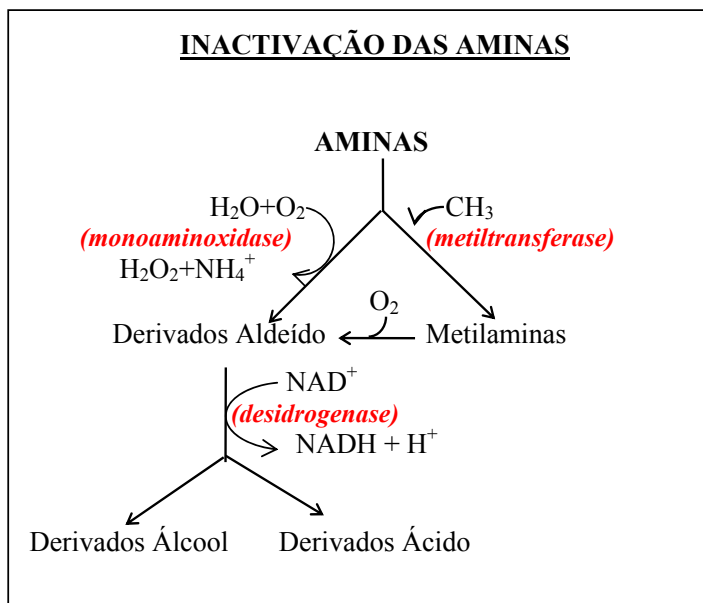
MONOAMINO-OXIDASE (MAO):

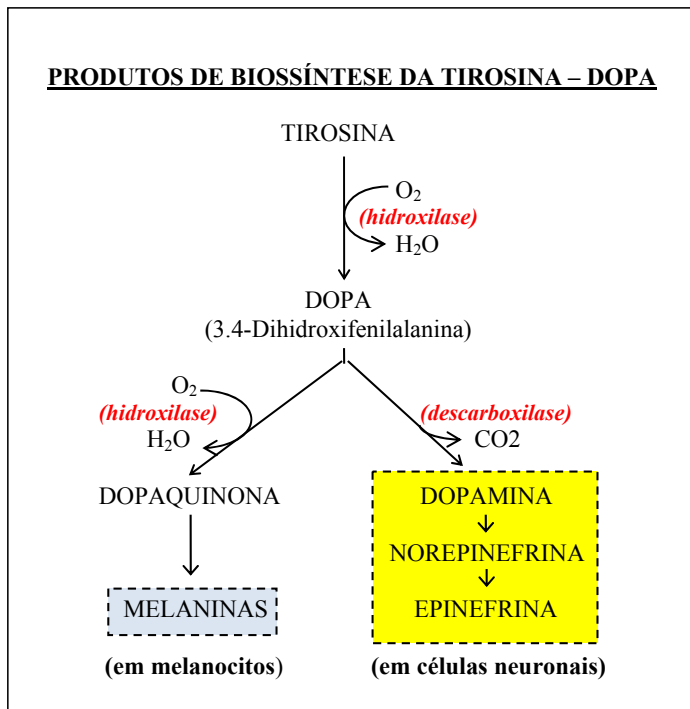
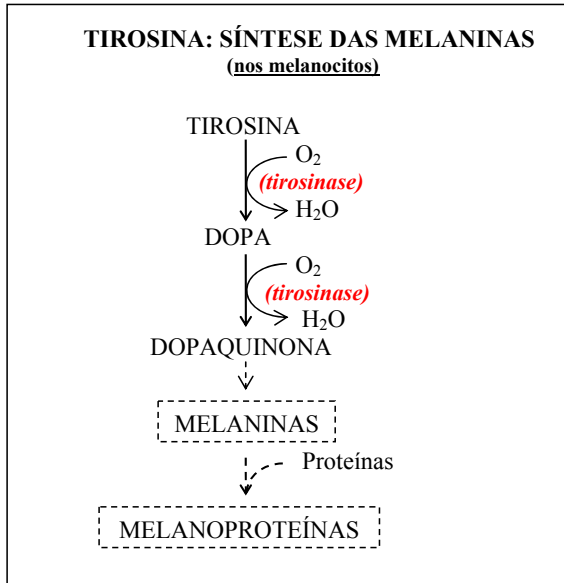
$$R - CH_2 NH_2 + O_2 + H_2O \longrightarrow R - CHO + H_2O_2 + NH_3$$

Isoenzimas: MAO-A (tecido nervoso) e MAO-B (extra neuronal)

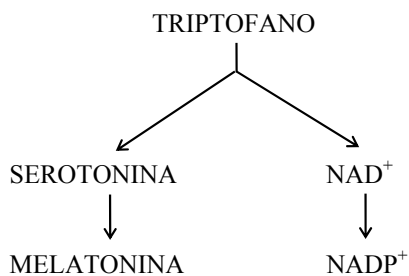
CATECOL-O-METILTRANSFERASE (COMT):

$$R - CH_2 NH_2 \xrightarrow{\text{S-Adenosil metionina}} R - CH_2 - NH_2 \begin{matrix} | \\ CH_3 \end{matrix} \xrightarrow{\text{S-Adenosil homocisteína}}$$


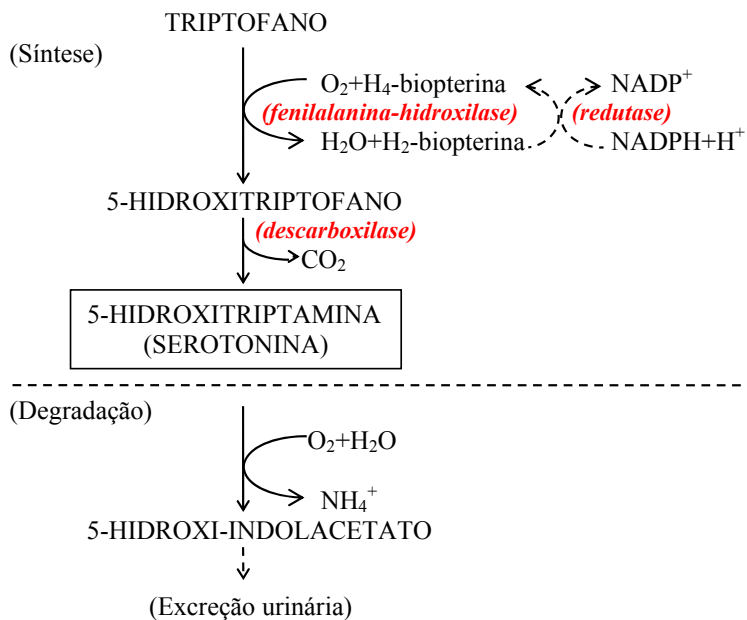


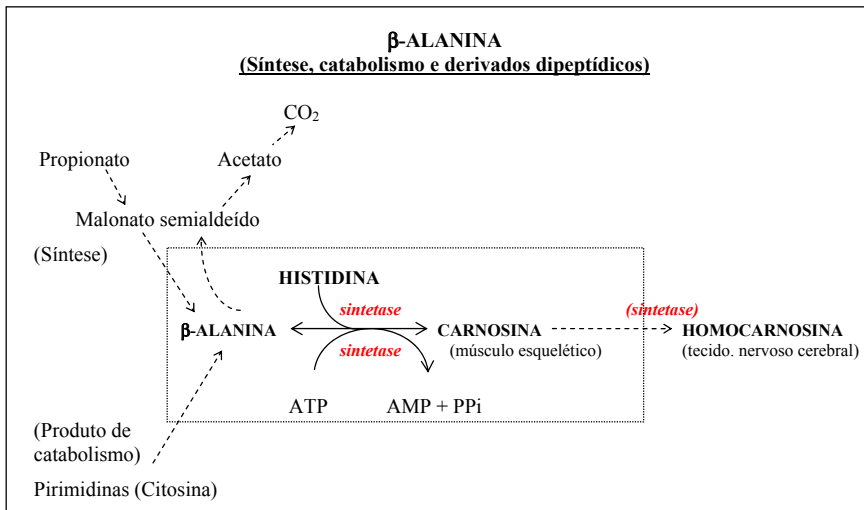
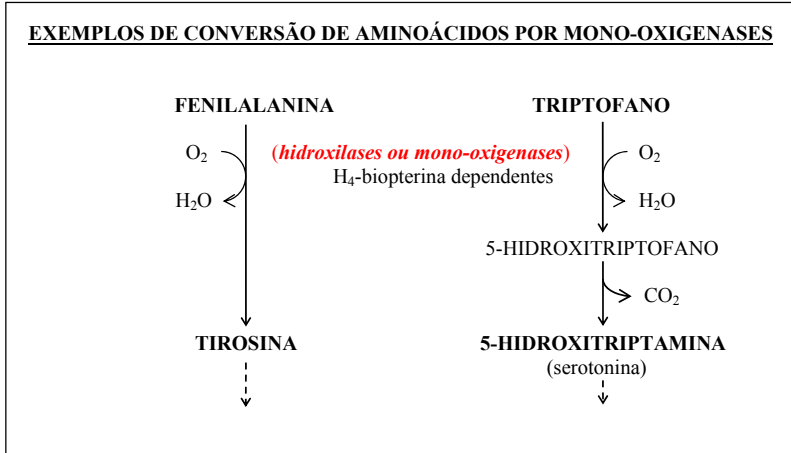


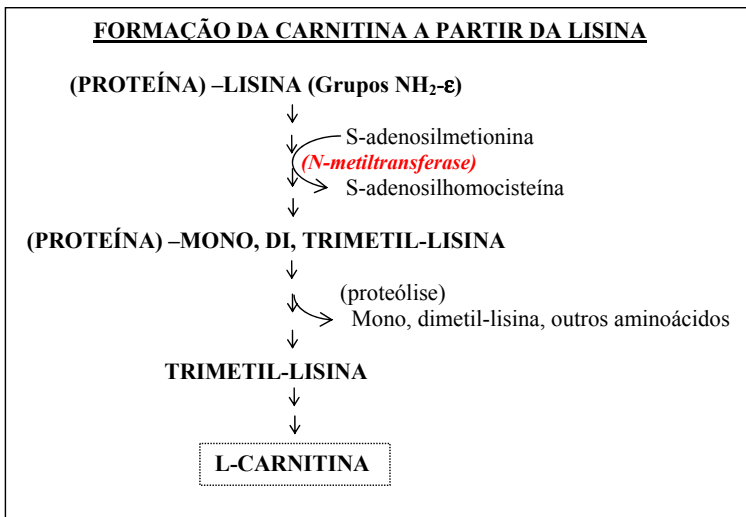
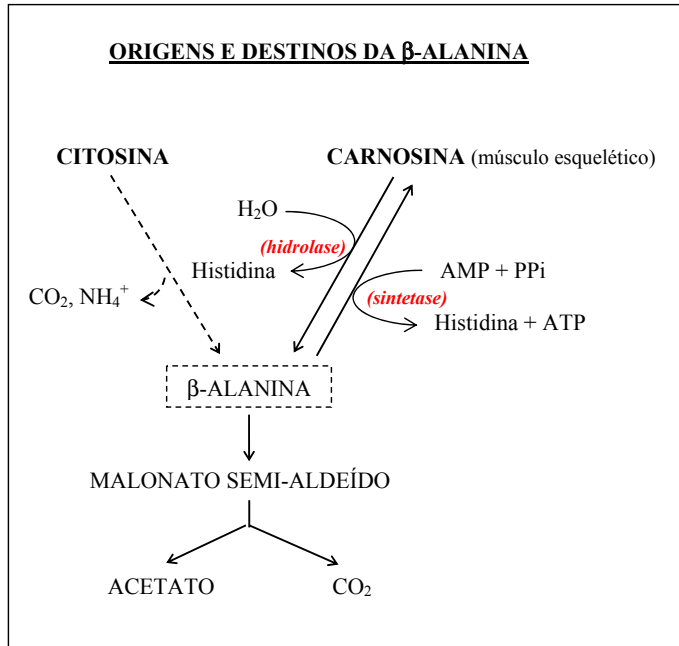
PRODUTOS DE BIOSÍNTESE DERIVADOS DO TRIPTOFANO



TRIPTOFANO – SÍNTESE E DEGRADAÇÃO DA SEROTONINA



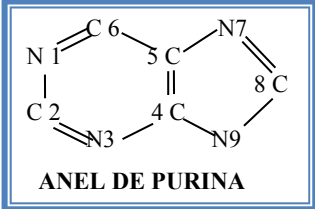
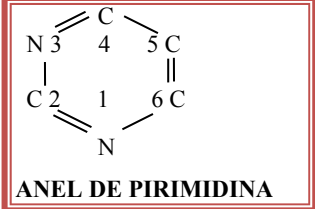




REGULAÇÃO DO CATABOLISMO HEPÁTICO DE ALGUNS AMINOÁCIDOS			
Aminoácidos	Enzimas reguladoras	Indutores	Repressores
Arginina (e ornitina)	Ornitina – glutamato aminotransferase Enzimas do ciclo da ureia	Glicagina Dieta hiperproteica Dieta hiperproteica	Corticoides Glicose –
Serina	Serina-desaminase	Dieta hiperproteica	–
Tirosina	Tirosina-glutamato-aminotransferase	Glicocorticoides	–
Treonina	Treonina-desaminase	Dieta hiperproteica	–
Triptofano	Triptofano-oxigenase	Glicocorticoides	–

7 – METABOLISMO DAS PURINAS, PIRIMIDINAS E DERIVADOS

PRECURSORES DAS PURINAS E PIRIMIDINAS

. ASPARTATO	(N ₁)	 <p style="text-align: center;">ANEL DE PURINA</p>
. GLUTAMINA	(N ₃ e N ₉)	
. GLICINA	(C ₄ , C ₅ , N ₇)	
. FORMATO	(C ₂ e C ₈)	
. CO ₂	(C ₆)	
. ASPARTATO	(N ₁ , C ₄ , C ₅ , C ₆)	 <p style="text-align: center;">ANEL DE PIRIMIDINA</p>
. GLUTAMINA	(N ₃)	
. CO ₂	(C ₂)	

PROCESSOS DE SÍNTESE DE NUCLEÓTIOS

- Síntese completa (“de novo”)
- Síntese parcial, com recuperação de bases (purínicas e pirimidínicas) pré-formadas

NUCLEÓTIOS PURÍNICOS E PIRIMIDÍNICOS

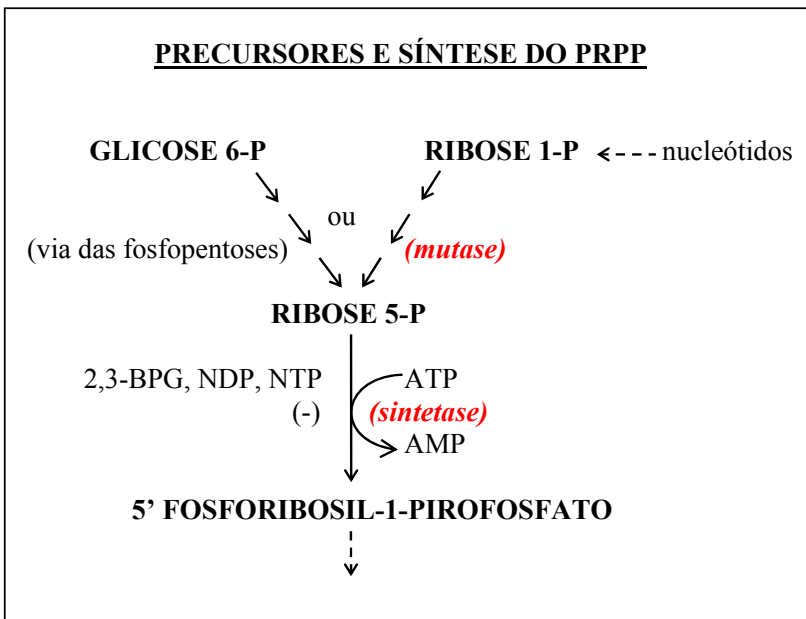
– Funções principais –

- Precusores monoméricos dos ácidos nucleicos (p.ex. AMP)
- Reserva e transferência de energia química (p.ex. ATP)
- Coenzimas (p.ex. NAD)
- Transferência de grupos moleculares (p.ex. UDP)
- Efectores alostéricos (p.ex. AMP)
- Mediadores de acção hormonal (p.ex. AMPc)

PROCESSOS DA BIOSÍNTESE DAS PURINAS

1. Síntese de novo (de intermediários metabólicos)
 2. Fosforribosilação das purinas
 3. Fosforilação dos nucleósidos purínicos
- } Reacções de recuperação

PRECURSORES E SÍNTESE DO PRPP



ALGUMAS FUNÇÕES DO PRPP**Síntese das Purinas:**

- . PRPP + Glutamina \longrightarrow 5'-Fosforibosilamina + Glutamato + PPi \rightarrow IMP, GMP, AMP
- . PRPP + Hipoxantina (ou Guanina) \longrightarrow IMP (ou GMP) + PPi
- . PRPP + Adenina \longrightarrow AMP + PPi

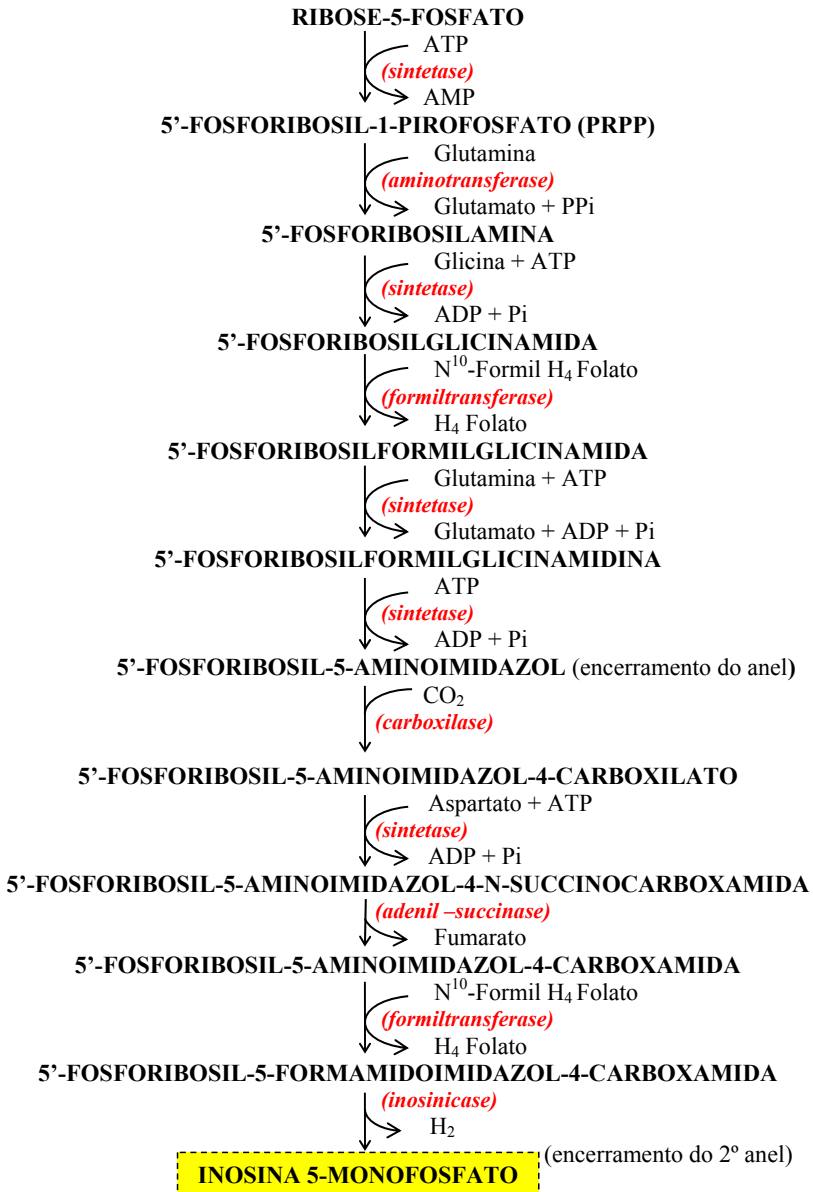
Síntese das Pirimidinas :

- . PRPP + Orotato \longrightarrow OMP + PPi
- . PRPP + Uracilo \longrightarrow UMP + PPi

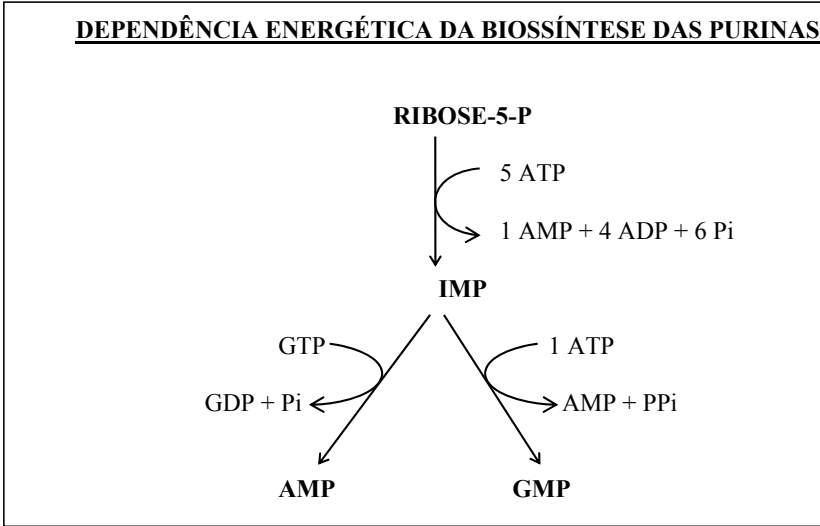
Síntese das Nucleótidos nicotínicos:

- . PRPP + Quinolinato ou nicotinato \longrightarrow NAD
- . PRPP + nicotinamida \longrightarrow NMN \longrightarrow NAD

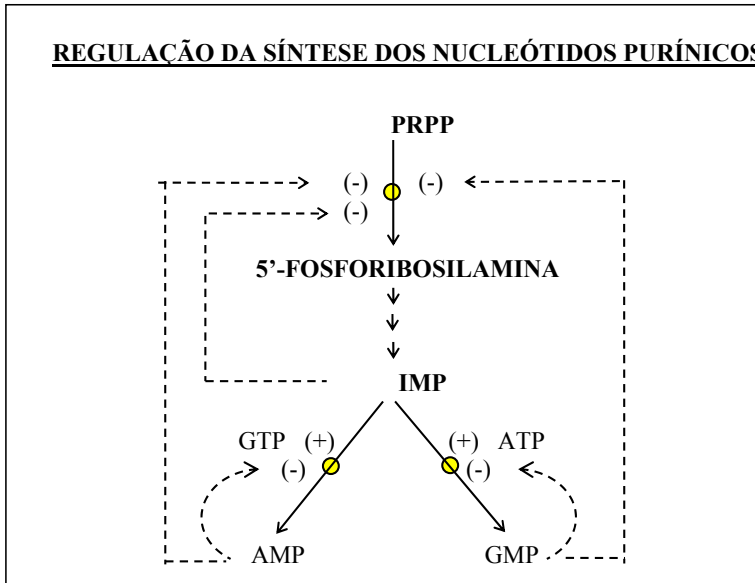
BIOSSÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS



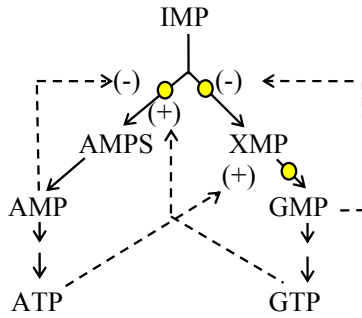
DEPENDÊNCIA ENERGÉTICA DA BIOSÍNTESE DAS PURINAS



REGULAÇÃO DA SÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

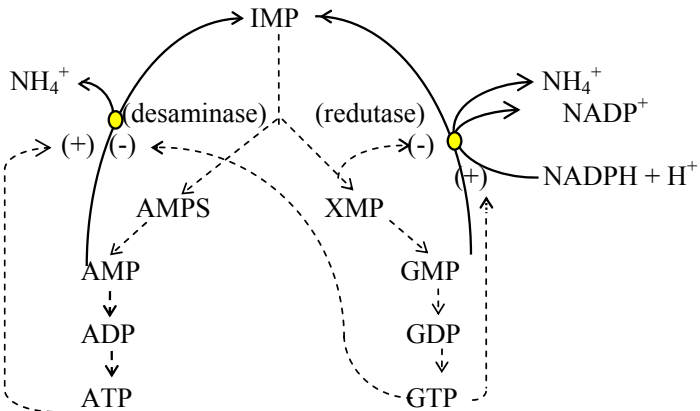


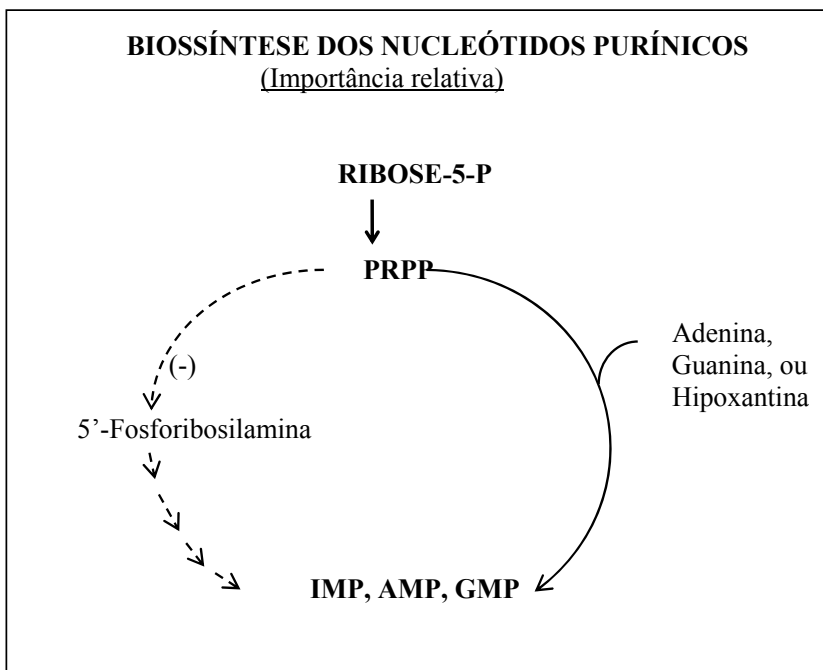
REGULAÇÃO ALOSTÉRICA DA SÍNTESE DO AMP E GMP



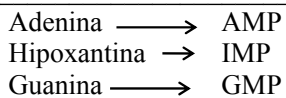
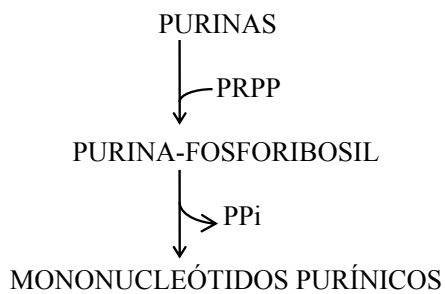
NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

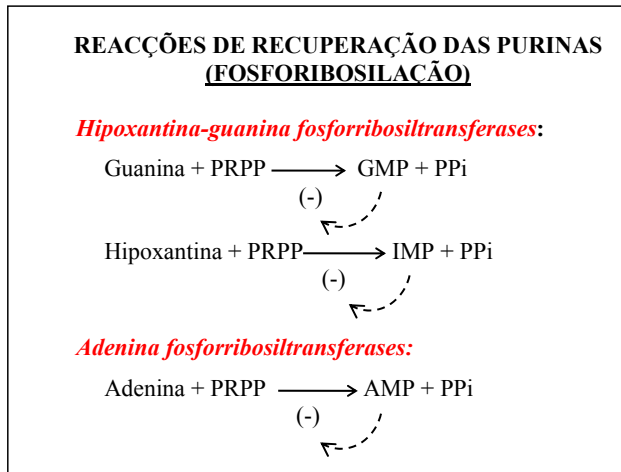
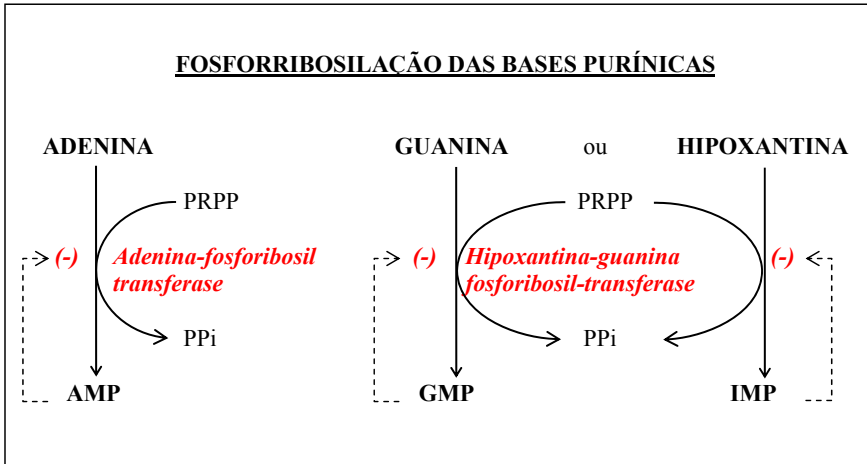
-Estabilização da concentração intracelular -



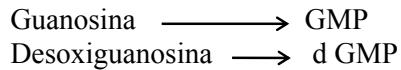
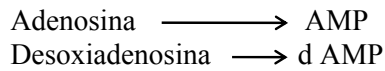
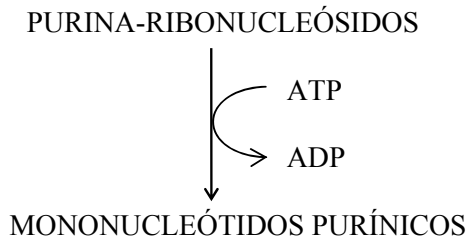


2. FOSFORIBOSILAÇÃO DAS PURINAS



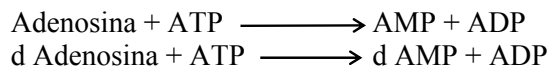


3. FOSFORILAÇÃO DE NUCLEÓSIDOS PURÍNICOS

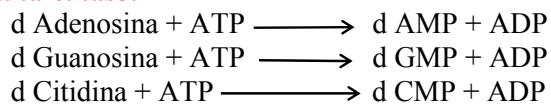


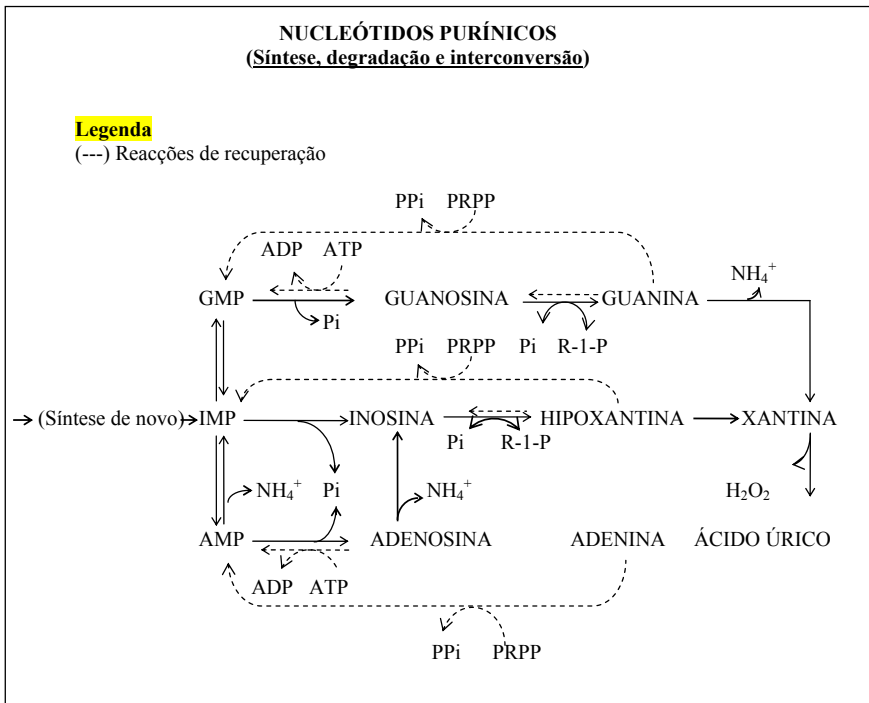
REACÇÕES DE RECUPERAÇÃO DOS NUCLEÓSIDOS PURÍNICOS (FOSFORILAÇÃO)

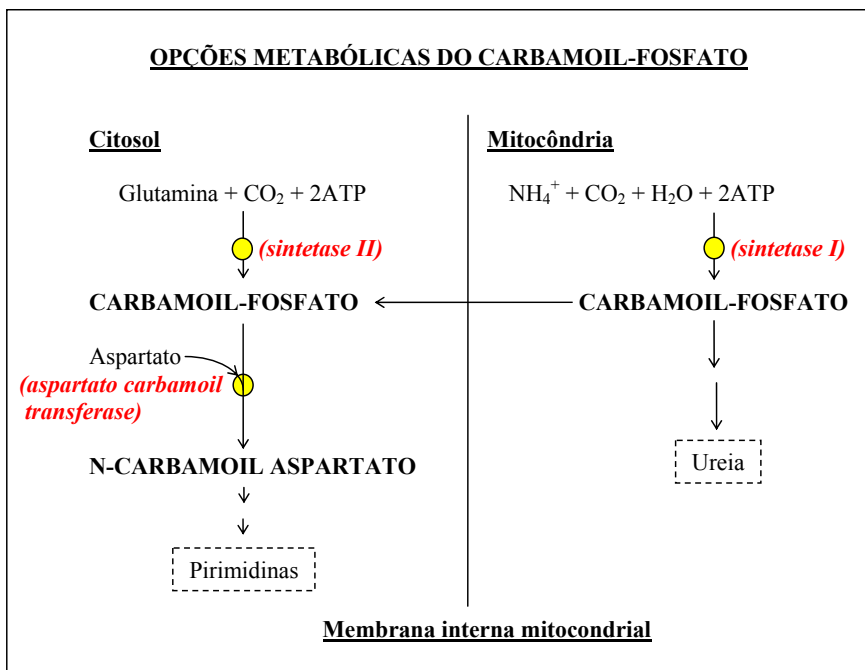
Adenina-cinase:



d Citidina-cinase:





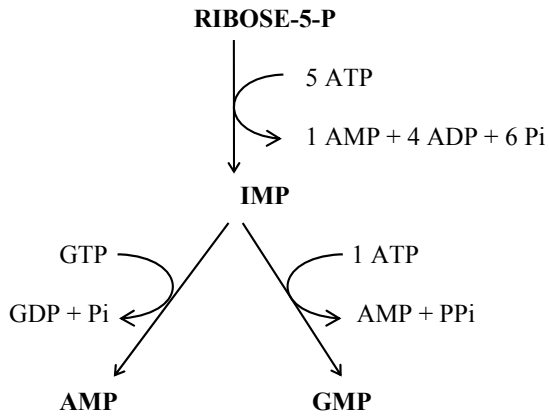


BIOSSÍNTESE DAS PIRIMIDINAS
 – Enzimas da sequência até OMP –

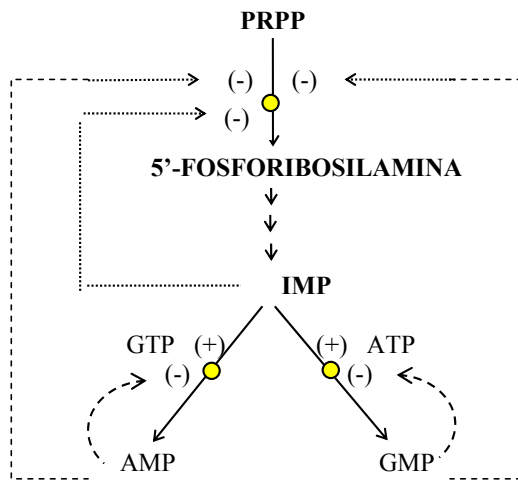
Carbamoylfosfato sintetase II	}	1
Aspartato carbamoiltransferase		
Dihidro-ototase		
Dihidro-ototato desidrogenase	}	2
Orotato fosforibosil transferase	}	3
OMP-descarboxilase		

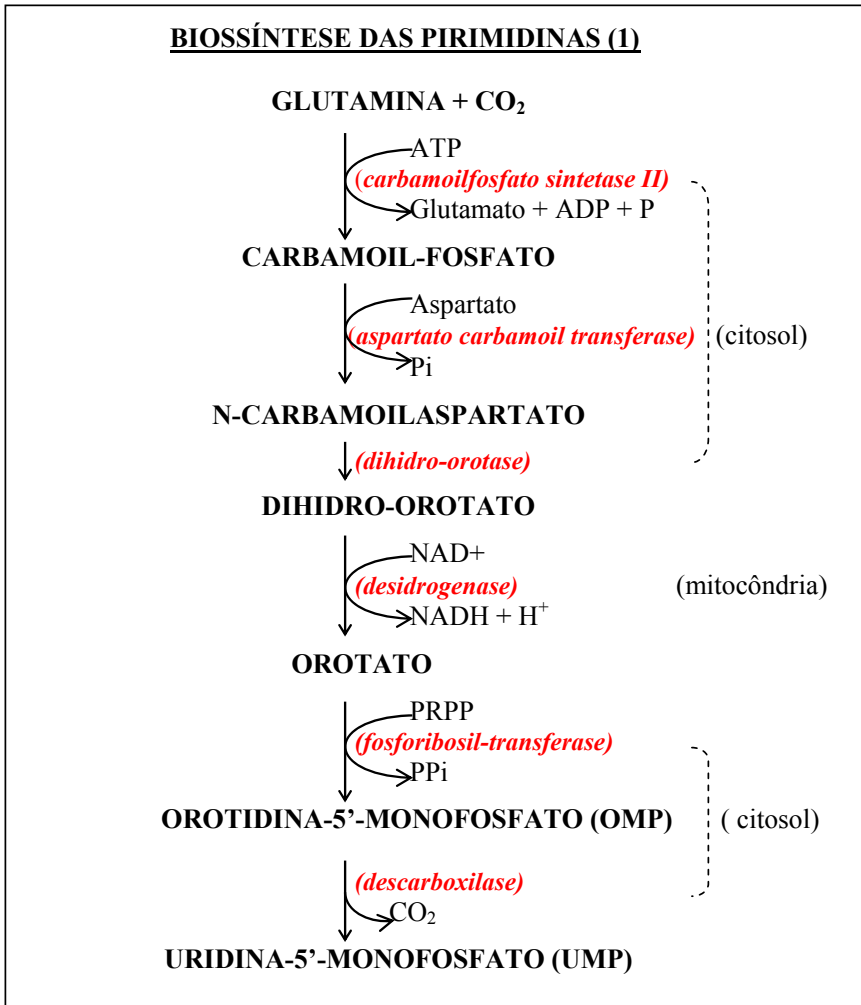
- 1 e 3 – polipéptidos com actividade enzimática multifuncional (**citossol**)
- 2 – polipéptido com actividade unifuncional (**mitocôndria**)

DEPENDÊNCIA ENERGÉTICA DA BIOSÍNTESE DAS PURINAS

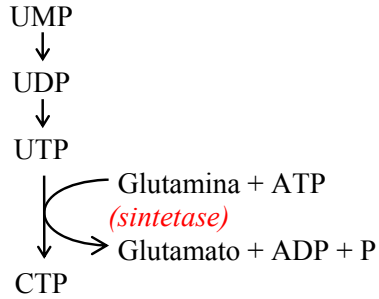


REGULAÇÃO DA SÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PÚRICOS





BIOSÍNTESE DAS PIRIMIDINAS (2)

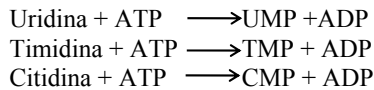


REACÇÕES DE RECUPERAÇÃO DAS PIRIMIDINAS

Fosforribosilação (*fosforibosil-transferase*):

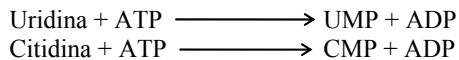


Fosforilação (*nucleósido-cinase*):

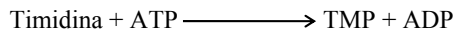


REACÇÕES DE RECUPERAÇÃO DE NUCLEÓSIDOS PIRIMIDÍNICOS(FOSFORILAÇÃO)

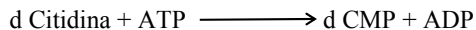
Uridina-citidina cinase:



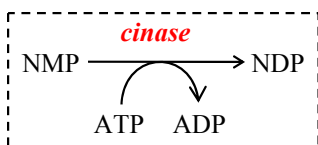
Timidina-cinase:



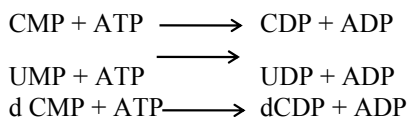
d Citidina-cinase:



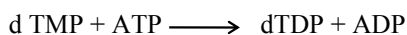
REACÇÕES DE RECUPERAÇÃO DE NUCLEÓTIDOS



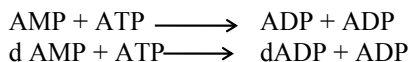
Pirimidina nucleótido monofosfato cinase:



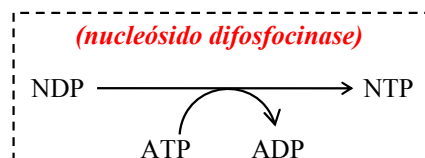
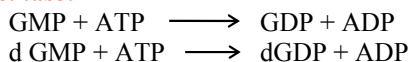
Timidilato-cinase:



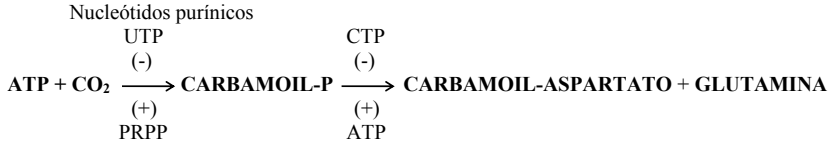
AMP-cinase:



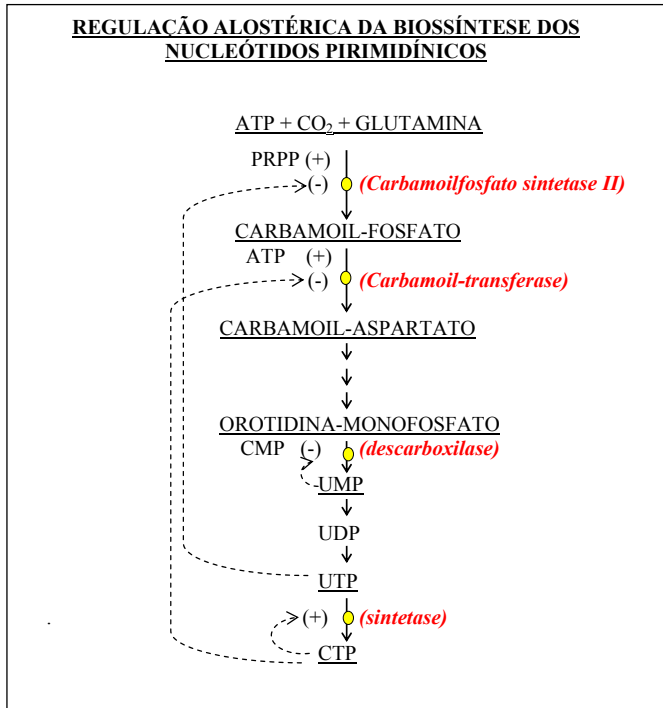
GMP-cinase:

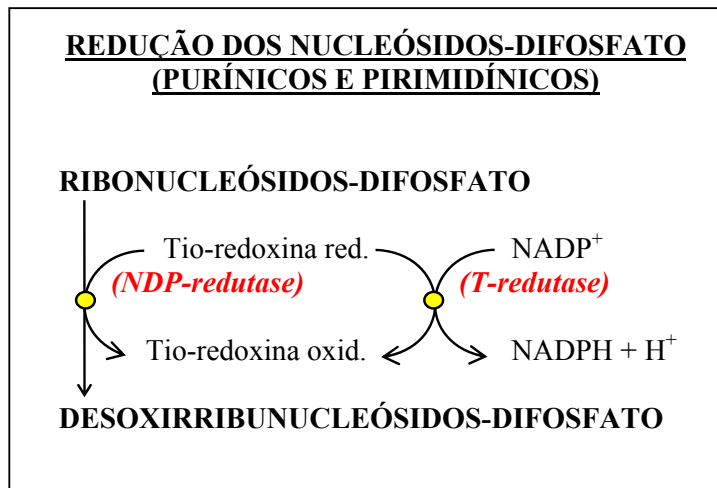
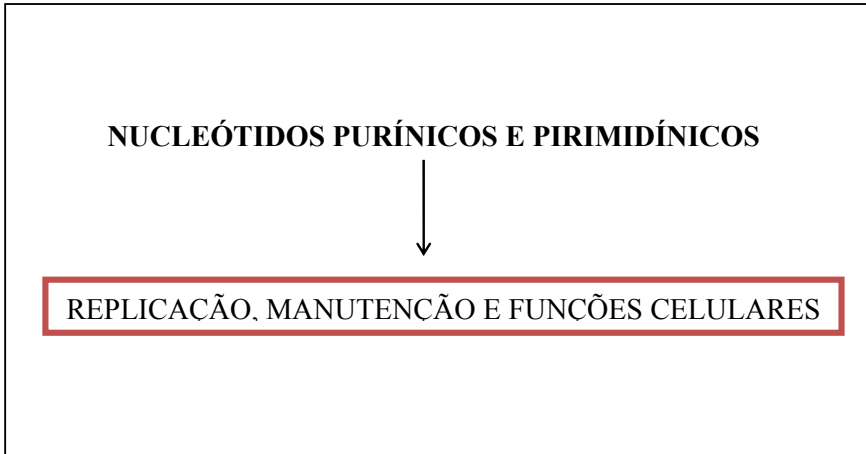


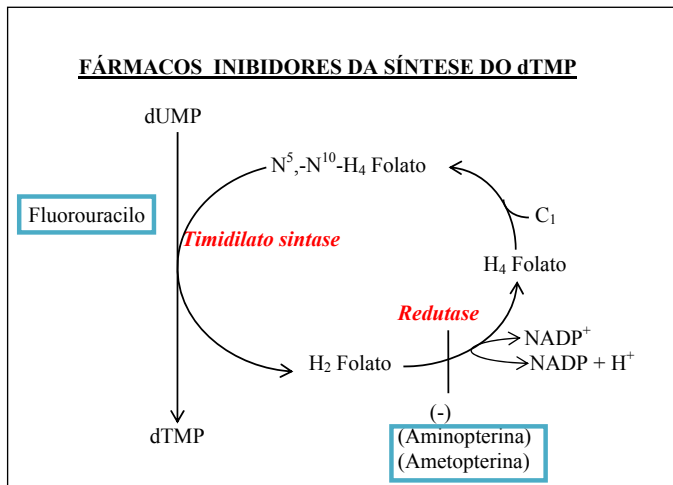
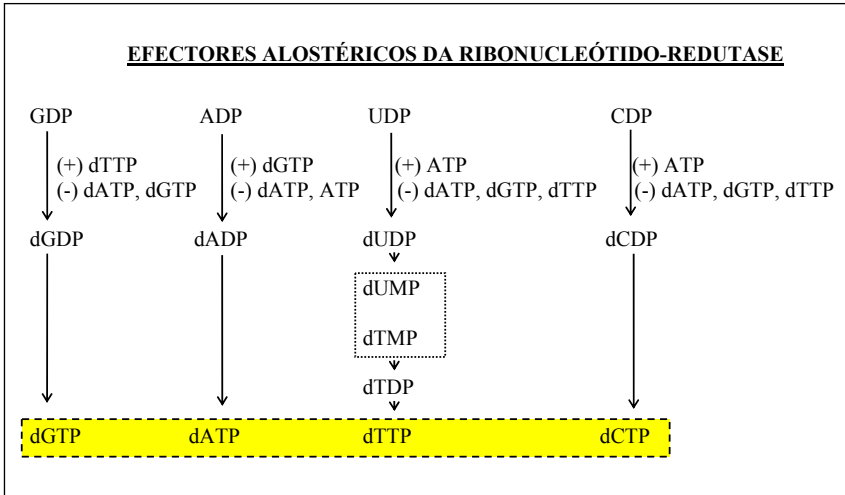
REGULAÇÃO ALOSTÉRICA DA BIOSÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNICOS



REGULAÇÃO ALOSTÉRICA DA BIOSÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNICOS







EXEMPLOS DE FÁRMACOS INIBIDORES DA SÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS

1. ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DAS BASES:

Das bases purínicas:

Exemplos de aplicação

clínica:

6-Mercaptopurina

Leucemia aguda

6-Tioguanina

Leucemia aguda

Azotioprina

Imunossupress

Alopurinol

Hiperuricemia

Aciclovir

Antiviral (Herpes)

Das bases pirimídicas:

5-Fluorouracilo

Antitumoral

Arabinosido da citosina

Antitumoral

3-Azido-3'-desoxitimidina (AZT)

Antiviral (HIV)

2. ANTIFOLATOS (Inibição da redutase do H2 folato):

Metotrexato

Antitumoral

3. INIBIDORES DO CRESCIMENTO CELULAR:

Hidroxi-ureia (Inibidor da redutase dos ribonucleósidos) Antitumoral

Tiazofurina (Síntese de análogo do NAD⁺) Antitumoral

BIOSSÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS E PIRIMIDÍNICOS**Precusores Comuns**

Fosforibosil pirofosfato (PRPP)
Glutamina
Aspartato
CO₂

Especiais

Glicina: – Nucleótidos púricos
Derivados de tetrahidrofolato: Nucleótidos purínicos e de timina

DEGRADAÇÃO DAS PURINAS E PIRIMIDINAS
(PRODUTOS FINAIS)Purinas

Ácido úrico

Pirimidinas

CO₂
NH₃
β-alanina
β-aminoisobutirato

HIPERURICÉMIA

ORIGEM DO ÁCIDO ÚRICO/URATO

- Síntese de "novo"
- Catabolismo dos ácidos nucleicos e nucleótidos
- Ingestão (de ácidos nucleicos)

EXCREÇÃO

- Renal (10% da quantidade filtrada é excretada pela urina)
- Intestinal (degradação bacteriana local – uricólise)

SITUAÇÕES CLÍNICAS MAIS FREQUENTES

- Gota
- Síndrome Lesch-Nyhan (deficiência em fosforibosil-transferase da hipoxantina-guanina)
 - Hiperuricémia
 - Atraso mental
 - Auto-mutilação

AGRAVAMENTO CLÍNICO

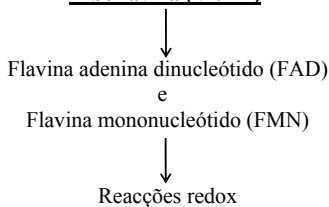
- Dieta com elevada composição de purinas
- Etanol
- Situações metabólicas geradoras de ácidos orgânicos

COMPLICAÇÃO CLÍNICA MAIS FREQUENTE

- Nefropatia

NUCLEÓTIDOS FLAVÍNICOS

Riboflavina (Vit B2)



CAUSAS DA HIPERURICÊMIA**Aumento da síntese****• Primária**

Idiopática

Doença metabólica hereditária (p.ex: deficiência da fosforibosil transferase da hipoxantina-guanina)

• Secundária

Ingestão excessiva de purinas na dieta

Aumento do catabolismo/remoção dos ácidos nucleicos

p. ex: Doença maligna

Terapêutica citotóxica

Psoríase

Alteração do metabolismo dos nucleótidos

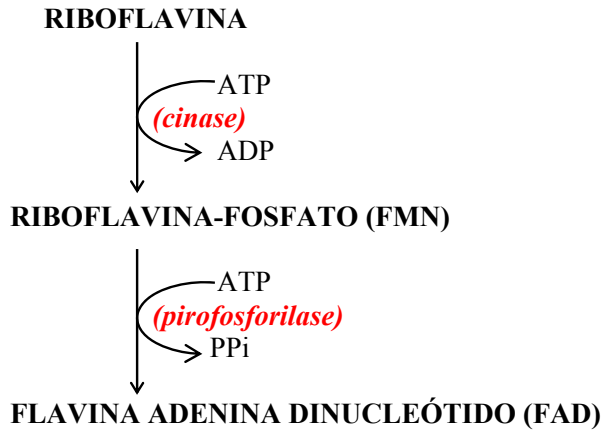
p. ex: Etanol

Hipóxia tecidual

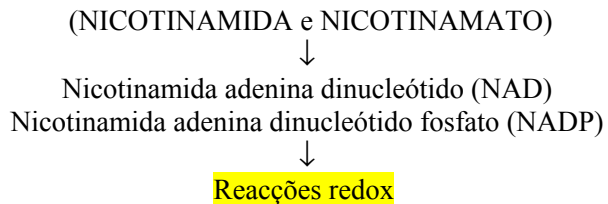
DIMINUIÇÃO DA EXCREÇÃO**• Primária – Idiopática****• Secundária – Doença renal crônica**

- Aumento da reabsorção tubular renal/diminuição da secreção tubular
 - Excesso dos ácidos orgânicos
 - Diuréticos
 - Chumbo
 - Salicilatos

SÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS FLAVÍNICOS



NIACINA



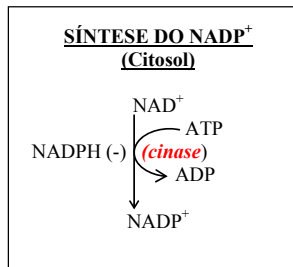
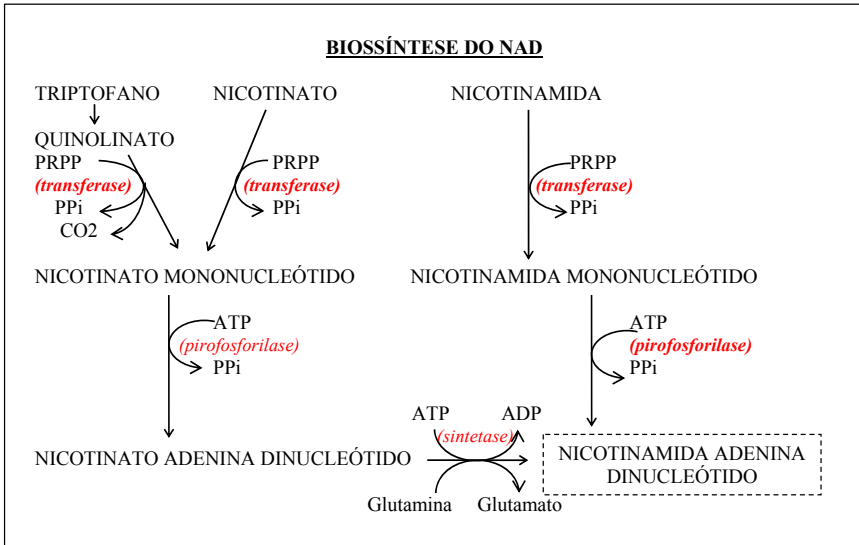
DESIDROGENASES PIRIMÍDICAS

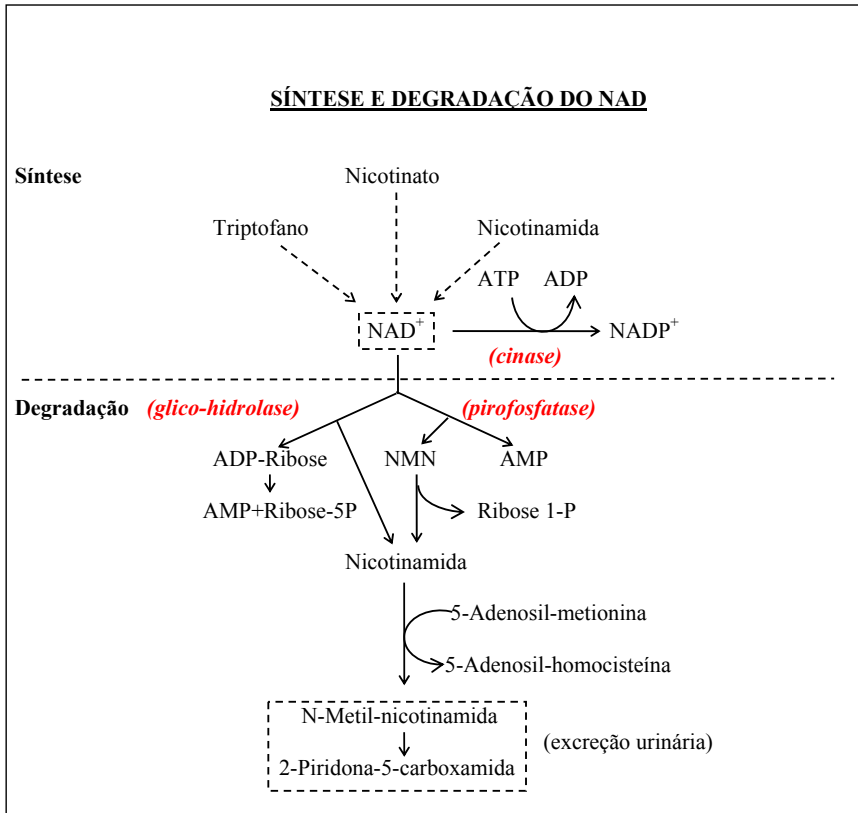
Desidrogenases NAD-dependentes:

Oxi-reduções em vias oxidativas

Desidrogenases NADP-dependentes (redutases):

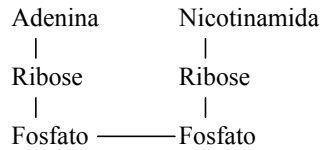
Oxi-reduções associadas a biossínteses redutoras



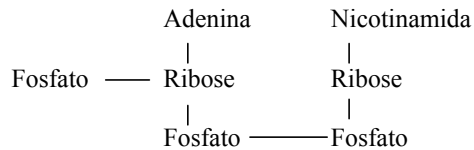


NUCLEÓTIDOS COMPLEXOS – COMPOSIÇÃO

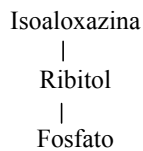
NICOTINAMIDA-ADENINA-DINUCLEÓTIDO (NAD⁺)



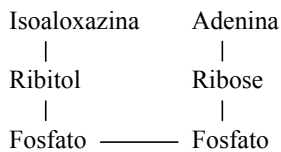
NICOTINAMIDA-ADENINA-DINUCLEÓTIDO-FOSFATO (NADP⁺)

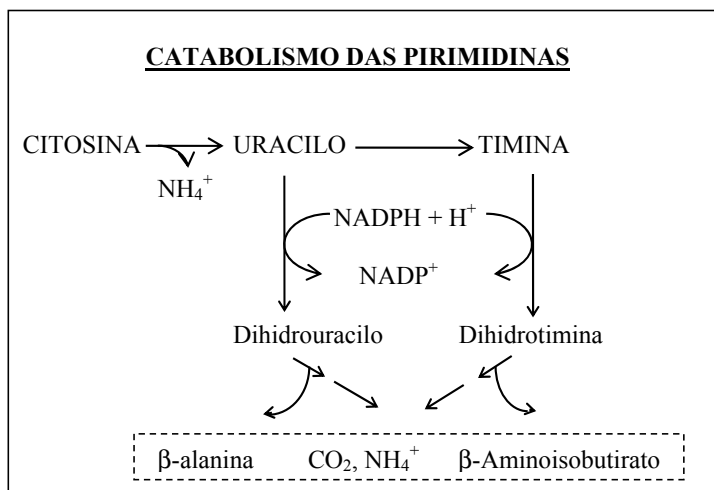
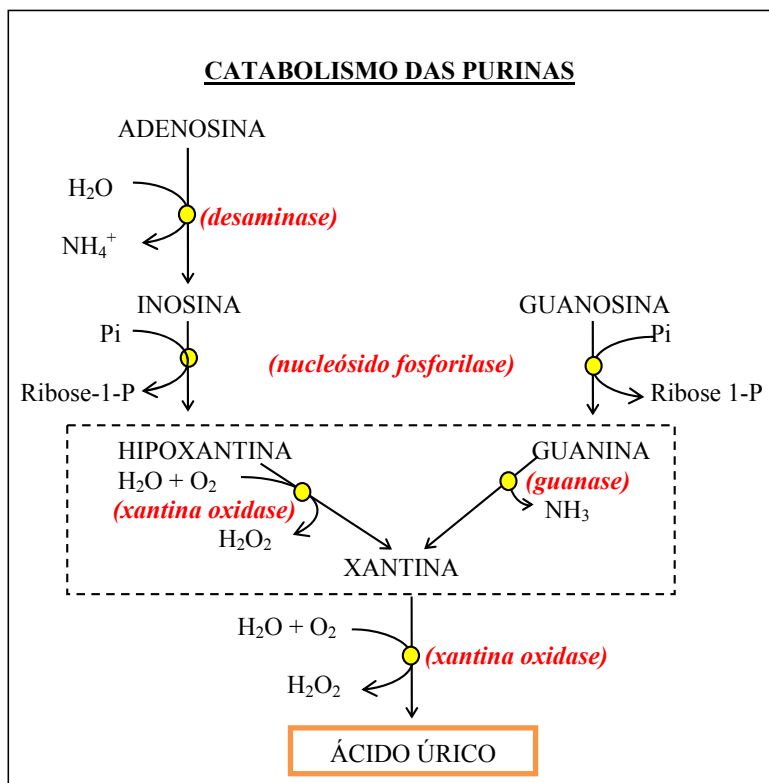


FLAVINA MONONUCLEÓTIDO (FMN)

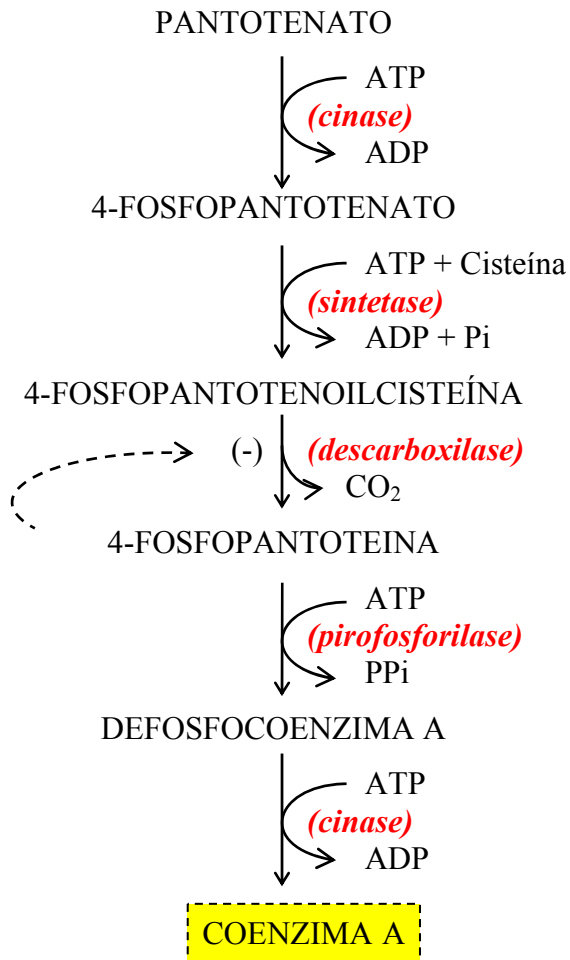


FLAVINA ADENINADINUCLEÓTIDO (FAD)





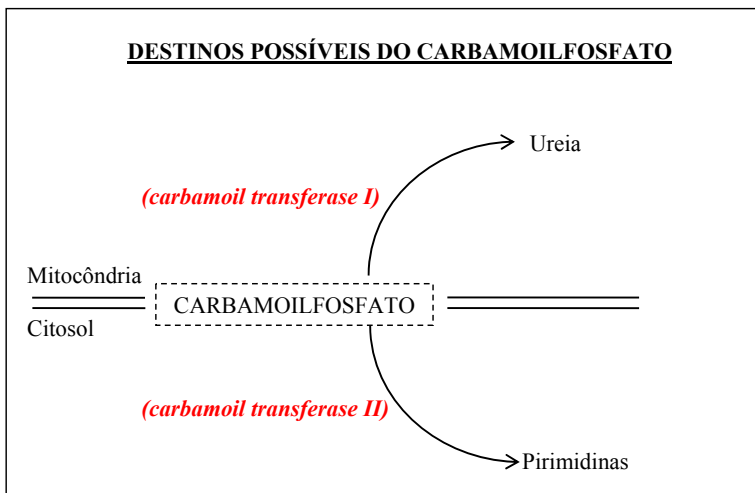
SÍNTESE DA COENZIMA A

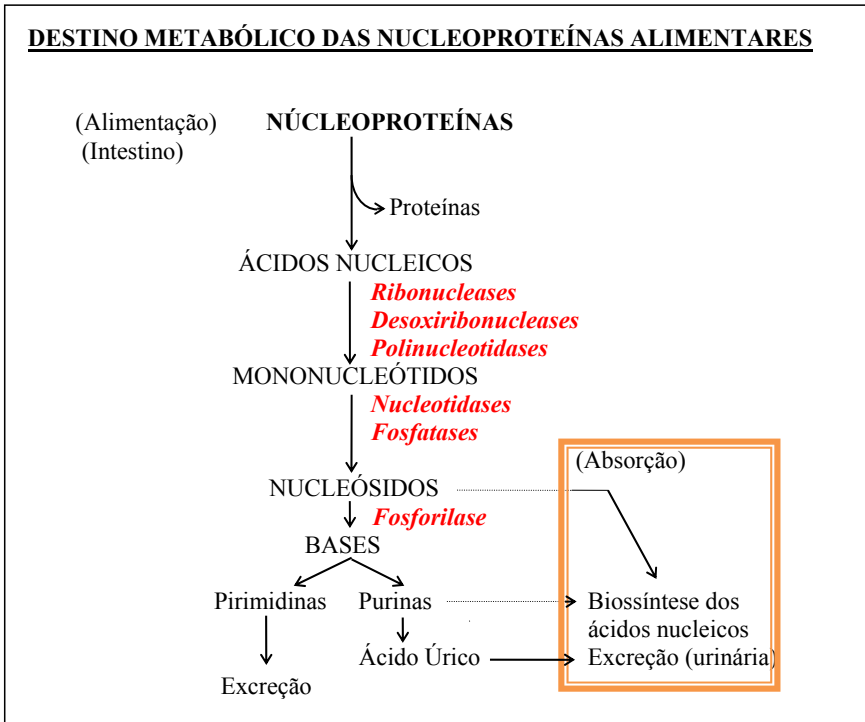


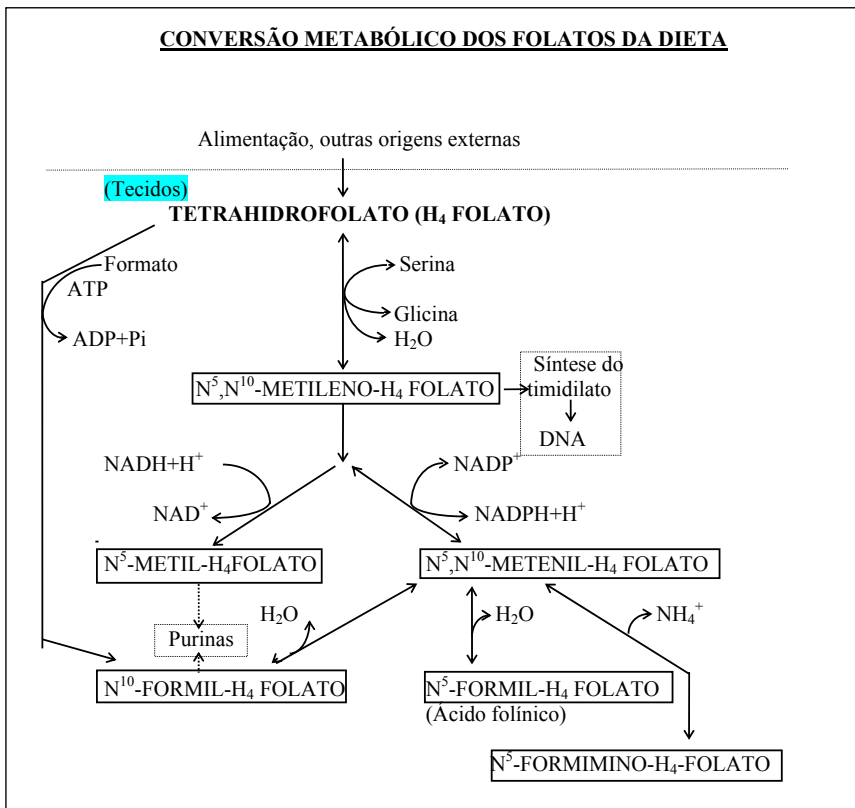
NUCLEÓTIDOS
(Principais funções celulares)

- . Precusores monoméricos dos ácidos nucleicos (p.ex. AMP)
- . Reserva e transferência de energia química (p.ex. ATP)
- . Coenzimas (p.ex. NAD)
- . Transferência de grupos moleculares (p.ex. UDP)
- . Efectores metabólicos (p.ex. AMP)
- . Mediadores de acção hormonal (p.ex. AMPc)

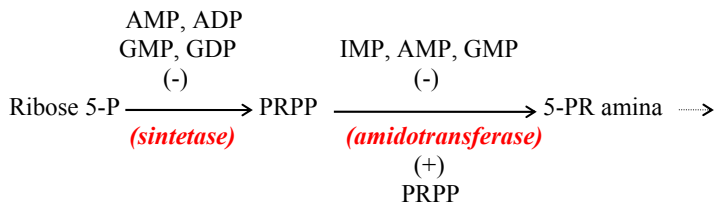
DESTINOS POSSÍVEIS DO CARBAMOILFOSFATO



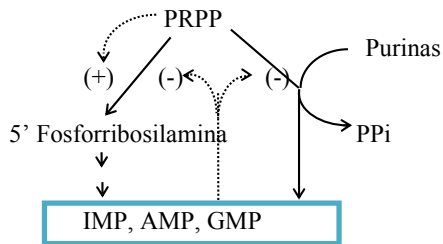




REGULAÇÃO DA BIOSSÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

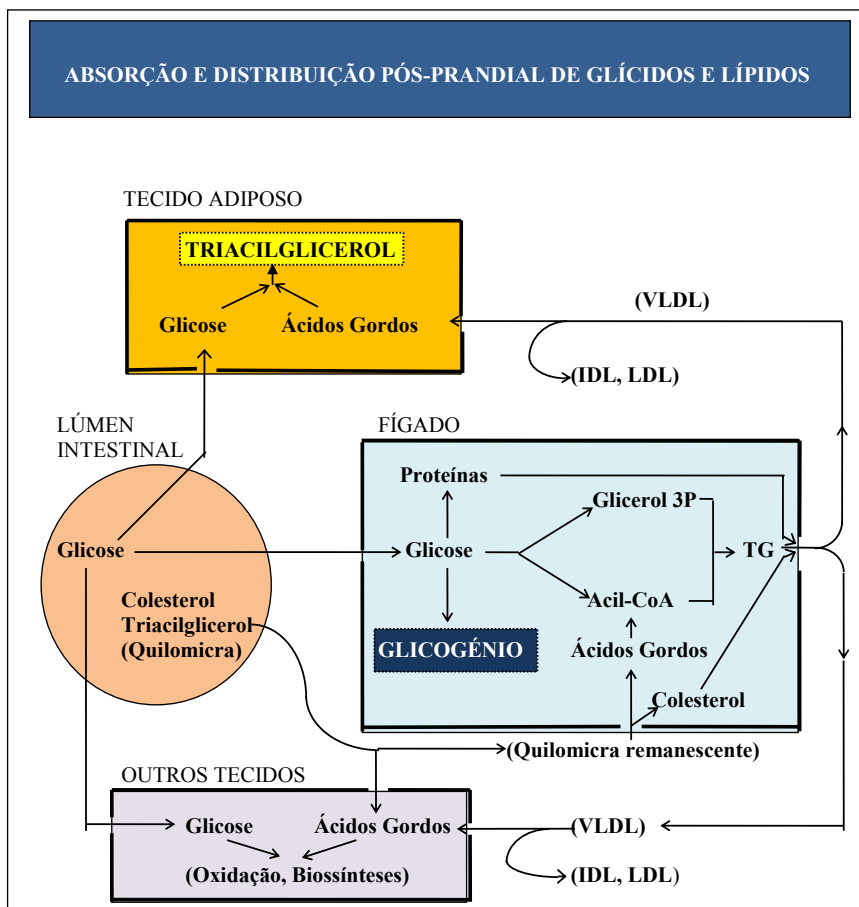


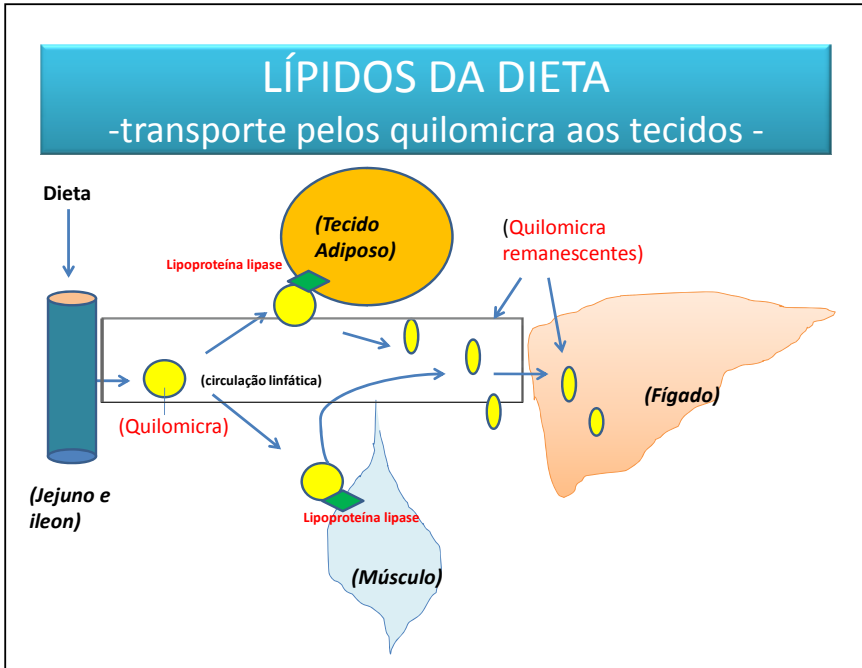
REGULAÇÃO DA BIOSSÍNTESE DOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

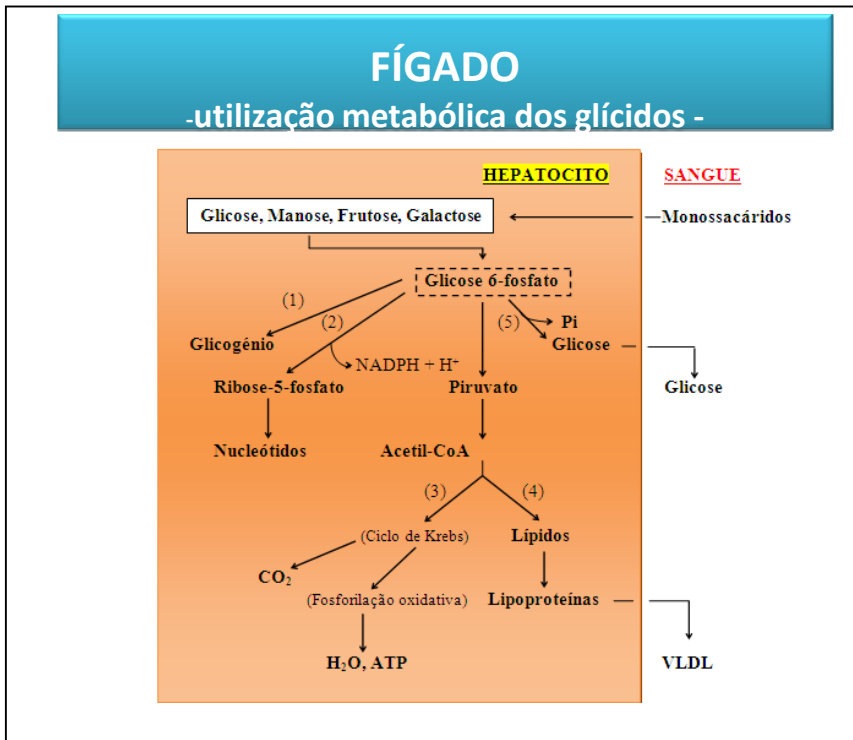


8 – ADAPTAÇÃO E DESREGULAÇÃO METABÓLICAS

(a) Particularidades dos principais tecidos







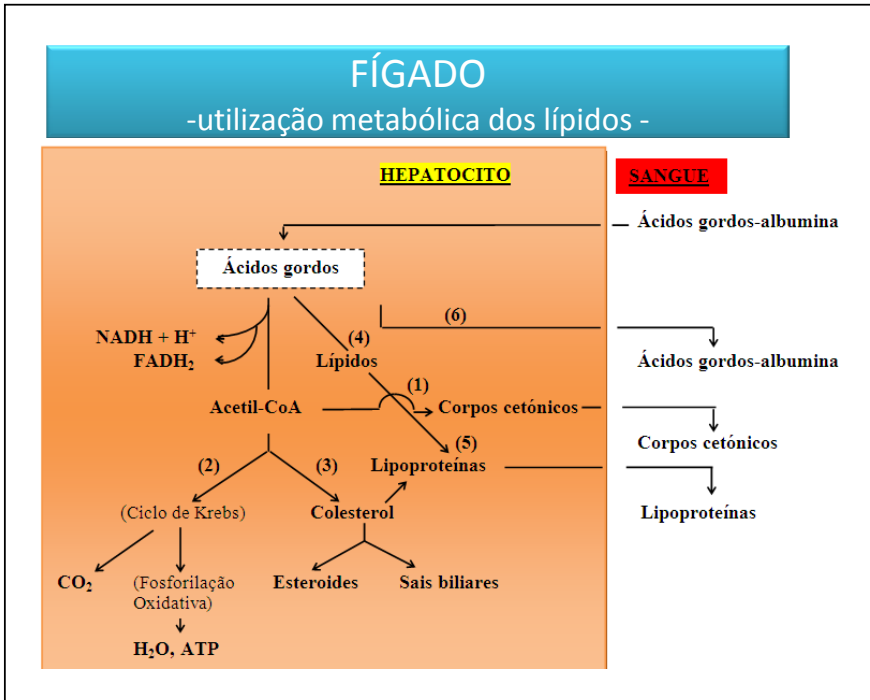
GLICOSE

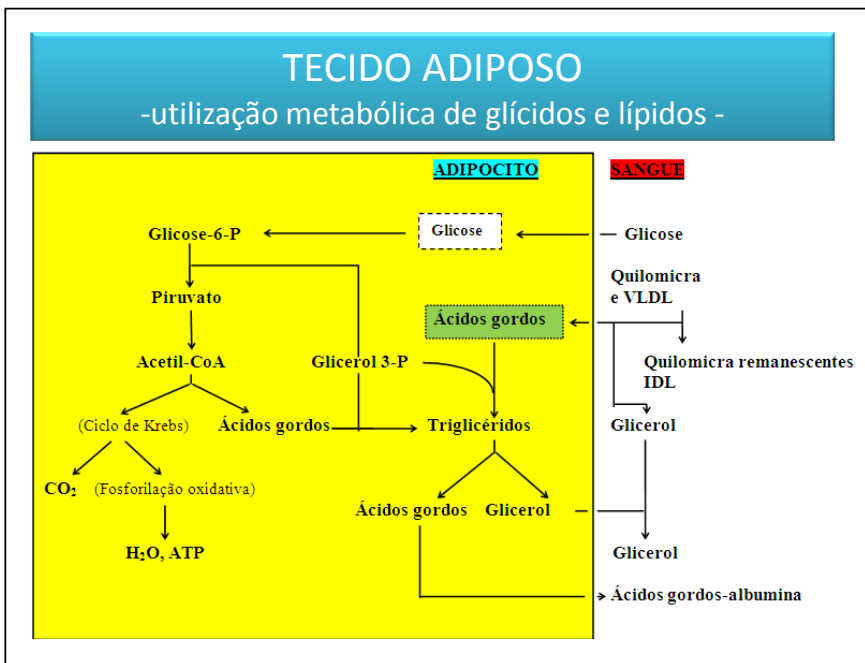
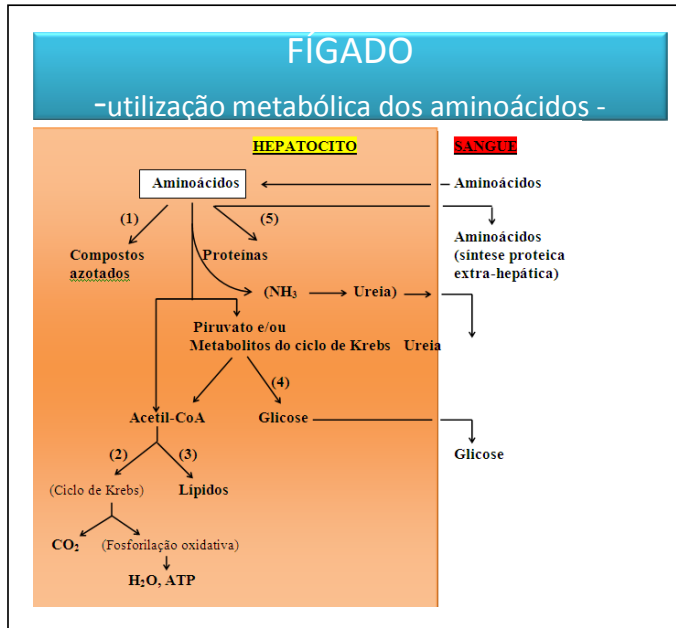
- mecanismo de captação tecidual -

SISTEMA DE TRANSPORTE MEDIADO

Principais tipos e ações periféricas

Sistema (Abrev)	Principais localizações celulares	Observação
SGLT	Enterocitos (superfície luminal)	Co-transporte da D-glicose (e D-galactose) com Na ⁺
GLUT-1	Eritrocitos	Captação basal e constante
GLUT-2	Enterocitos (superfície contra luminal)	Difusão proporcional à concentração
GLUT-3	Células neuronais	Captação basal e constante
GLUT-4	Miócitos (m. esquelético, miocárdio) e adipócitos	Insulino-dependente
GLUT-5	Enterocitos (superfície luminal)	Captação de D-frutose (Na ⁺ -independente)





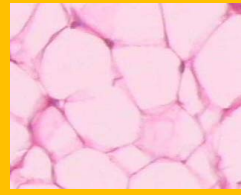
TECIDO ADIPOSEO

- características morfológicas e funcionais -

TIPOS(características morfológicas e metabólicas)

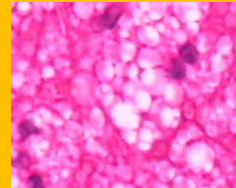
Tecido adiposo "branco"

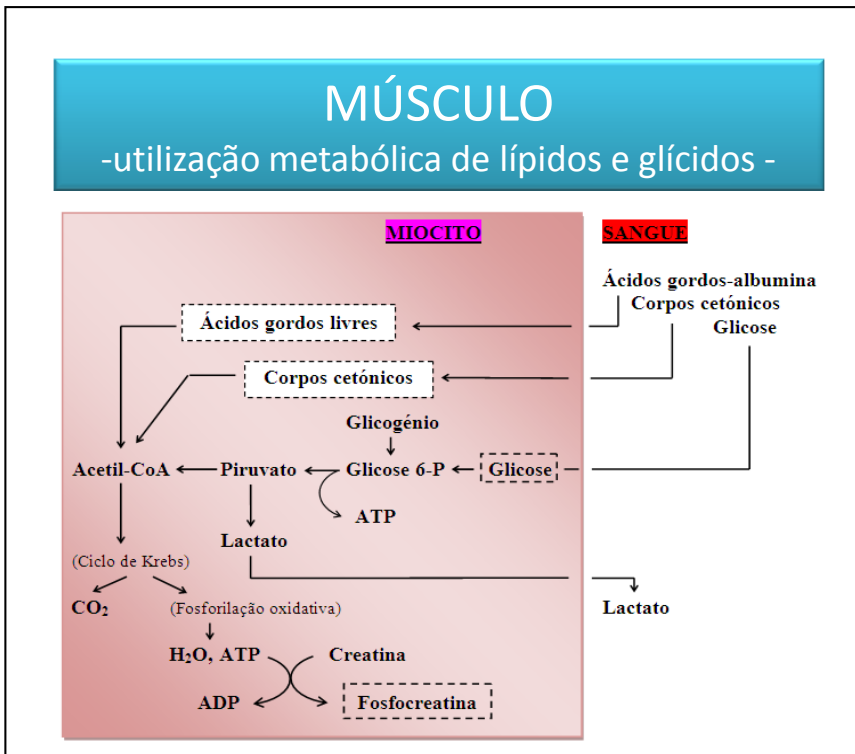
Depósito lipídico coalescente
Localização periférica do núcleo e mitocôndrias
Baixo consumo de oxigênio

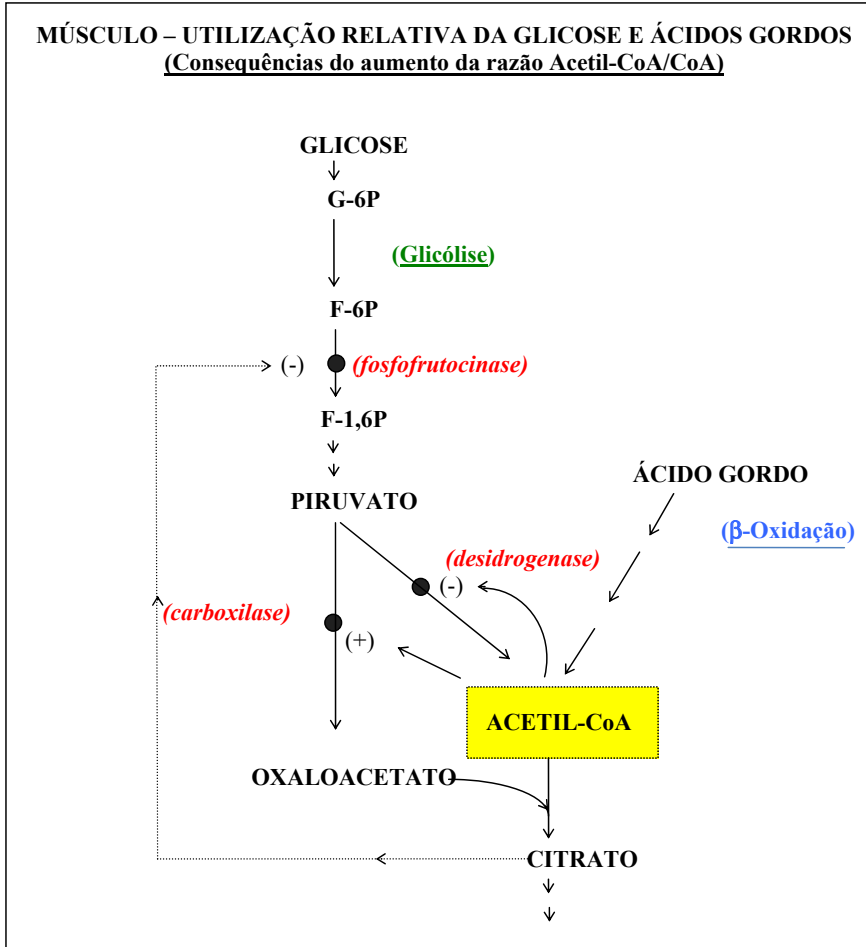


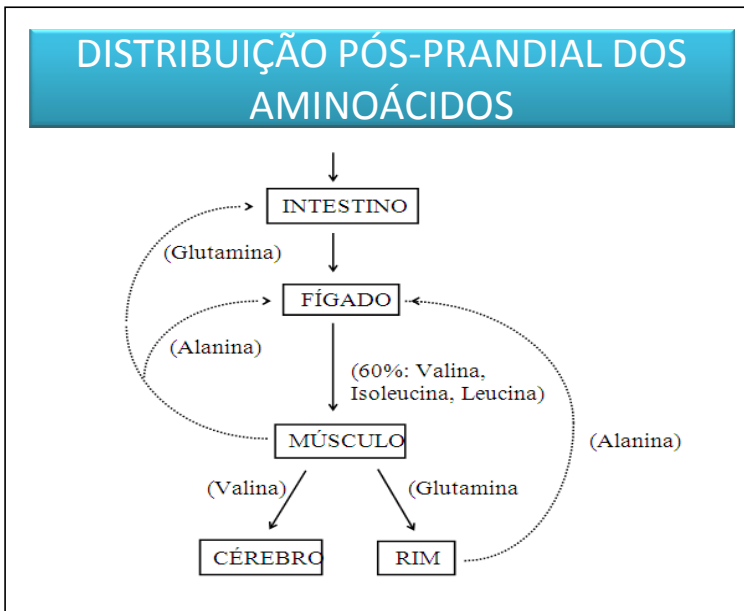
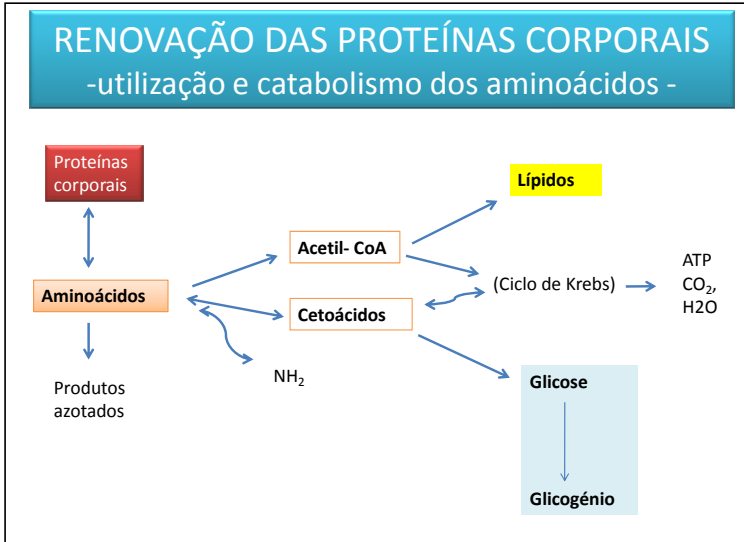
Tecido adiposo "castanho"

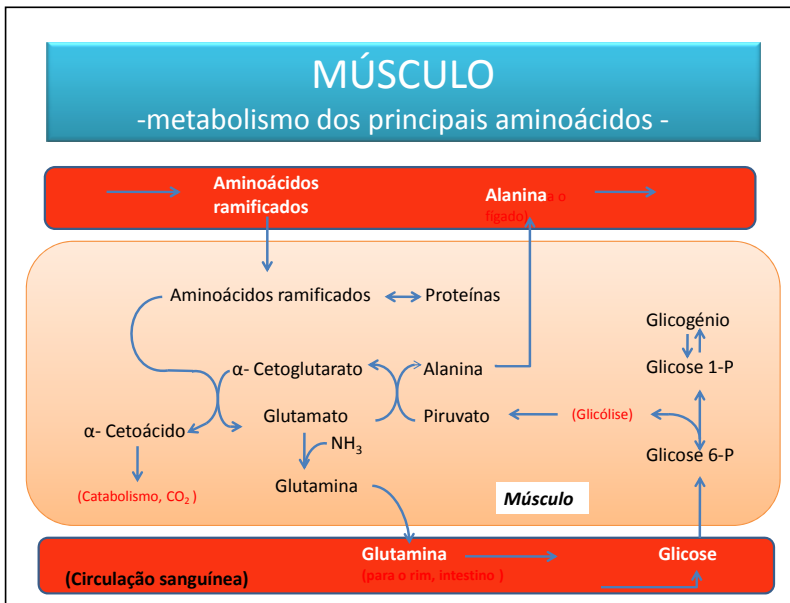
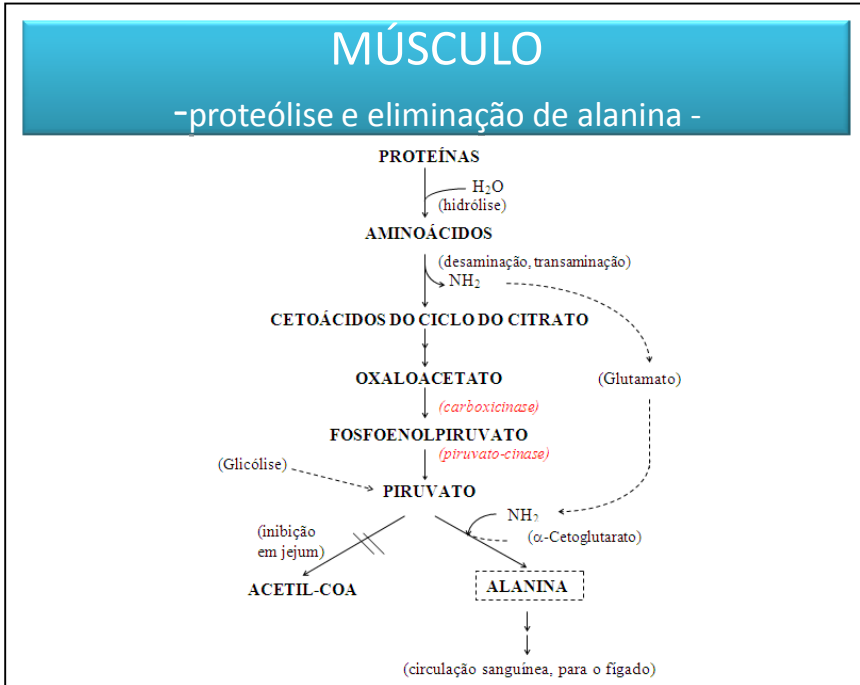
Muito vascularizado
Grande riqueza em mitocôndrias
Depósitos lipídicos em gotas múltiplas
Elevada capacidade oxidativa dos ácidos gordos (pós- lipólise)
Desacoplamento da fosforilação oxidativa(pela termogenina)

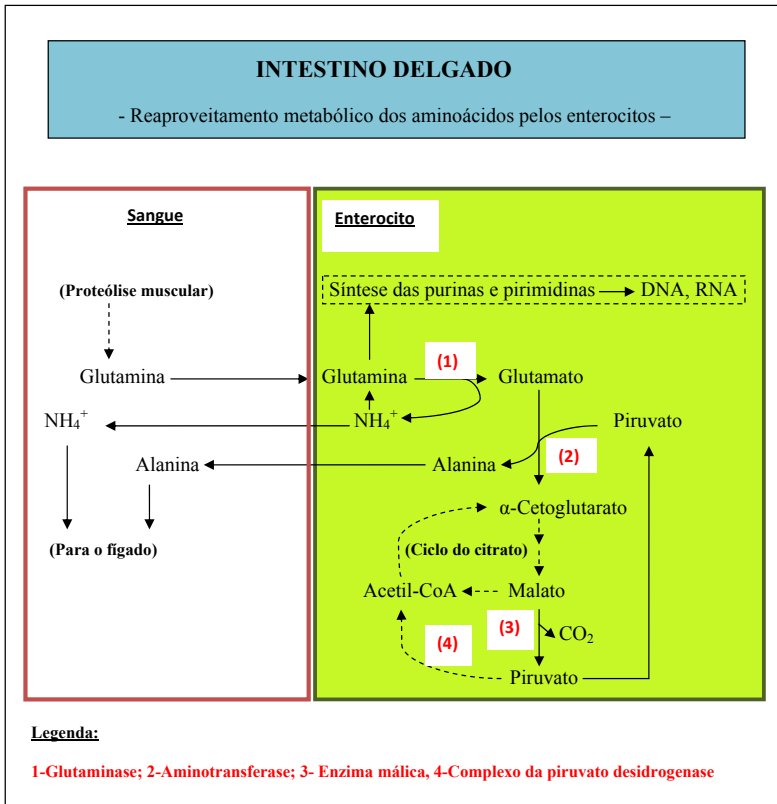
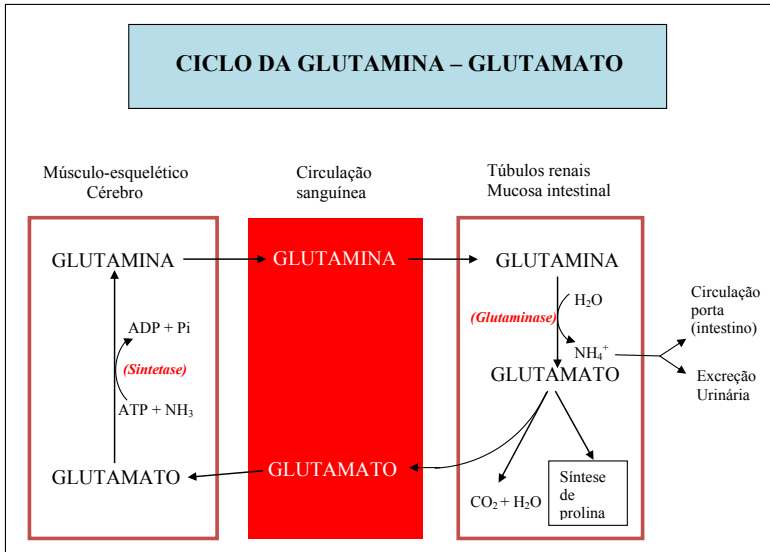


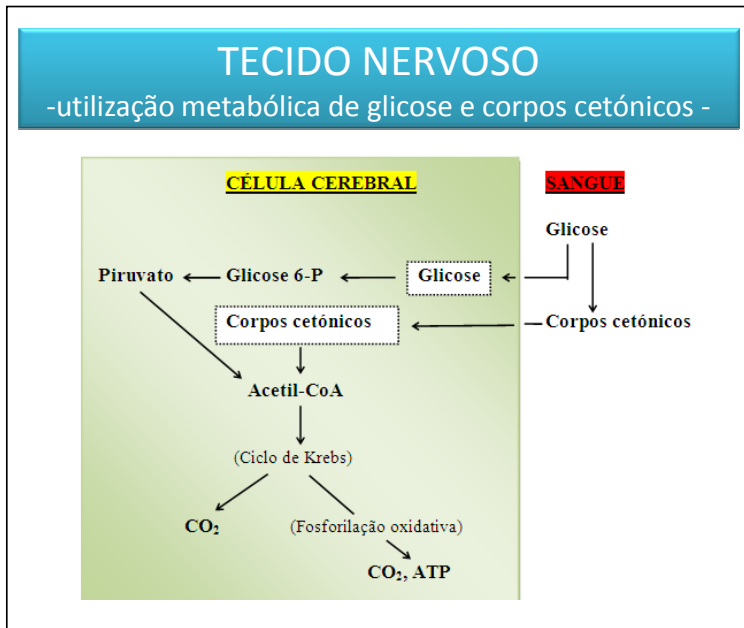




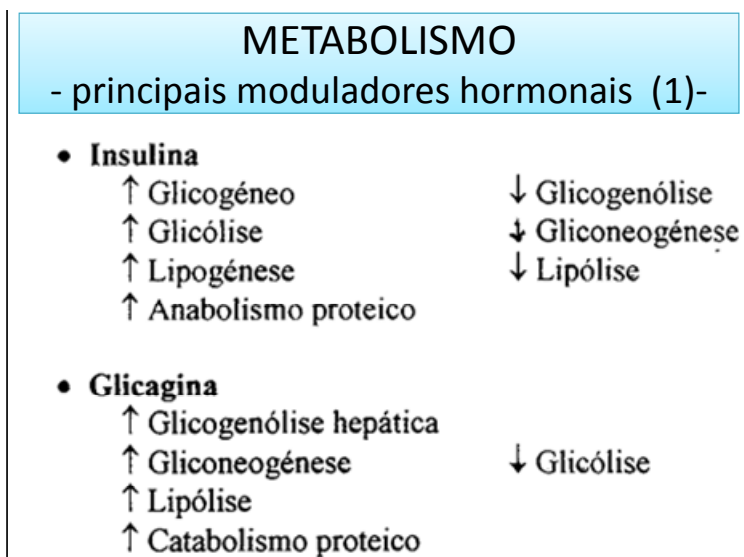








(b) Modulação hormonal



METABOLISMO

- principais moduladores hormonais (2)-

- **Vasopressina**
↑ Glicogenólise hepática
- **Somatotrofina**
↑ Gliconeogénese
↑ Glicogenólise hepática
↑ Lipólise
- **Hormona tiroideia**
↑ Metabolismo basal

METABOLISMO

- principais moduladores hormonais (3)-

- **Glicocorticoides**
↑ Gliconeogénese
↓ Captação de glicose pelo músculo esquelético
↑ Catabolismo proteico
↑ Lipólise
- **Catecolaminas**

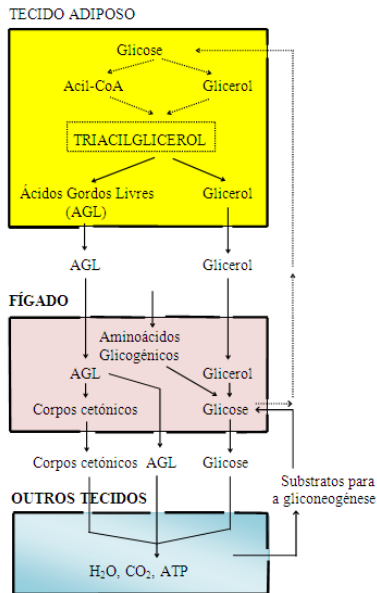
(β_1)	↑ Glicogenólise	(↑ AMPc)
(β_2)	↑ Lipólise	(↑ AMPc)
(α_1)	↑ Glicogenólise	(Ca^{2+})
(α_2)	↓ Lipólise	(↓ AMPc)

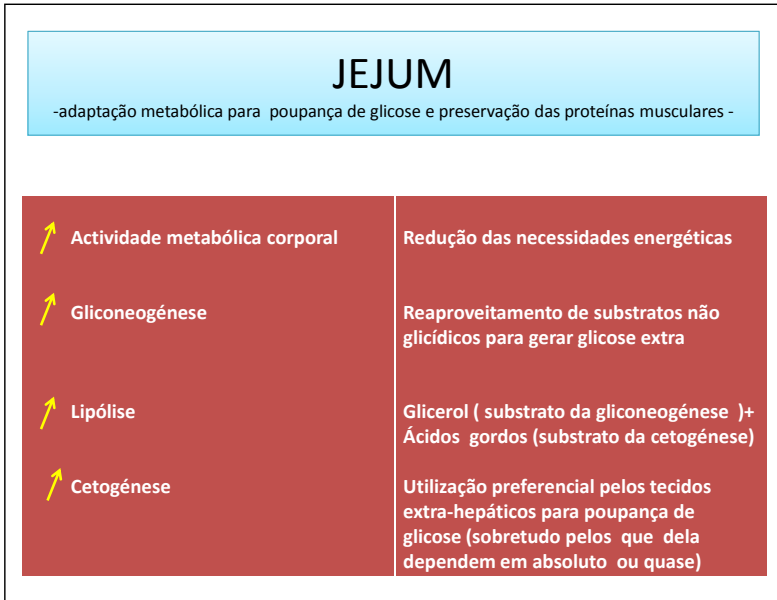
(c) Adaptação ao ciclo jejum-prandial

PRIORIDADES METABÓLICAS EM JEJUM

1. Assegurar a normoglicemia para fornecimento das quantidades indispensáveis de glicose aos tipos celulares (glicose) dependentes
2. Preservar proteínas (musculares)

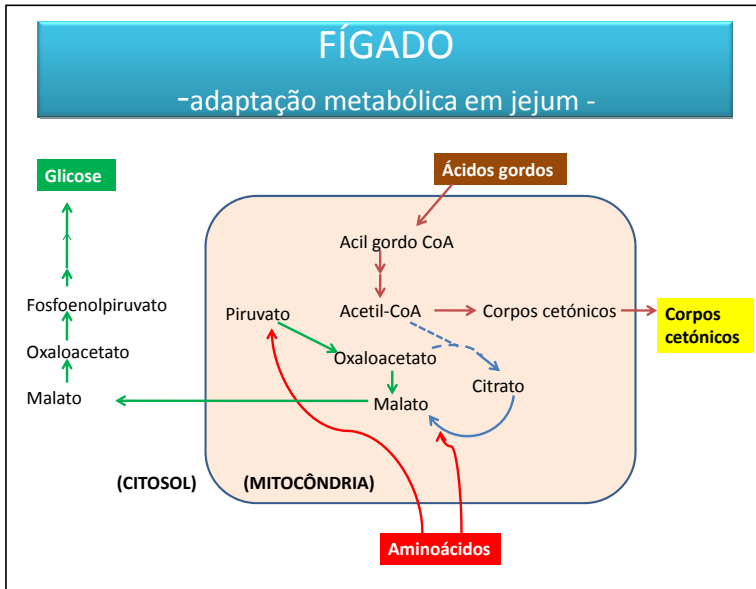
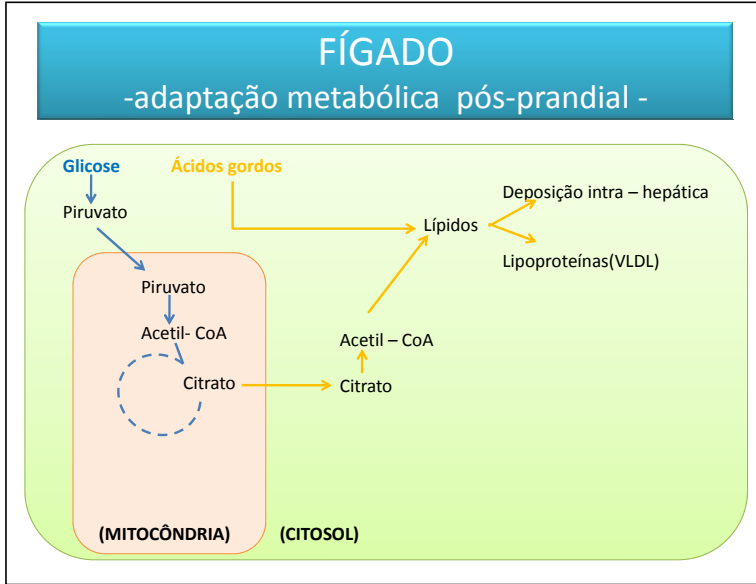
ADAPTAÇÃO METABÓLICA AO JEJUM

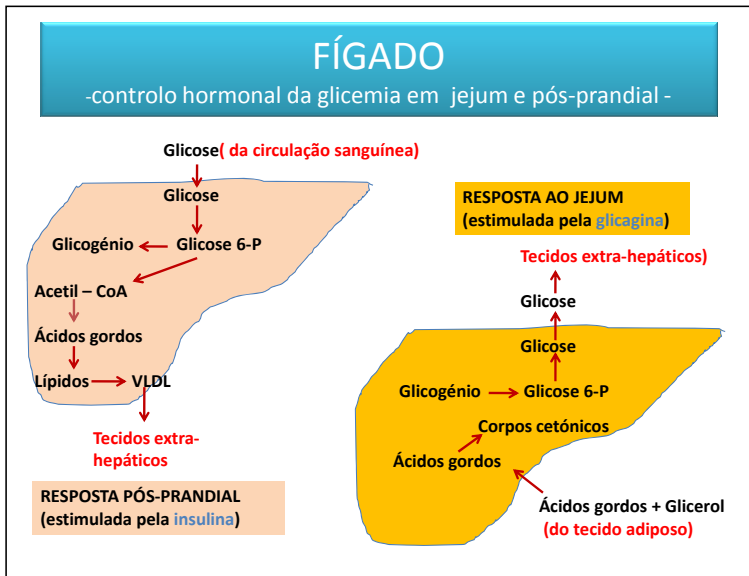
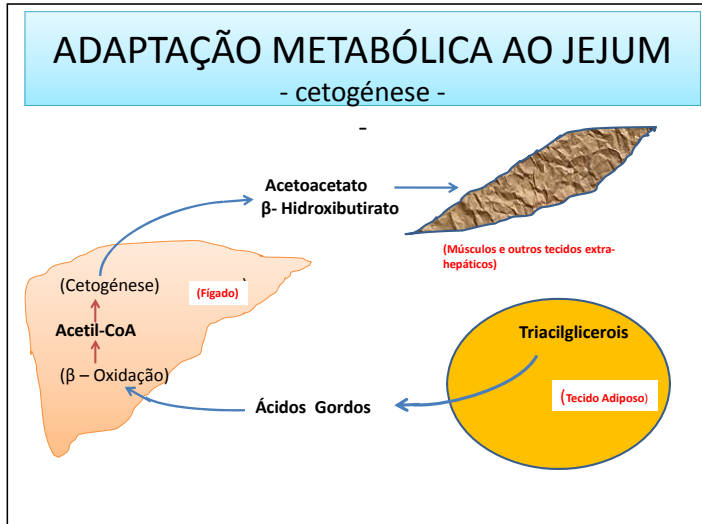




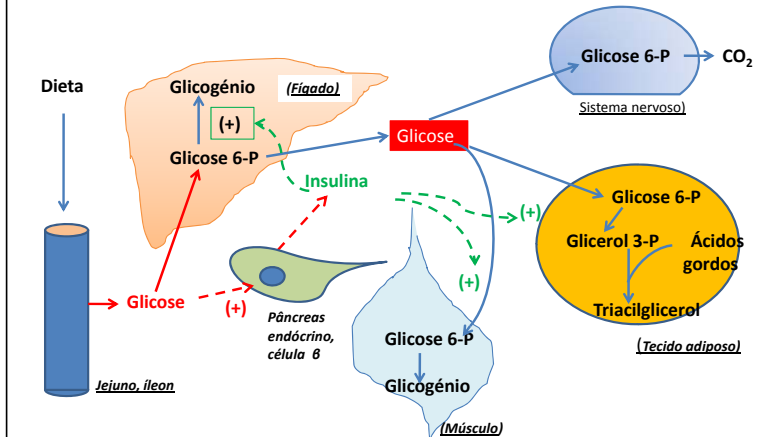
MANUTENÇÃO DA NORMOGLICEMIA EM PERÍODO DE JEJUM
(Principais mecanismos)

- . Glicogenólise hepática
- . Lipólise no tecido adiposo
- . Consumo preferencial de ácidos gordos pelo músculo e fígado, para obtenção de energia, substituindo a glicose
- . Gliconeogénese





ADAPTAÇÃO METABÓLICA PÓS- PRANDIAL -resposta à absorção de glicose -



FÍGADO

Regulação hepática da dessaturação e alongamento dos ácidos gordos

Inibição

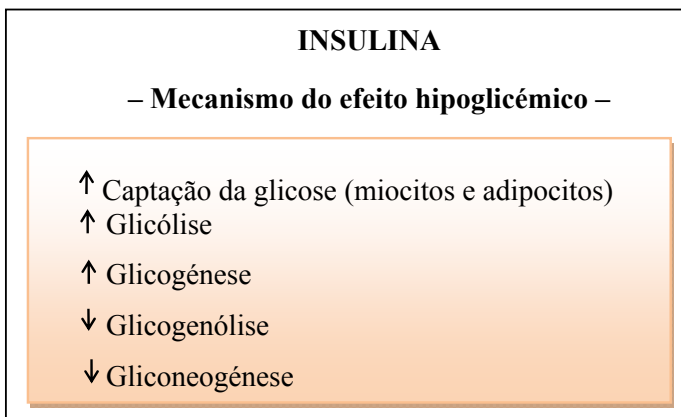
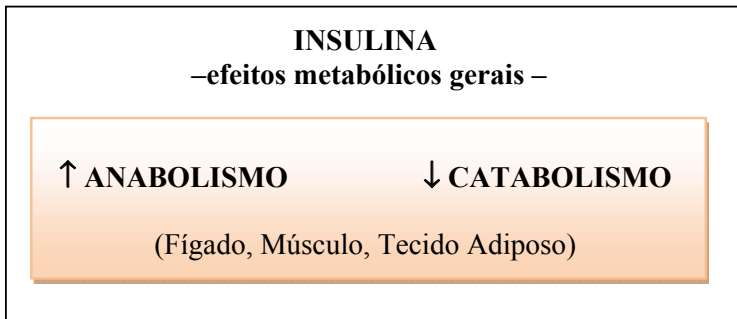
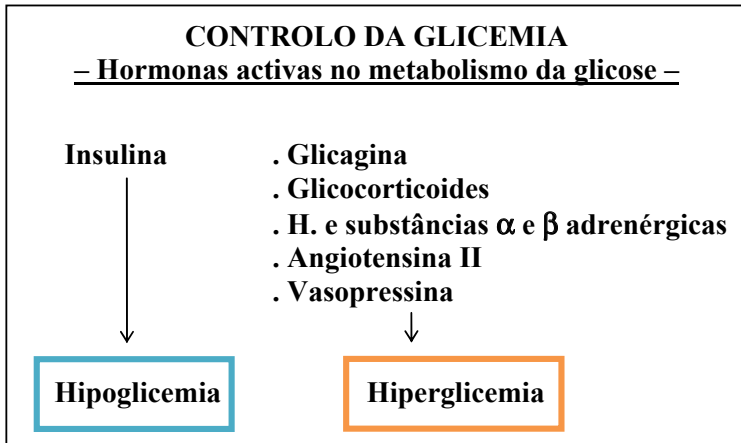
- . Estados do jejum
- . Dieta rica em ácidos gordos poliinsaturados
- . ↑ Epinefrina e Glicagina
- . ↓ Insulina

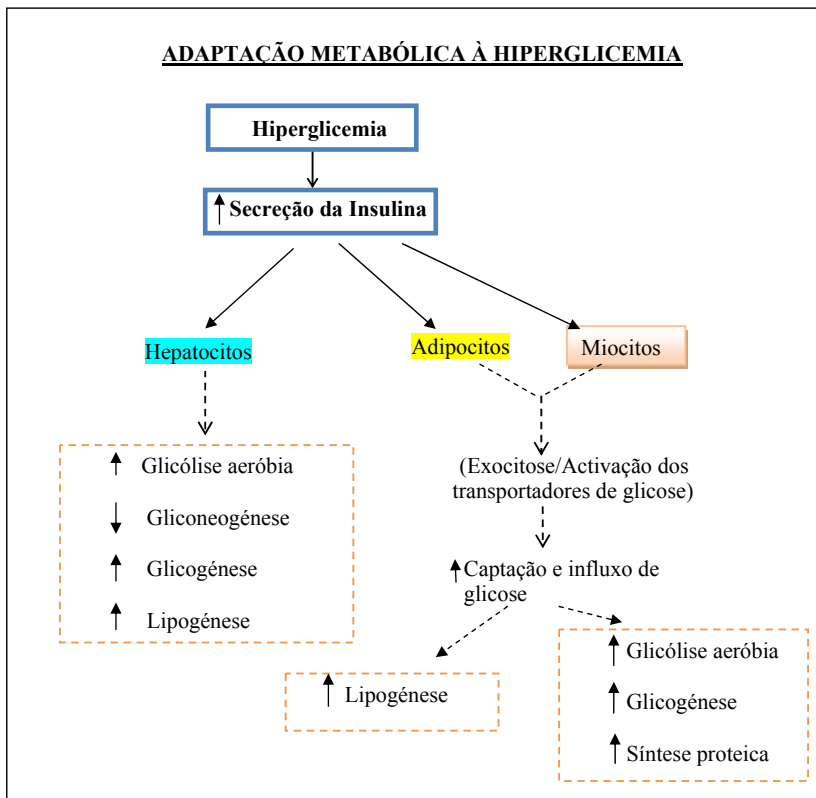
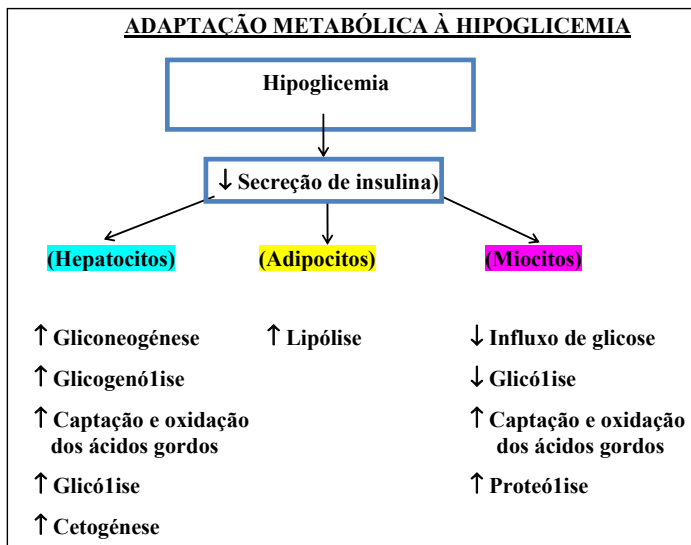
Indução

- . ↑ Insulina
- . ↑ Triiodotironina
- . ↑ Hidrocortisona

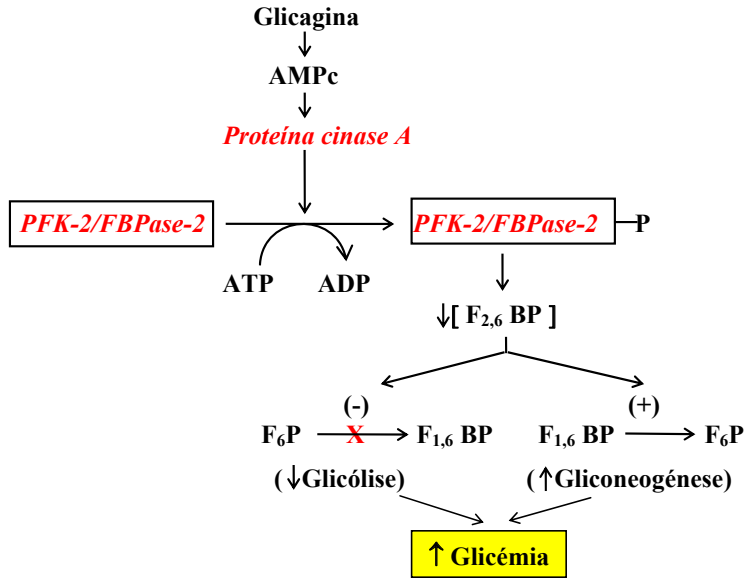
CONTROLO HORMONAL DA GLICEMIA		
– Hormonas e efeitos –		
Local de acção	Pós-prandial	Jejum
Principais tecidos	Insulina	Glicagina, epinefrina
Hepático	Glicogénese Lipogénese	Glicogenólise Gliconeogénese Cetogénese
Muscular	Glicogénese	Proteólise
Adiposo	Lipogénese	Lipólise

<u>CONTROLO HORMONAL DA GLICEMIA</u>
<p>Principal Insulina Glicagina</p> <p>Complementar Epinefrina Cortisol Somatotrofina Hormonas tiroideias (T₄ e T₃) Hormonas gastrointestinais (secretina e colecistocinina)</p>

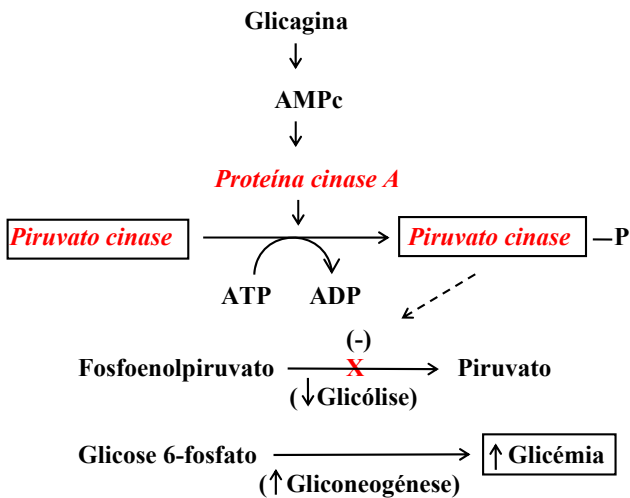


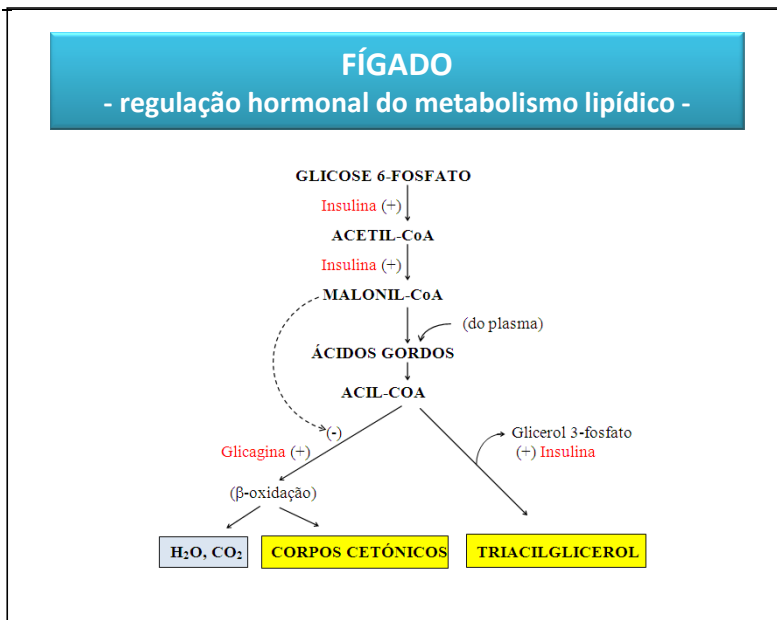
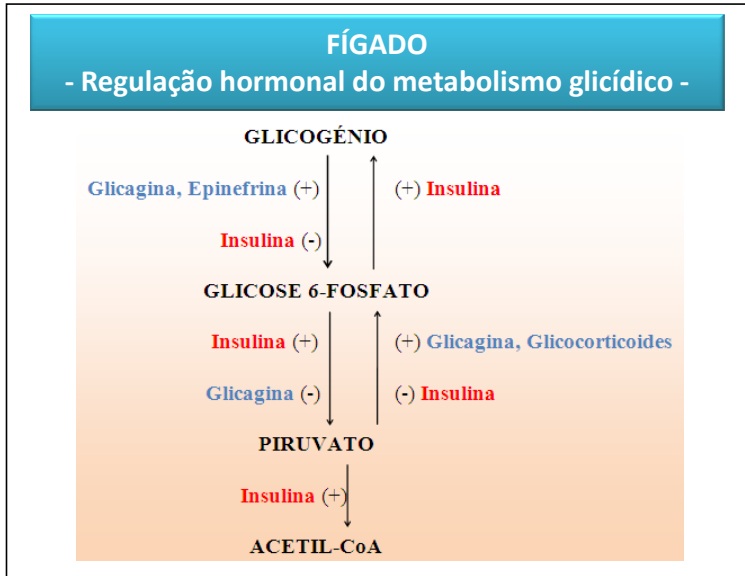


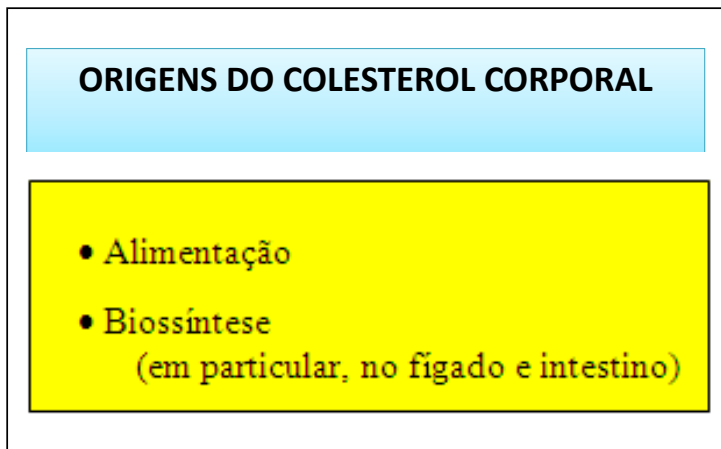
FRUTOSE 2,6-BISFOSFATO: MODULAÇÃO PELA GLICAGINA

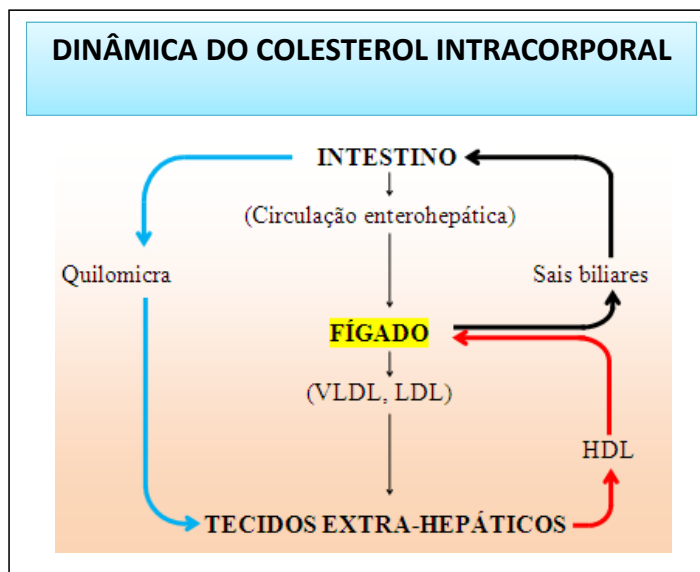


INIBIÇÃO DA PIRUVATO-CINASE POR ACCÇÃO DA GLICAGINA







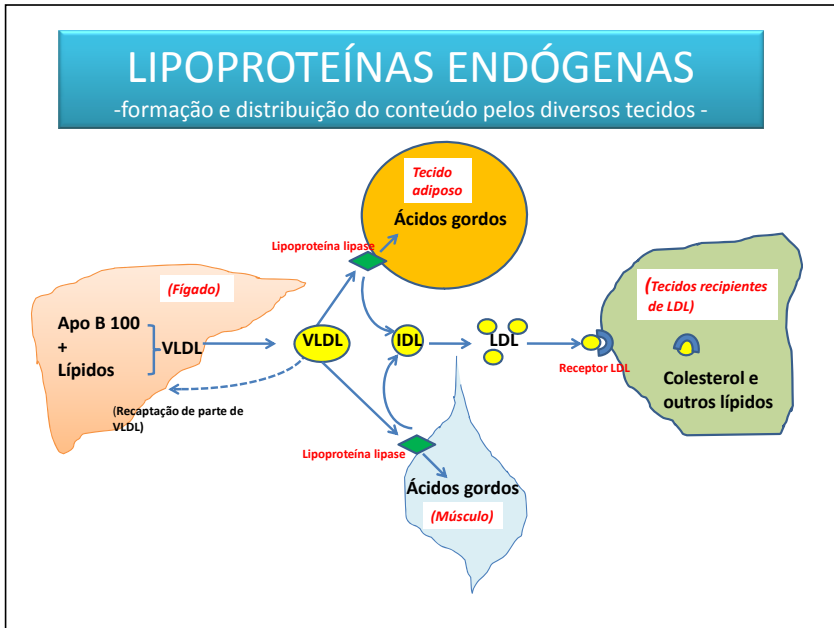


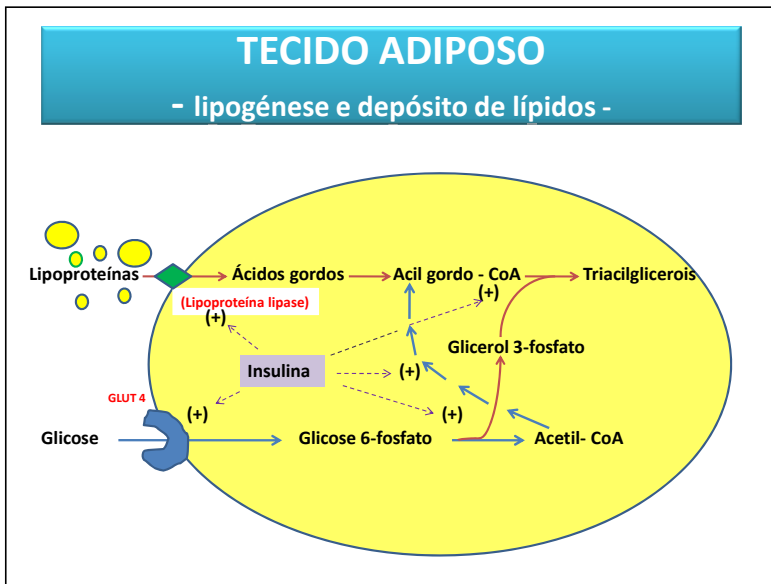
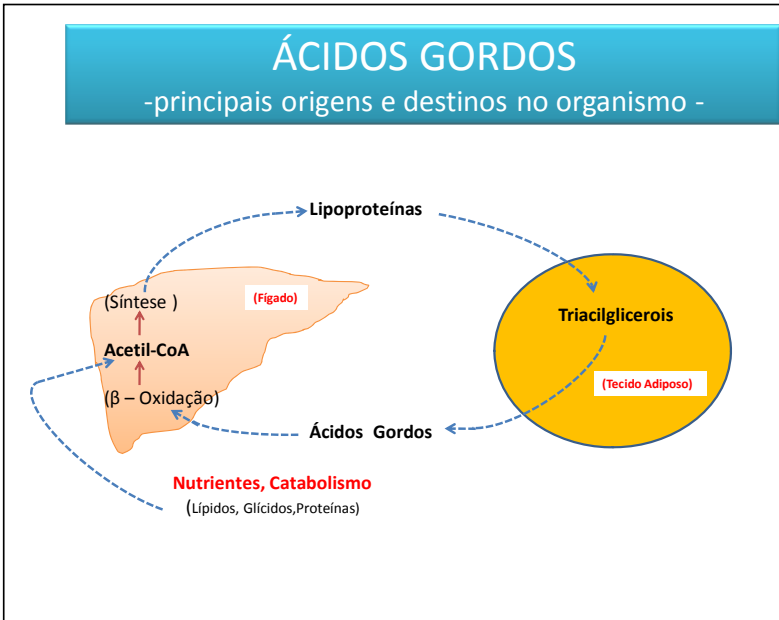
LIPIDEMIA

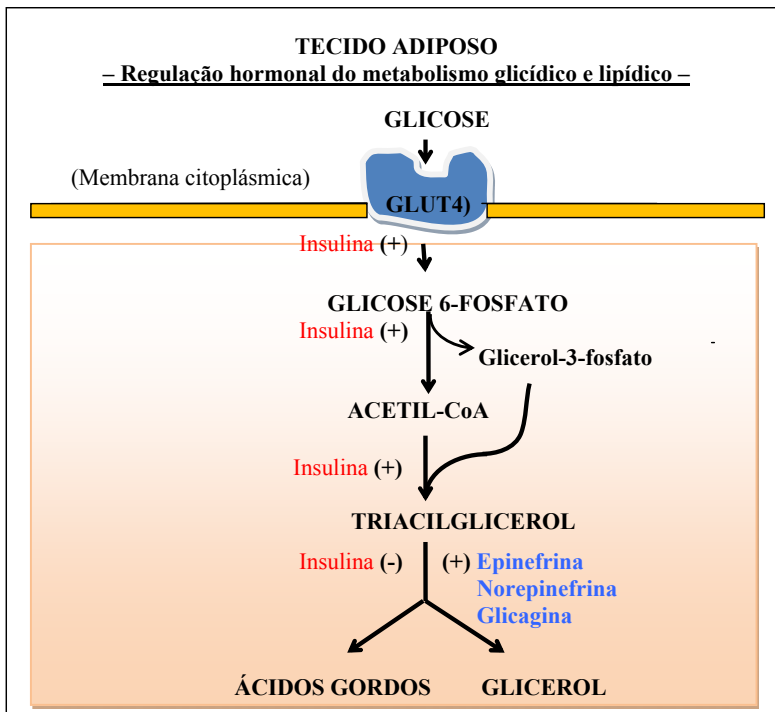
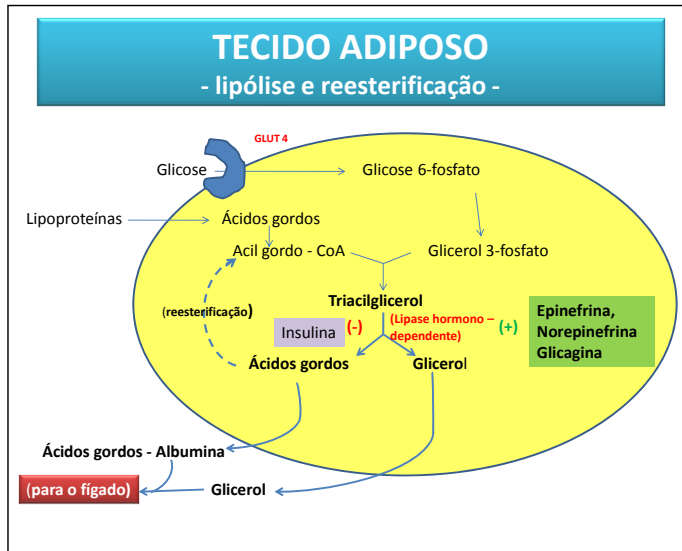
- caracterização das lipoproteínas -

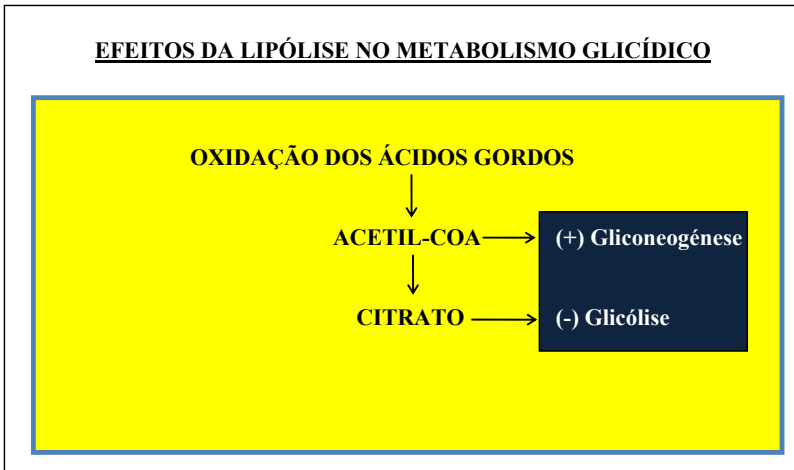
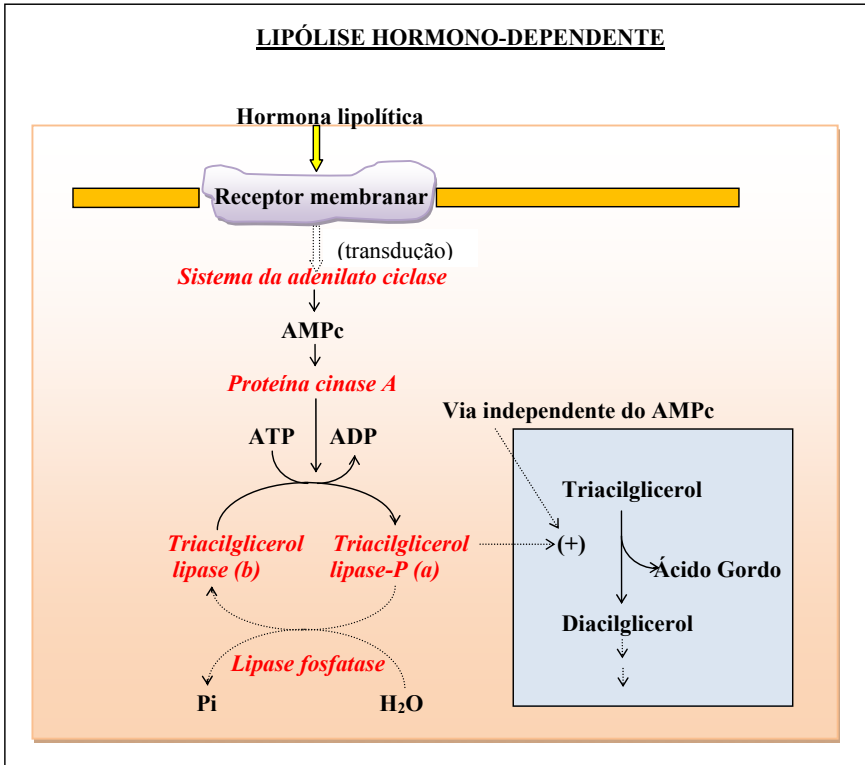
Lipoproteínas	Principais lipídios transportados e funções	Apolipoproteínas mais comuns	Mecanismos de cedência de lipídios
Quilomicra	Transporte de triacilgliceróis (da dieta)	A-I, A-II, B-48, C, E	Hidrólise (lipoproteína lipase)
Quilomicra remanescentes	Transporte de colesterol (da dieta)	B-48, E	Endocitose mediada por receptores (no fígado)
Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)	Transporte de triacilgliceróis (endógenos)	B-100, C, E	Hidrólise (lipoproteína-lipase)
Lipoproteínas de densidade intermédia (IDL)	Transporte de colesterol (endógeno) e precursor da LDL	B-100, E	Endocitose mediada por receptores (no fígado) e hidrólise (lipase hepática) com conversão em LDL
Lipoproteínas de densidade baixa (LDL)	Transporte de colesterol (endógeno)	B-100	Endocitose mediada por receptores (fígado e outros tecidos)
Lipoproteínas de densidade alta (HDL)	Reversão do transporte de colesterol e fosfolípidos (endógenos) para o fígado	A-I, A-II, C, E	Transferência de ésteres de colesterol para IDL e LDL

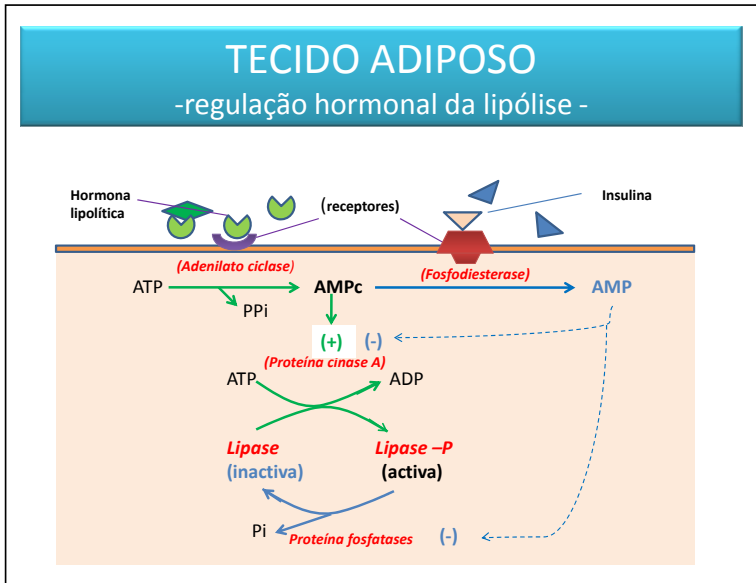
LIPIDEMIA - apolipoproteínas-	
APOLIPOPROTEÍNAS	
Tipos	Funções
A-I	Cofactor (LCAT); Estrutural (HDL)
A-II	Actividade (lipase hepática); Estrutural (HDL)
B-48	Estrutural (quilomicra)
B-100	Estrutural (VLDL e LDL); Ligação ao receptor celular
C-I	Cofactor (LCAT) ?
C-II	Activador (lipoproteína lipase)
C-III	Inibidor (lipoproteína lipase) ?
E	Ligação ao receptor celular











TECIDO ADIPOSEO

-regulação da síntese e degradação do triacilglicerol -

Enzima	Efector	Resultado
Lipoproteína lipase	Apoproteína CII Insulina	Activação: hidrólise dos triacilglicerol e captação de ácidos gordos exógenos
Fosfatidato fosfatase	Esteróides	Activação: formação de 1,2-diacilglicerol
Lipase hormono-dependente	Epinefrina, nor-epinefrina glicagina, tiro-estimulina, somatotrofina, vasopressina, melanocito- estimulina $\alpha\beta$, adrenocorticotrofina	Activação: por modulação covalente AMPc dependente
	Insulina	Inibição

EXEMPLOS DE REGULAÇÃO HORMONAL POR MECANISMOS DE FOSFORILAÇÃO-DEGRADAÇÃO

– Acção na glicogénio-sintase e na acetil-CoA carboxilase –

Hormonas	Actuação covalente	Consequências metabólicas
Insulina		
– Inibição de proteínas-cinase AMPc independentes	Desfosforilação (activação)	↑ Glicogénese e Lipogénese
– Activação (por factor Fa) da fosfoproteína fosfatase		
Glicagina		
– Activação de proteínas-cinase AMPc dependentes	Fosforilação (inactivação)	↑ Glicogenólise e Lipólise

HOMEM ADULTO (70 Kg PESO) – PRINCIPAIS RESERVAS ENERGÉTICAS

	<u>(K calorías)</u>
Triglicéridos	100.000– 140.000
Proteínas (utilizáveis)	25.000
Glicogénio	600-1600
Glicose	40

COMPARAÇÃO DAS PRINCIPAIS RESERVAS ENERGÉTICAS CORPORAIS

Características	Glicogénio	Triacilglicerol
Associação com a água	Hidrofílico	Hidrofóbico
Reservas energéticas disponíveis (Kcal)	600-1600	100.000-140.000
Rapidez de mobilização	Rápida	Lenta

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

Valor considerado normal: ≥ 20 e $<27 \text{ Kg/m}^2$

HIPERLIPIDÉMIAS

Primárias – Fredrickson/OMS (I, Ia, IIb, III, IV, V)

Secundárias – Etiologias mais comuns (manifesta ou oculta)

- . Hipertrigliceridémia:
 - Diabetes mellitus
 - Alcoolismo
 - Insuficiência renal crónica
 - Medicamentos (p.ex. diuréticos, antagonistas β)
- . Hipercolesterolemia:
 - Hipotiroidismo
 - Síndrome nefrótica

**HIPERLIPIDEMIA
- Correção terapêutica -**

Nota: A decisão terapêutica é bastante influenciada pela evolução do lipidograma

1. Dieta calórica e hipolipídica (redução de peso)
2. Exercício físico
3. Terapêutica medicamentosa:

Resinas sequestrantes de ácidos biliares	Redução da reabsorção dos ácidos biliares Redução do colesterol total e da LDL-colesterol
Inibidores da redutase de HMG-CoA	Inibição da biossíntese do colesterol Redução do colesterol total e da LDL-colesterol
Fibratos	Activação da lipoproteína lipase Redução dos triacilglicerois Redução do colesterol total e da LDL colesterol Aumento da HDL colesterol (?)
Ácido nicotínico e derivados	Inibição da lipólise nos adipocitos Redução dos triacilglicerois Aumento da HDL colesterol

RISCOS DE CARDIOPATIA ISQUÉMICA

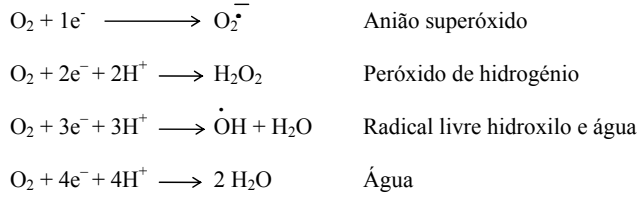
- | | |
|--------------------------------|---|
| <u>Os que se corrigem:</u> | Obesidade
Diabetes mellitus
Hipertensão arterial
Tabagismo |
| <u>Os que não se corrigem:</u> | Idade
Sexo
Antecedentes familiares |

MEMBRANAS PLASMÁTICAS		
<u>Exemplos de doenças e estados patológicos atribuídos a anomalias da membrana</u>		
Tipo de função	Doença	Anomalia
Receptor	Hipercolesterolemia familiar	Mutação no gene para o receptor das LDL
Transportador	Fibrose cística	Mutação no gene para o transportador da Cl ⁻ (proteína CFTR)
Canal iónico	Miotonia ou paralisia muscular	Mutação no gene para as proteínas dos canais de K ⁺ , Na ⁺ ou Ca ²⁺
Enzimática	Doença de Wilson	Mutação no gene para as ATPase dependentes do cobre
Componente estrutural	Esferocitose hereditária	Mutação nos genes para a espectrina e outras proteínas estruturais da membrana eritrocitária
	Metástases	Anomalias nos oligossacáridos das glicoproteínas e glicolípidos membranares

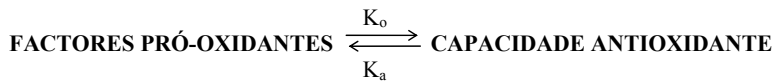
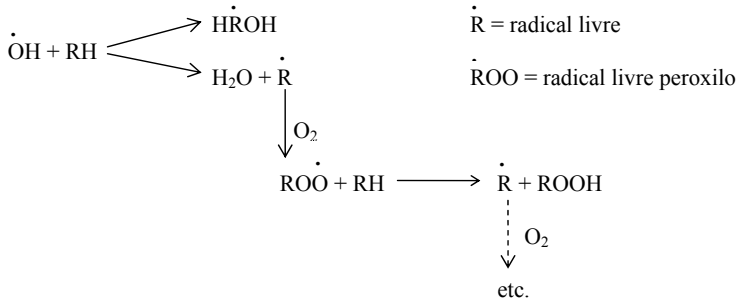
(d) Formas activas de oxigénio e acção no organismo

<u>FORMAS ACTIVAS DE OXIGÉNIO</u>	
Oxigénio singlete	$^1\text{O}_2$
Anião superóxido	$\text{O}_2^{\cdot-}$
Radical hidroperóxido	$\text{H}_2\text{O}^{\cdot}$
Peróxido de hidrogénio	H_2O_2
Radical hidroxilo	OH^{\cdot}
Radical alcóxido	RO^{\cdot}
Radical peróxido	ROO^{\cdot}
Peróxido lipídico	LOOH

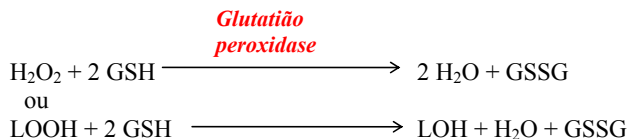
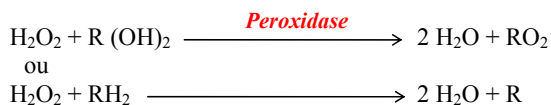
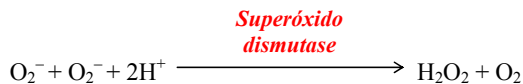
PRODUTOS DE REDUÇÃO (SUCESSIVA) DO OXIGÉNIO



**MECANISMO DE ACCÃO DO RADICAL HIDROXILO
NUMA MOLÉCULA ORGÂNICA**



SISTEMAS DE PROTECÇÃO ANTIOXIDANTE



Outros: Ascorbato
Ácido úrico
 α -Tocoferol
Glutatião

ANIÃO SUPERÓXIDO

– Principais sistemas geradores –

Sistemas enzimáticos

Cit P₄₅₀
Xantina oxidase
Aldeído-oxidase
Triptofano-oxigenase
Desidrogenases flavínicas

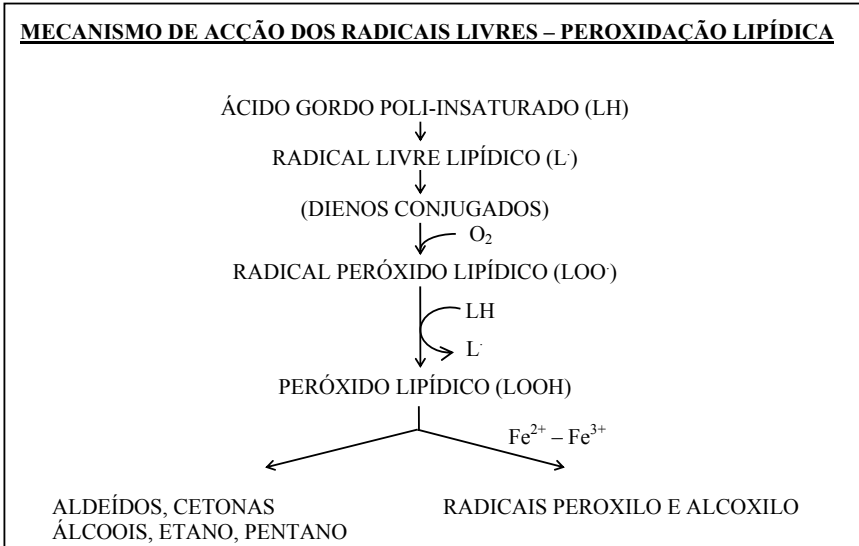
Transporte de oxigénio e oxigenação tecidual

Oxi-hemoglobina
Cadeia respiratória mitocondrial
(coenzima Q \longrightarrow cit. b)

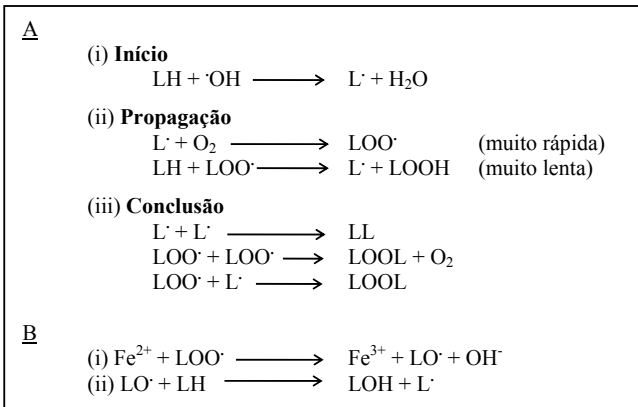
Fagocitos leucocitários

Expansão oxidativa NADPH dependente

MECANISMO DE ACCÃO DOS RADICAIS LIVRES – PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA



MECANISMO DE ACCÃO DOS RADICAIS LIVRES

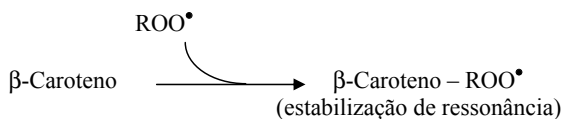


PRINCIPAIS NUTRIENTES ANTIOXIDANTES*

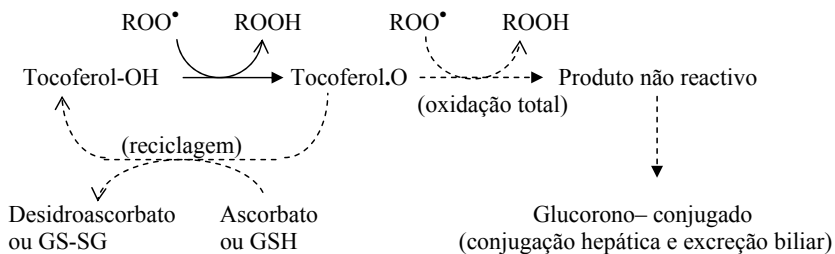
β-Caroteno e Vitamina A
 Vitamina E
 Vitamina C
 Selénio

* *Alimentos recomendados:*
Cereais, frutos secos oleaginosos, frutos e vegetais

VITAMINA A (β-CAROTENO)
 – Mecanismo de acção antioxidante –



VITAMINA E
 – Mecanismos de acção antioxidante –



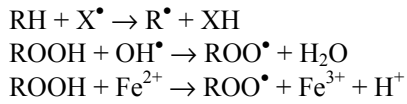
SELÉNIO

– Mecanismo de acção antioxidante na peroxidase do glutatião –



PEROXIDACÃO LIPÍDICA

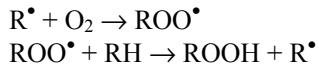
1. Iniciação



Antioxidantes naturais

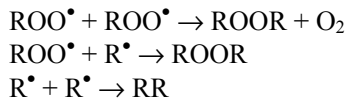
Catalase
Peroxidases

2. Propagação



Superóxido dismutase
Vitamina E
Urato (?)

3. Conclusão



9 – SINAIS DE INTERCOMUNICAÇÃO CELULAR

TIPO DE SINAIS OU ESTÍMULOS

QUÍMICOS	Substâncias lipofílicas ou hidrofílicas
FÍSICOS	Pressão, luz

RECEPTORES E RESPOSTAS A SINAIS QUÍMICOS

Quimiotaxia

Movimento da célula ou organismo para perto ou para longe de estímulos químicos

Químio-receptores

Receptores celulares que interagem e são sensíveis com substâncias químicas ou estímulos específicos (atractivos ou repelentes)

TIPOS DE SINAIS QUÍMICOS EXTRACELULARES

AUTÓCRINOS	Actuam na própria célula que os produz e secreta (p.ex. factores de crescimento)
PARÁCRINOS	Actuam em células adjacentes (p.ex. neurotransmissores e neuro-hormonais)
ENDÓCRINOS	Produzidos e secretados por órgãos endócrinos, são transportados pela circulação sanguínea até às células alvo em que actuam (p.ex. insulina)

Nota: Algumas substâncias exercem a sua acção por mais de um dos mecanismos indicados.

INTERCOMUNICAÇÃO EXTRACELULAR POR SINAIS QUÍMICOS

– Fases principais –

- Síntese da substância – sinal
- Secreção
- Transporte para a célula-alvo
- Detecção e fixação ao receptor específico
- Modificação do comportamento celular
- Remoção do sinal, (em geral) com interrupção da resposta celular

INTERCOMUNICAÇÃO POR SINAIS EXTRACELULARES

– Tipos de resposta nas células alvo –

1. Rápida, por activação enzimática
(p.ex: hormonas polipeptídicas)
2. Lenta, por modificação da expressão genética
(p.ex: hormonas esteroides)

INTERCOMUNICAÇÃO POR SINAIS EXTRACELULARES

– Tipos de receptor e exemplos de ligandos –

Receptores na superfície celular

Hormonas peptídicas e proteicas
Prostaglandinas

Receptores intracelulares (no citosol ou núcleo)

Esteroides
Tiroxina

INTERCOMUNICAÇÃO CELULAR

– Localização e características –

Mediada por receptores celulares

- **Receptores intracelulares:**
 - Esteroides**
 - Tiroxina**
 - Retinoides**
- **Receptores membranares:**
 - Associados às proteínas G**
 - Canais iónicos**
 - Da atriopeptina**
 - Com domínio de cinase**
 - Com domínio de tirosina-cinase**
 - Com domínio de fosfatase**
 - Das citocinas**

Independente de receptores celulares

- **Através das junções intercelulares**
- **Pelo monóxido de azoto (NO)**

INTERRUPÇÃO DE SINAL

- **Endocitose do complexo receptor-ligando**
- **Dessensibilização por fosforilação (homóloga a heteróloga) do receptor**
- **Degradação ou sequestração do efector (ou 2º. mensageiro)**

Internalização e destino dos complexos ligando-receptor após a endocitose:

1. Receptor e ligando são reciclados para a superfície celular (pelo aparelho de Golgi); ou
2. Receptor e ligando são degradados nos lisossomas; ou
3. Receptor é reciclado para a membrana (pelo aparelho de Golgi), enquanto o ligando é degradado nos lisossomas

CARACTERÍSTICAS DOS RECEPTORES HORMONAIS
- domínios funcionais -

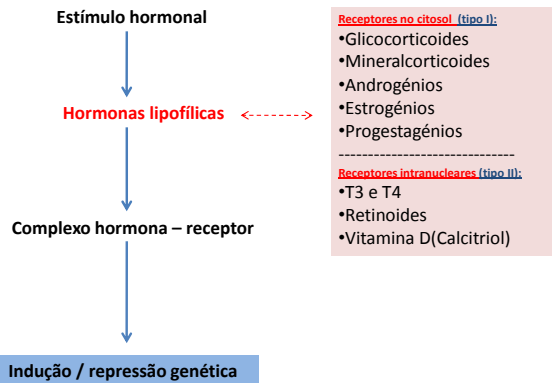
H. Lipofílicas

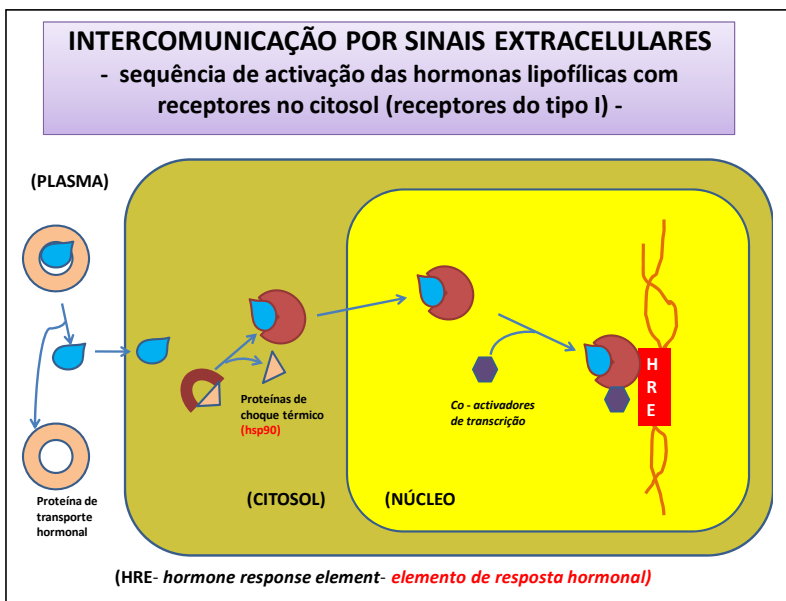
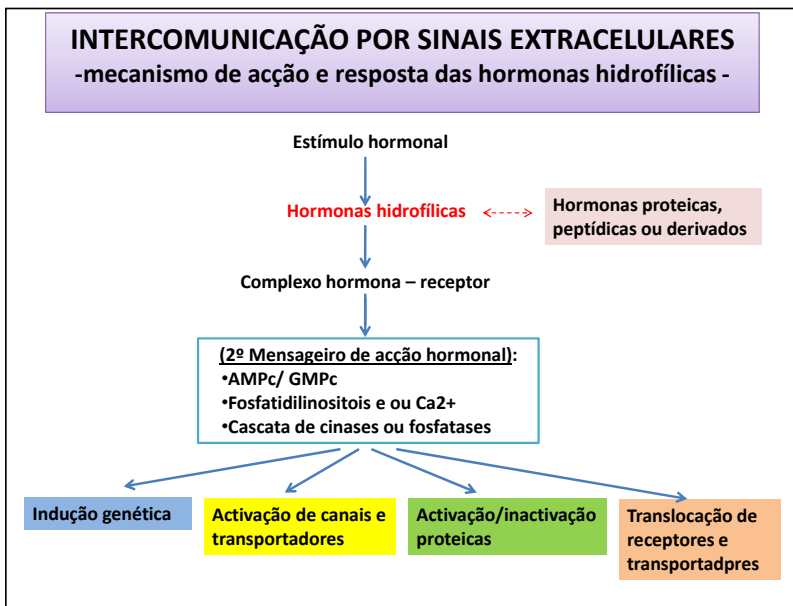
- D. ligação às hormonas
- D. ligação ao DNA
- D. especificador da união ao DNA
- D. activador ou repressor da transcrição genética
- D. translocador do receptor

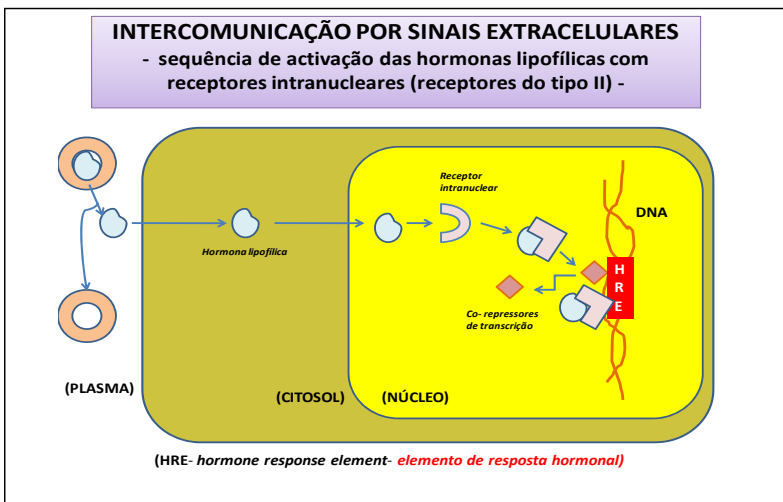
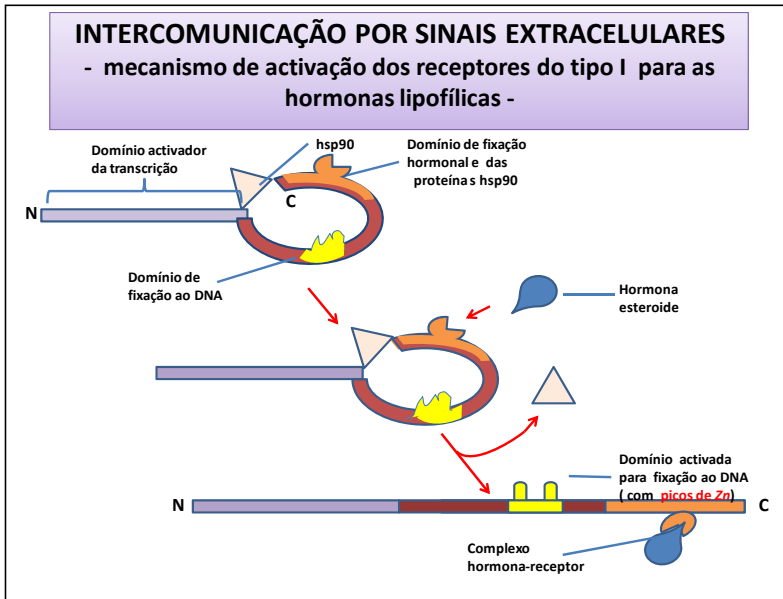
H. Hidrofílicas

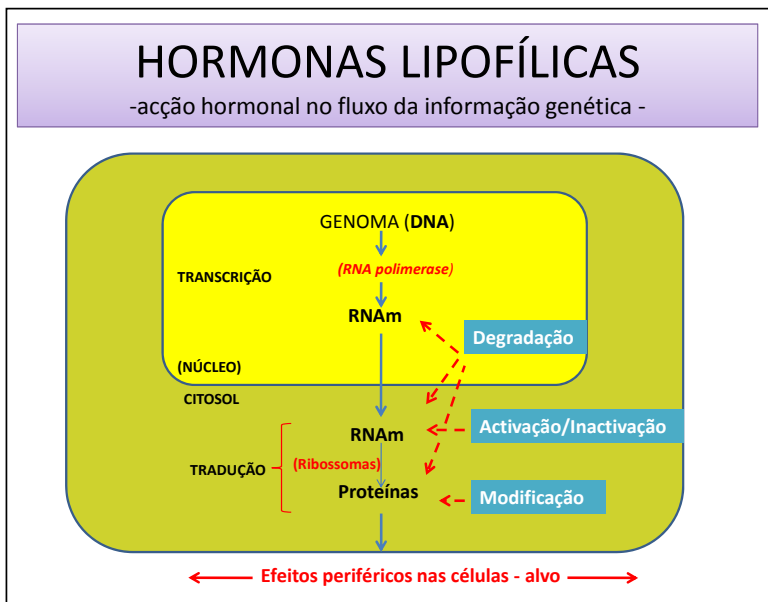
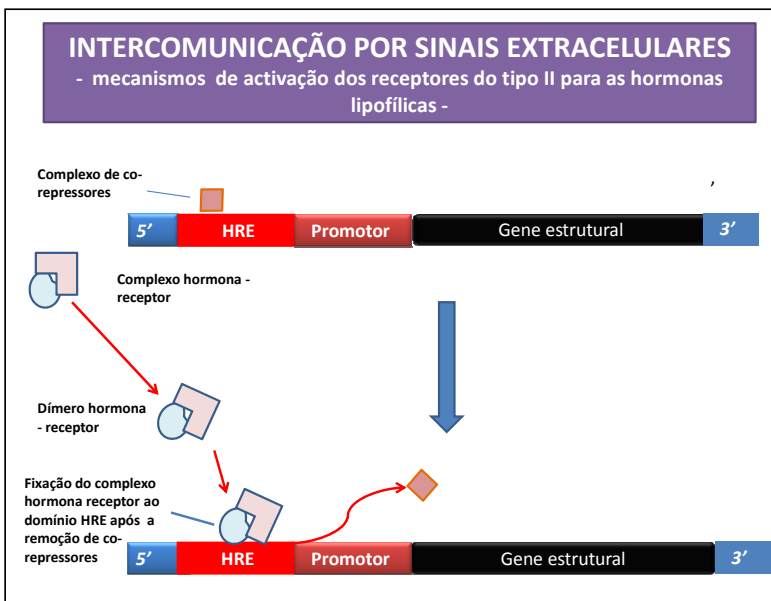
- D. ligação à hormona
- D. transdutor do sinal

INTERCOMUNICAÇÃO POR SINAIS EXTRACELULARES
-mecanismo de acção e resposta das hormonas lipofílicas -





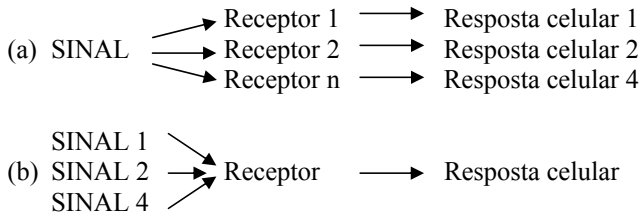




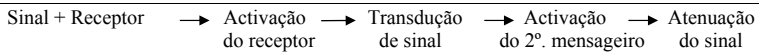
INTERCOMUNICAÇÃO CELULAR
– Componentes da cascata de transdução do sinal –

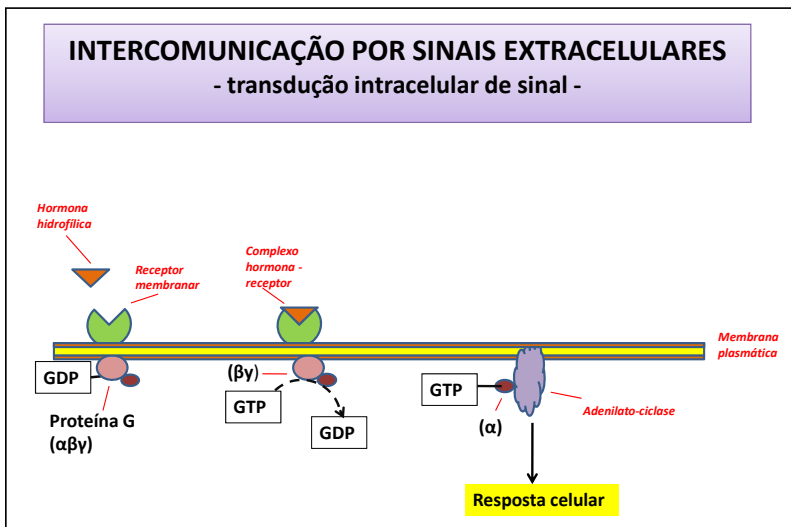
- Sinal (metabólico, químico, físico)
- Enzimas
- Receptores
- Canais
- Proteínas reguladoras

MECANISMO DE TRANSDUÇÃO DE SINAL



PRINCIPAIS ETAPAS DA TRANSDUÇÃO CELULAR DE SINAL





TRANSDUÇÃO CELULAR DE SINAL

-Tipos de resposta -

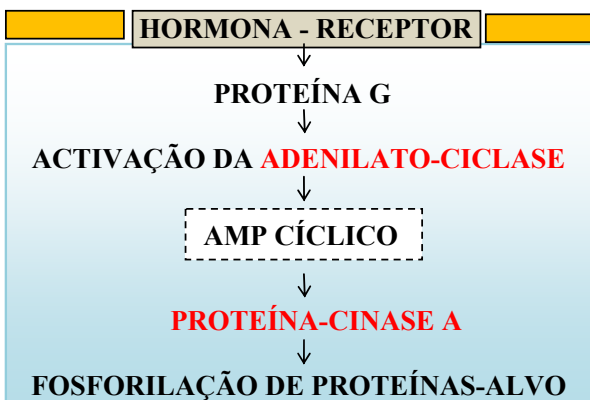
Diferenciação celular (ganho ou perda de função)

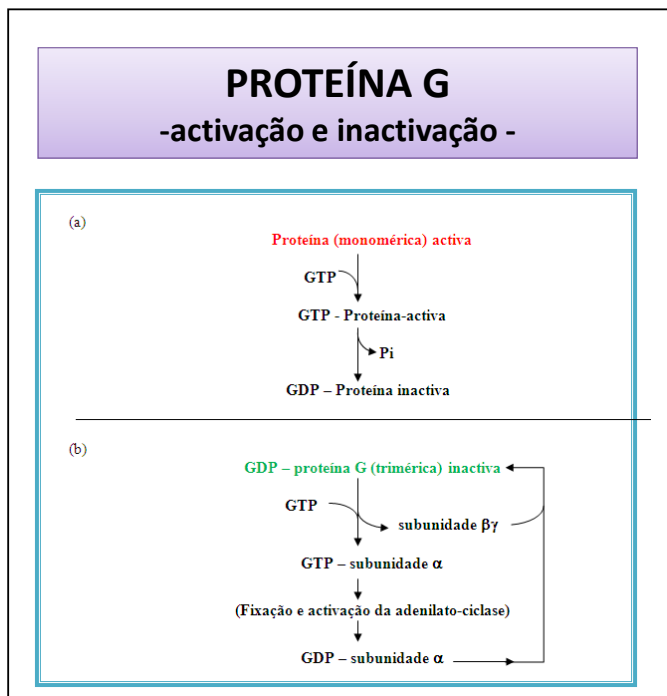
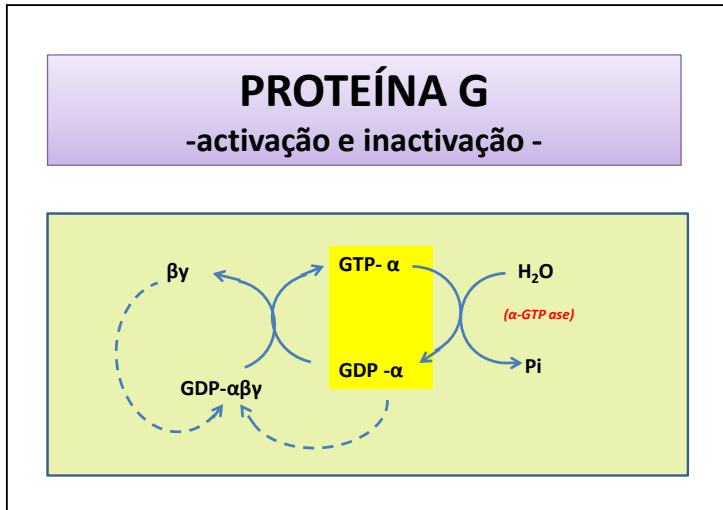
Sobrevivência ou morte celular

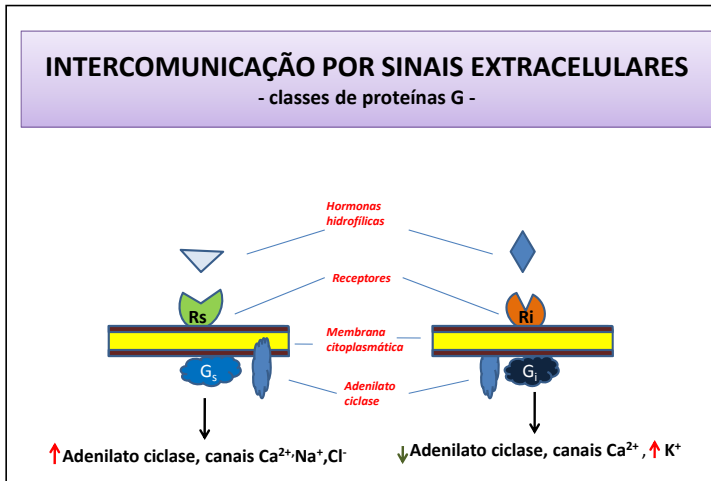
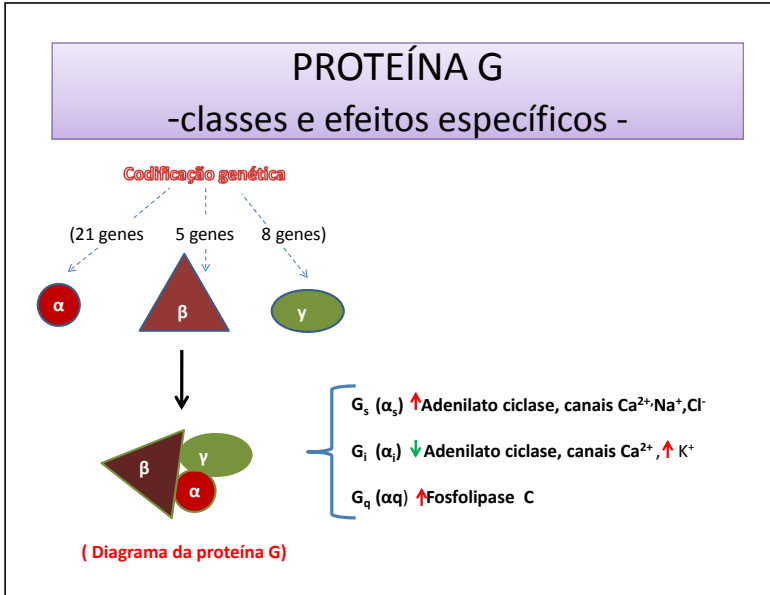
Especificidade (dependente do receptor e do tipo celular)

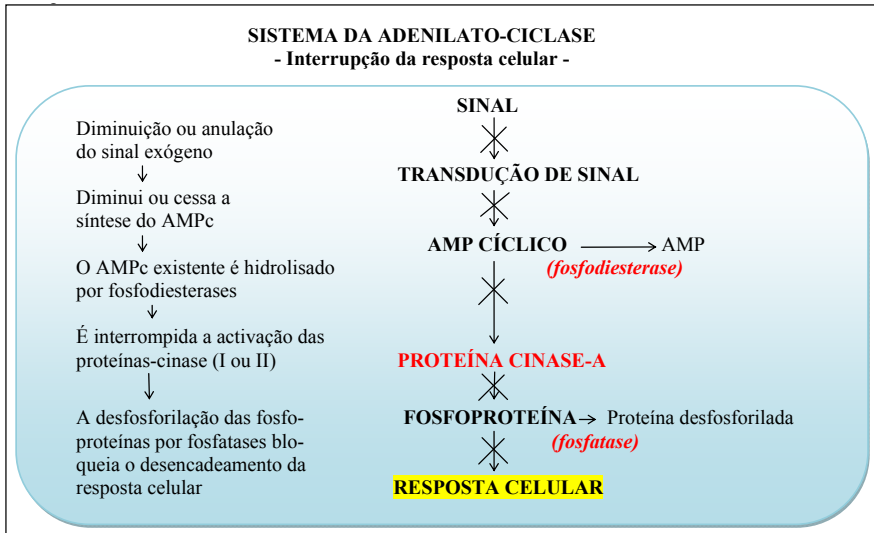
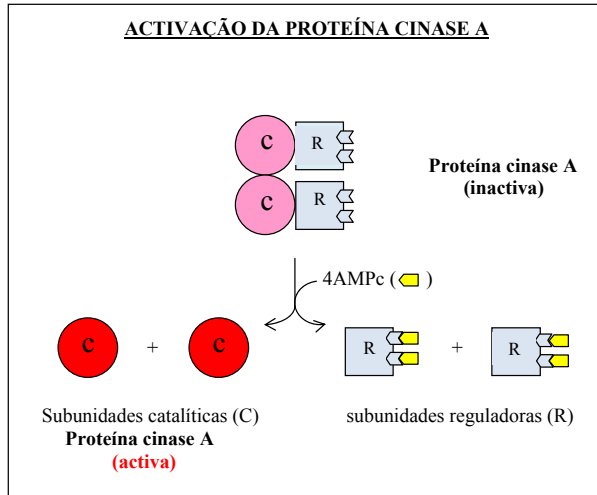
SISTEMA DE ADENILATO-CICLASE

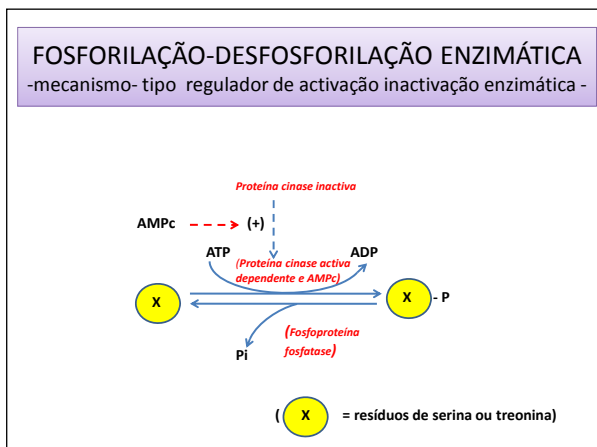
- Ativação com 2º mensageiro de acção hormonal -











TRANSDUÇÃO CELULAR DE SINAL

– Consequências da fosforilação /desfosforilação –

- (a)
- | | | | |
|---|---|---|---|
| Fosforilação proteica
<i>(cinases)</i> * | { | 1 – Activação enzimática
2 – Favorece a "ancoragem"
de proteínas-alvo | . Propagação da activação
. Organização do 2º mensageiro
intracelular |
|---|---|---|---|
- (b)
- | | | | |
|---|---|---|---|
| Desfosforilação proteica
<i>(fosfatases)</i> * | { | 1 – Desactivação enzimática
2 – Activação enzimática | Cessação da resposta celular
Propagação da activação |
|---|---|---|---|

* Tirosina ou serina-treonina

HORMONAS POLIPEPTÍDICAS OU DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS -mecanismos de indução da resposta celular (em geral) -

Mecanismos	Exemplo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indução da secreção de outras hormonas ou 	<p>(<u>corticotrofina</u>, que estimula a produção e secreção de cortisol pelo córtex supra-renal)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimulação do fluxo iónico ou 	<p>(<u>hormona antidiurética</u>, que aumenta a reabsorção da água nos tecidos distais do rim)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modulação da actividade enzimática associada com o receptor e/ou proteína de transdução 	<p>(<u>insulina</u>, que ao estimular a tirosina-cinase do receptor das células alvo, aumenta a captação de glicose)</p>

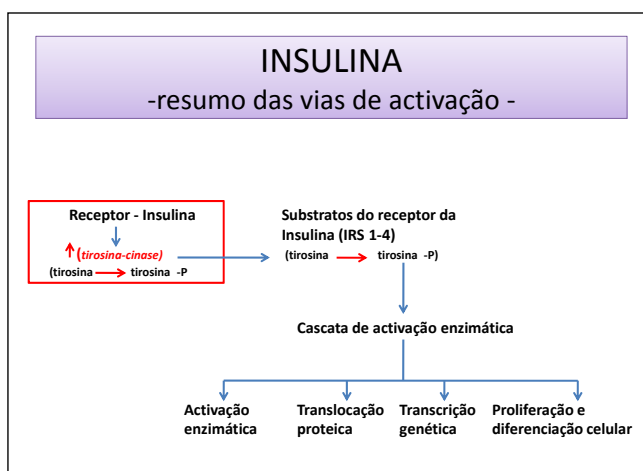
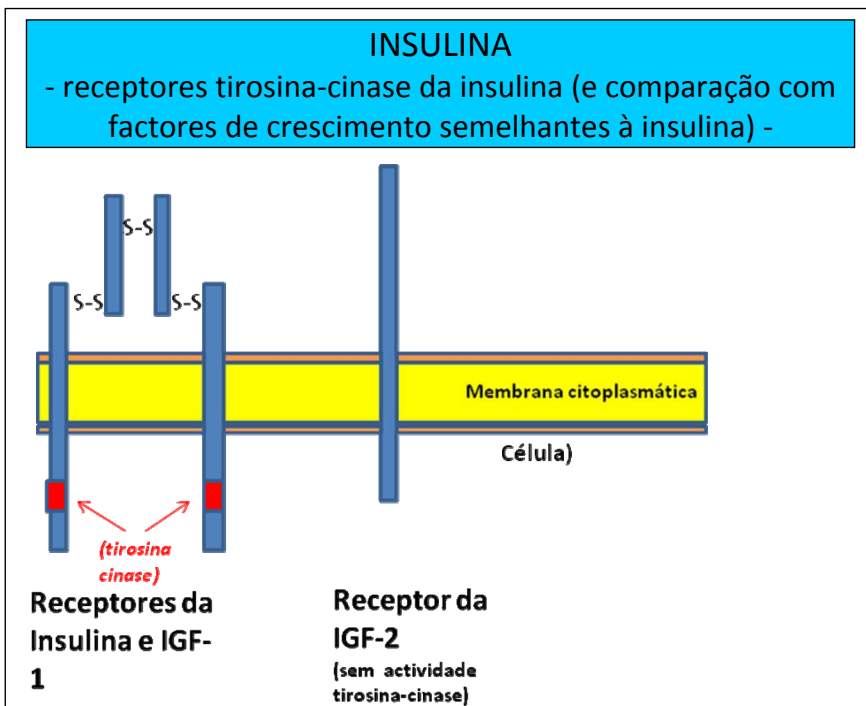
```

graph TD
    A[Receptor + ligando] --> B[Transdução de sinal na membrana]
    A --> C[Endocitose do complexo receptor-ligando]
    B --> D[2º Mensageiro]
    D --> E[Ação enzimática intracelular]
    C --> F[Activação de fosfatases (enzimática, estrutural?)]
    
```

SISTEMA DA GUANILATO-CICLASE - mecanismo e resposta celular -

```

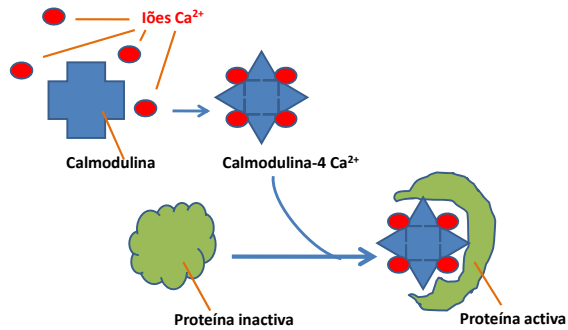
graph TD
    A[Atriopeptina] --> B[Receptor]
    B -- "(na membrana citoplasmática)" --> C[Activação da guanilato-ciclastase]
    D[Outras substância (NO, nitroglicerina)] -- "(no citosol)" --> C
    C --> E[Activação das proteínas cinase]
    E --> F["↑ Fosfoproteínas"]
    C --> G[Inibição da GMPc fosfodiesterase]
    F --> H["Principais efeitos"]
    G --> H
    H --> I["↑ Diurese (total e do Na+)"]
    H --> J["↓ Secreção da aldosterona"]
    H --> K["Vasodilatação"]
    
```



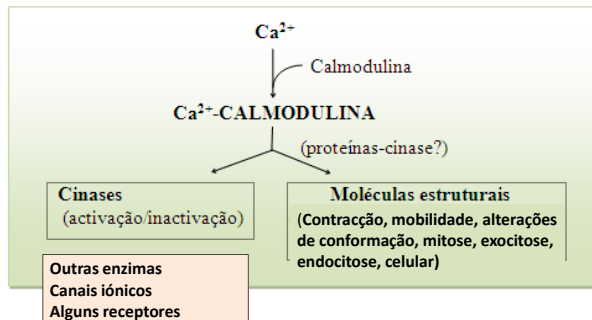
CÁLCIO (IONIZADO)
– Principais intervenções metabólicas –

- Transporte transmembranar
- Mediador intracelular de acção hormonal
- Actividade enzimática
- Excitabilidade neuromuscular
- Coagulação sanguínea
- Mecanismos de secreção celular
- Descarga de hormonas e neurotransmissores
- Mineralização óssea

CÁLCIO-CALMODULINA
- activação proteica -



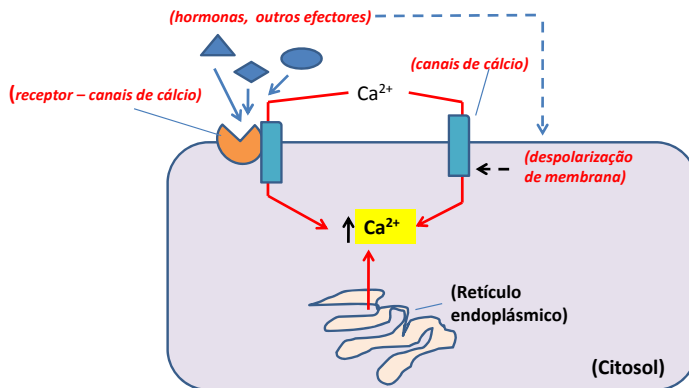
CÁLCIO
- mecanismo de acção intracelular -



METABOLISMO DO CÁLCIO
- Níveis de controlo do gradiente intra- e extracelular -

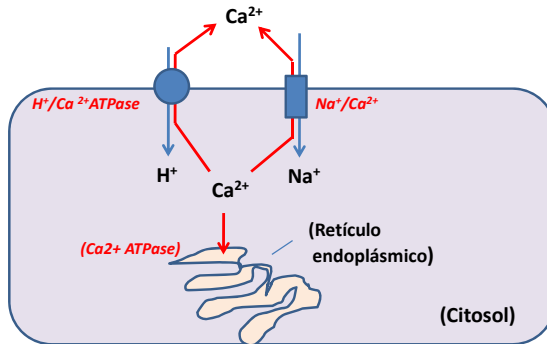
- Permeabilidade da membrana citoplásmica, hormono-dependente; (sistema $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$)
- Compartimento intracelular (mitocôndrias e retículo endoplásmico)
- Sistema ATPase $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$

METABOLISMO DO CÁLCIO
- controlo do influxo no citosol -

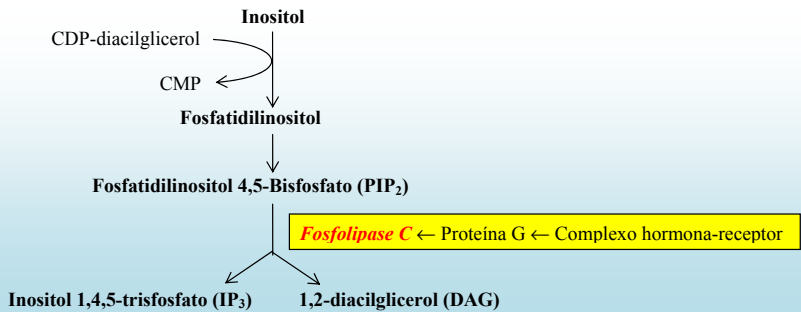


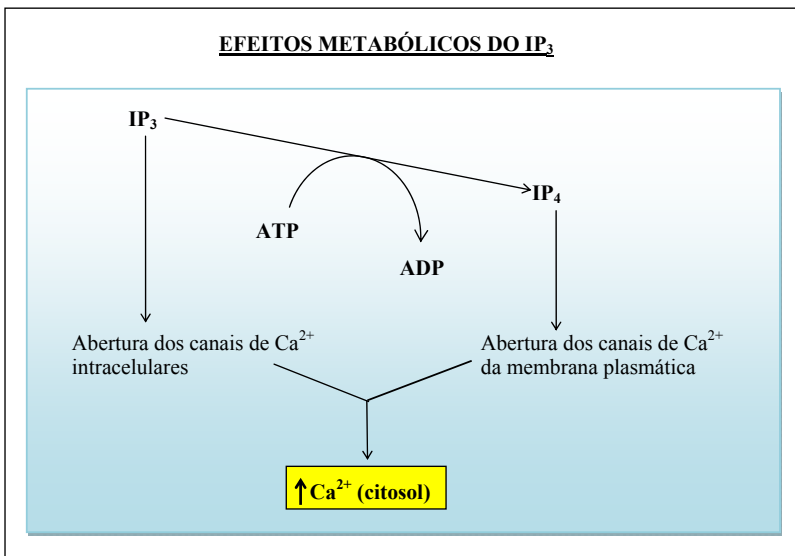
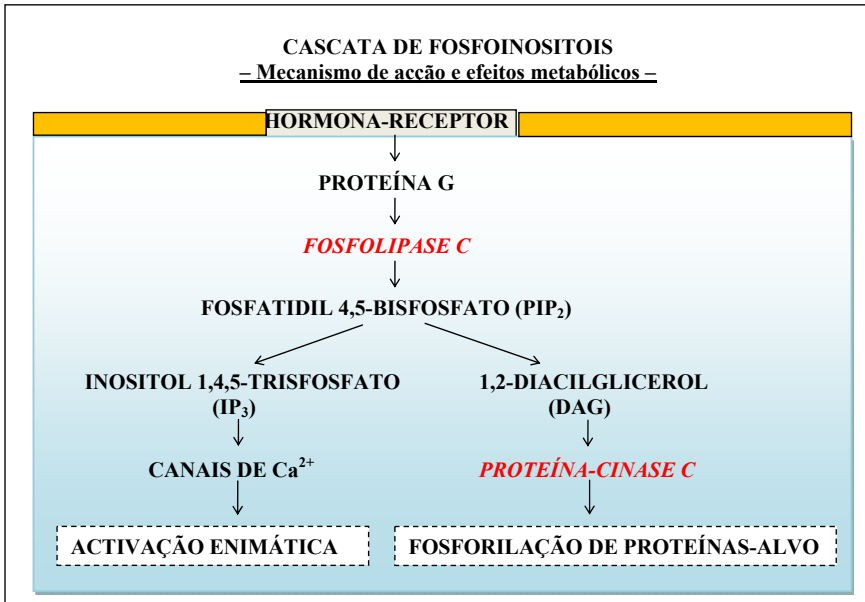
METABOLISMO DO CÁLCIO

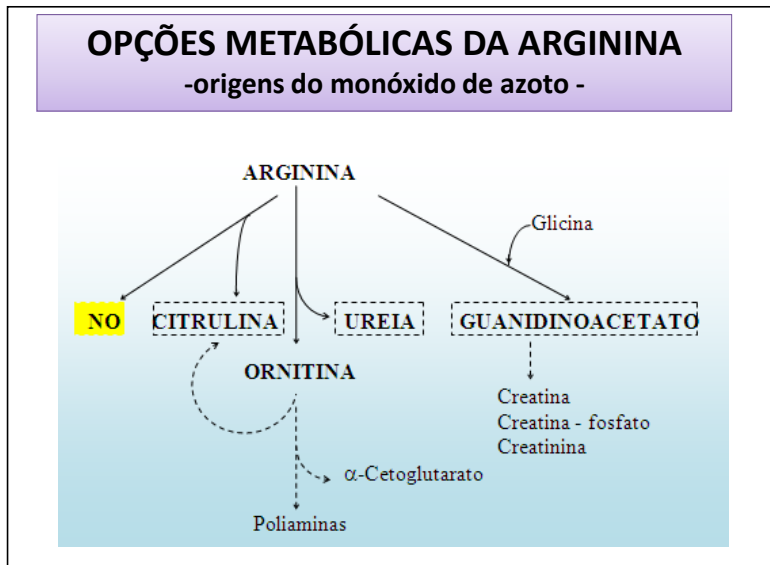
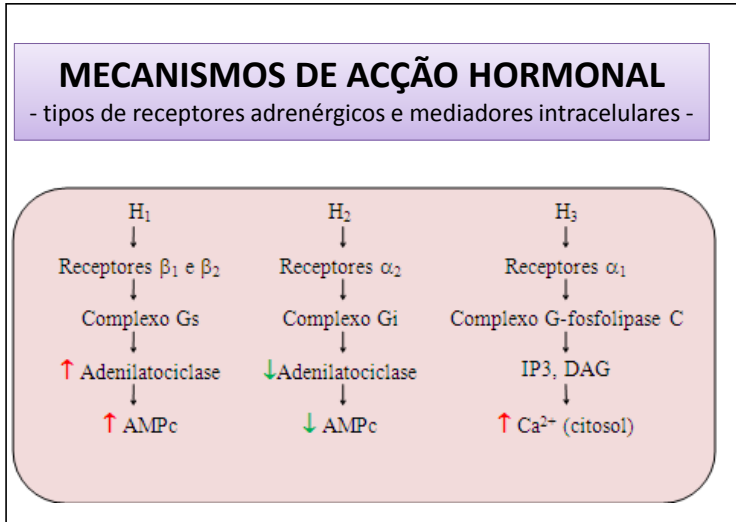
- controlo do efluxo do citosol -

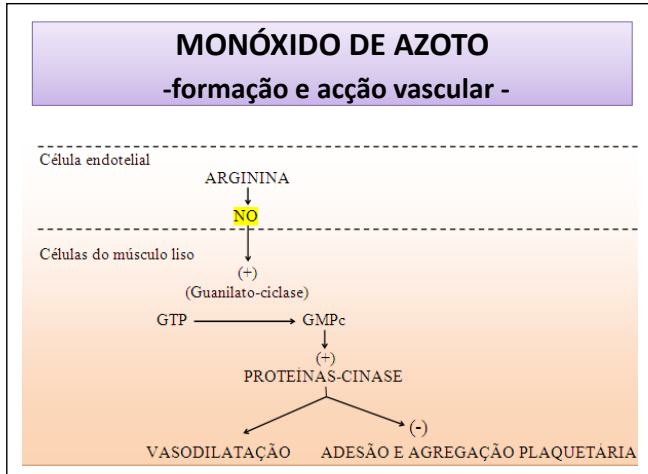


CASCATA DE FOSFOINOSITOIS

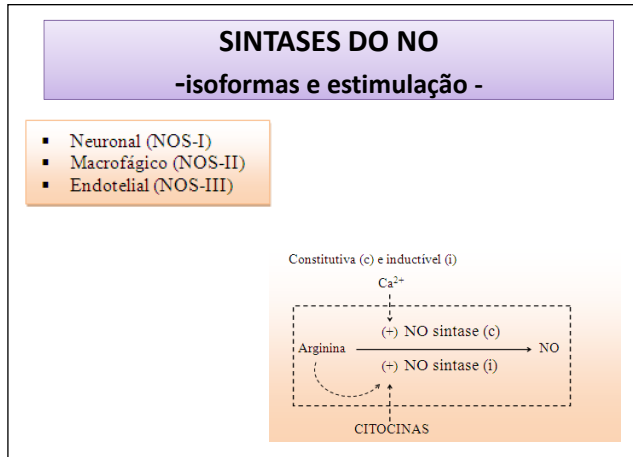






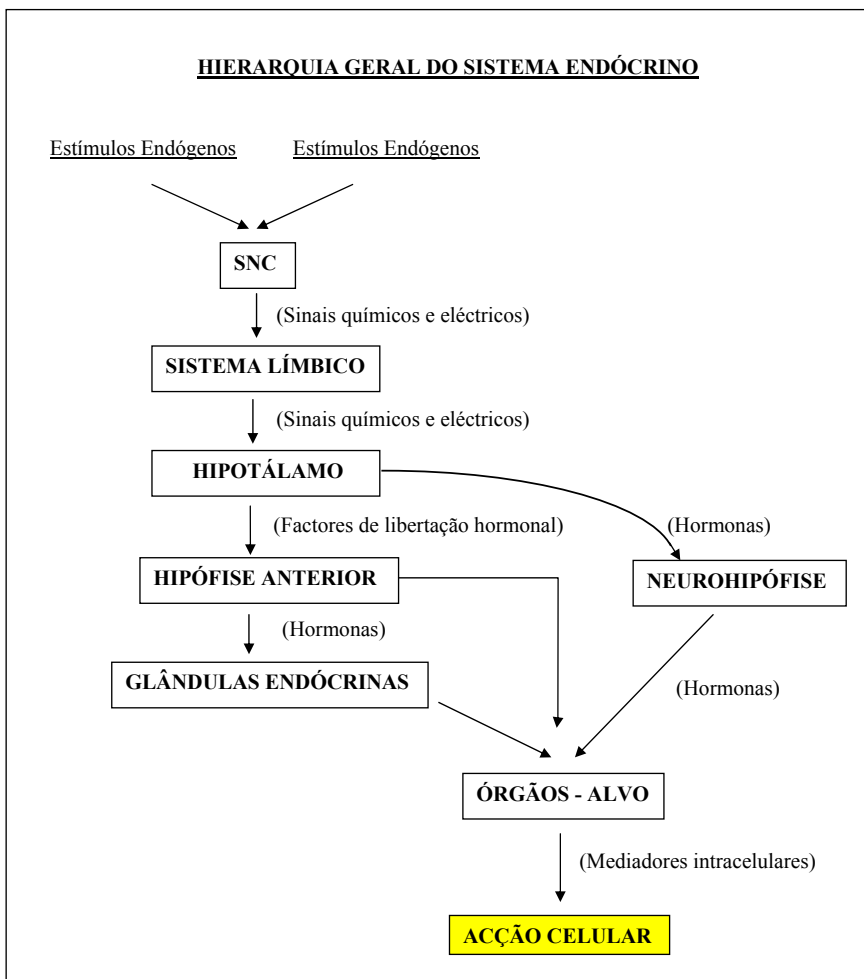


MONÓXIDO DE AZOTO (NO)	
– <u>Principais tipos de função celular</u> –	
<u>Local de acção</u>	<u>Efeito</u>
Endotélio – músculo liso vascular	Relaxamento vascular
Substância neuronal	Facilita a neurotransmissão
Sistema imunológico celular	Facilita as funções imunológicas
	Indução da apoptose/Agressão celular



NO-SINTASES		
Classes	Tempo de acção e produção	Efeito
<u>Constitutivo</u>	Curta duração em pequenas quantidades	Controlo do tónus vascular Controlo da agregação plaquetária Neuromodulação
<u>Inductível</u>	Prolongada (horas em dias) e maiores quantidades	<u>Inicial</u> : activação (p.ex.: função neurológica, secreção de hormonas, secreções celulares, reprodução) <u>Continuado</u> : hiper-estimulação da sintase do NO, com descontrolo funcional

10 – SISTEMA ENDÓCRINO



CARACTERIZAÇÃO E TIPOS DE HORMONAS**Natureza Química:****(a) Hidrossolúveis**

- Polipéptidos e proteínas
- Derivados de ácidos aminados

(b) Lipossolúveis

- Esteroides
- Eicosanoides

Raio de Acção:**(a) Autócrinas****(b) Parácrinas****(c) Endócrinas****HORMONAS****-Natureza Bioquímica -**

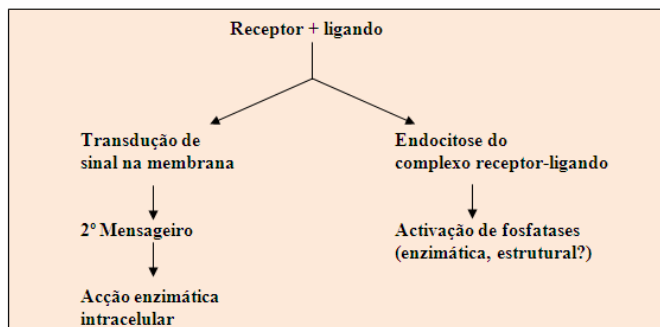
- Hormonas derivadas da tirosina
- Hormonas derivadas do colesterol
- Hormonas proteicas e glicoproteicas

CARACTERIZAÇÃO GERAL DAS HORMONAS ENDÓCRINAS

1. Moléculas orgânicas sintetizadas em células e glândulas especializadas
2. Segregadas directamente e transportadas (em geral) pelo sangue aos centros de acção, à distância.
3. Alteram a actividade de órgãos ou células-alvo, o que constitui, a par do sistema nervoso, um dos mecanismos de intercomunicação celular.
4. Quantidades muito pequenas produzem efeitos metabólicos muito evidentes, não sendo consumidas nas reacções.
5. O efeito hormonal requer a existência de receptores específicos nas células-alvo, sediados na face externa da membrana citoplásmica (para as hormonas peptídicas ou derivados dos aminoácidos) ou no citosol (para hormonas esteróides).
6. Não são específicas da espécie.
7. Em geral, a produção hormonal é coordenada por um centro hormonal dependente do sistema nervoso central, e regulada pelos efeitos metabólicos produzidos nas células-alvo.

HORMONAS POLIPEPTÍDICAS OU DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS -mecanismos de indução da resposta celular (em geral) -

Mecanismos	Exemplo
▪ Indução da secreção de outras hormonas ou	(<u>corticotrofina</u> , que estimula a produção e secreção de cortisol pelo córtex supra-renal)
▪ Estimulação do fluxo iónico ou	(<u>hormona antidiurética</u> , que aumenta a reabsorção da água nos tecidos distais do rim)
▪ Modulação da actividade enzimática associada com o receptor e/ou proteína de transdução	(<u>insulina</u> , que ao estimular a tirosina-cinase do receptor das células alvo, aumenta a captação de glicose)



CARACTERÍSTICAS E PRINCIPAIS TIPOS HORMONAIS				
	H. proteicas e glicoproteicas	H.tiroideias	Catecolaminas	Esteroides
Modo e tempo de armazenamento	Cerca de um dia	Semanas	Dias (na medula SR)	Horas
Mecanismo de secreção na célula formadora	Exocitose	Proteólise da tiroglobulina	Exocitose	Difusão
Formas de transporte no sangue	Em geral, na forma nativa	Fixação a proteínas	Na forma nativa	Fixação a proteínas
Vida média em circulação	Minutos	Dias	Segundos	Horas
Localização dos receptores nas células-alvo	Membrana plasmática	Núcleo	Membrana plasmática	Citosol ou núcleo
Mecanismos de acção	Por 2º. mensageiro no citosol ou proteínas-cinase associadas aos receptores	Por transcrição genética (e etapas subsequentes)	Por 2º. Mensageiro no citosol	Por transcrição genética (e etapas subsequentes)
Duração de acção	Minutos a horas	Dias	Segundos (no máximo)	Horas a dias
Inactivação	Hepática	Hepática	Neuronal e não-neuronal (hepática)	Hepática
Eliminação	Reutilização celular dos constituintes	Urina	Urina	Fezes e urina

OUTRAS GLÂNDULAS ENDÓCRINAS	
– <u>Principais Hormonas</u> –	
	<u>Características moleculares</u>
<i>Tiroideia</i>	
Tiroxina (T ₄)	} Derivados da tirosina
Triiodotironina (T ₃)	
<i>Paratiroideia</i>	
Paratormona (PTH)	Péptido
<i>Córtex supra-renal</i>	
Aldosterona	} Esteroides
Cortisol	
<i>Medula supra-renal</i>	
Epinefrina	} Derivados da tirosina (catecolaminas)
Nor-epinefrina	
Pâncreas (ilhéus de Langerhans)	
Insulina	} Proteínas
Glicagina	
Somatostatina	
Ovário	
Estrogénios	} Esteroides
Progesterona	
Testículo	
Testosterona	Esteroides
Gastrointestinais	
<u>Estômago</u>	
Gastrina	Péptido
<u>Duodeno e jejuno</u>	
Secretina	} Proteínas
Colecistocinina	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPAIS EM DOENÇAS ENDÓCRINAS

– Alteração de peso e/ou estatura –

- Alteração da pele e pêlos
- Alterações sensoriais e/ou físicas
- Efeitos de causa metabólica
- Alterações na reprodução e/ou sexuais

MECANISMOS DE ACCÃO HORMONAL

- Fixação a receptor intracelular e modulação do genoma
- Fixação a receptor da membrana plasmática e modulação através de segundo mensageiro intracelular
 - (a) AMP_c
 - (b) GMP_c
 - (c) Ca²⁺ e/ou fosfoinosítois
 - (d) Desconhecido

PRINCIPAIS ESTÍMULOS DE SECREÇÃO HORMONAL
- independentes da hipófise -**Hiperglicémia****Insulina****Hipoglicémia****Glicagina****Stress**
(agudo ou crónico)**Catecolaminas**

ADAPTAÇÃO HORMONAL AO STRESS

Catecolaminas

Glicocorticoides

Glicagina

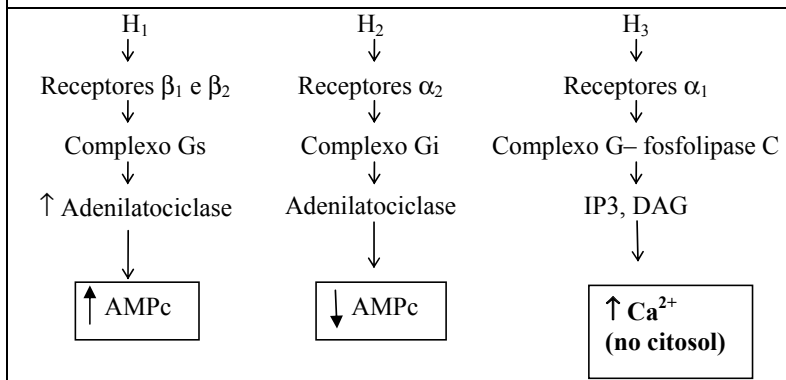
Somatotrofina

Vasopressina

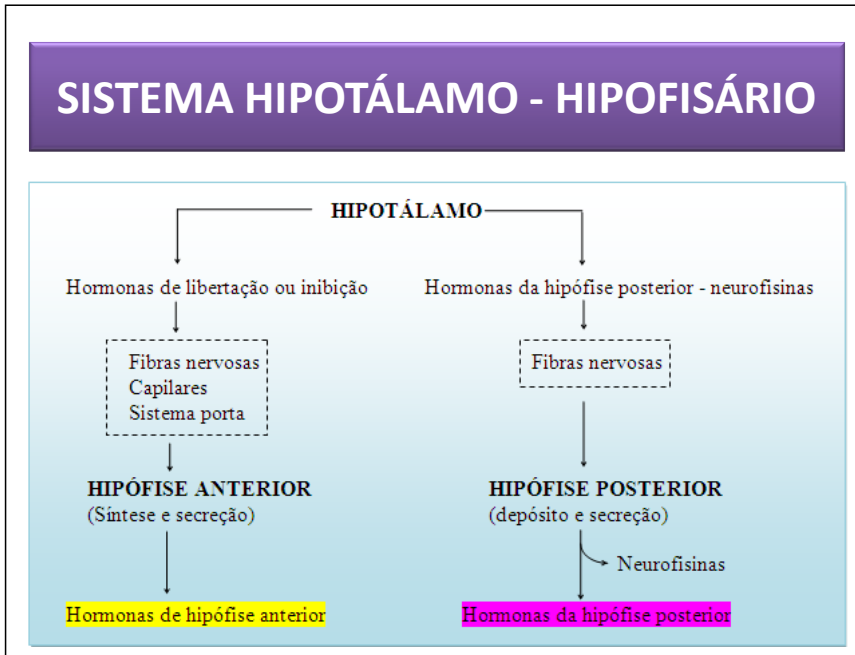
Angiotensina II

MECANISMOS DE ACÇÃO HORMONAL

– Tipos de receptores adrenérgicos e mediadores intracelulares –



HORMONAS	
- formas de transporte no plasma -	
Insulina	- Livre
Glicagina	- Livre
Catecolaminas	- Associação lábil com albumina
T3 e T4	- Associação com globulina (TBG) ou pré-albumina (TBPA)
Glicocorticoides	- Livre e associados a α -globulina (transcortina, CBG)
Mineralocorticoides	- Livre e em associação lábil com albumina
Paratormona	- Livre



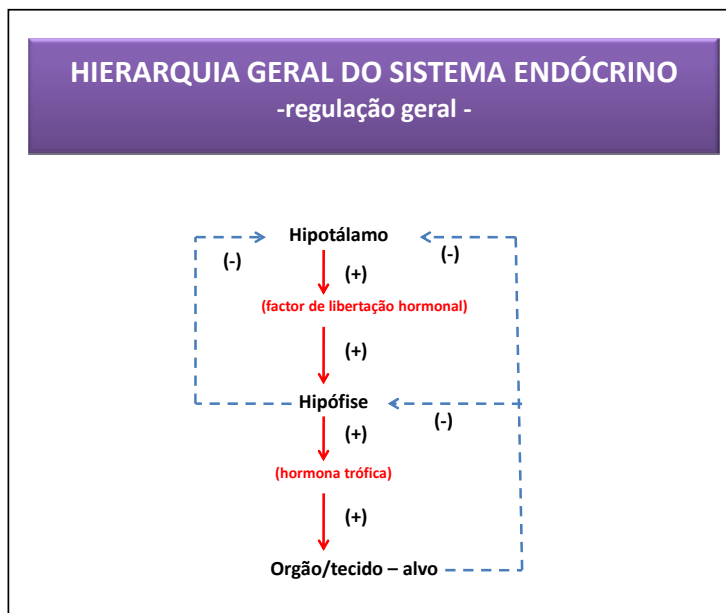
HIPOTÁLAMO/EMINÊNCIA MÉDIA – Principais Hormonas –	
<i>Características moleculares</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormona libertadora da tirotrófina (TRH) ▪ Hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH) ▪ Hormona libertadora da corticotrofina (CRH) ▪ Hormona libertadora da somatotrofina (GHRH) ▪ Somatostatina (SMS) ▪ Factor inibidor da prolactina (PIF) 	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">}</div> <div> <p>Péptidos</p> <p>Amina biogénica (dopamina)</p> </div> </div>

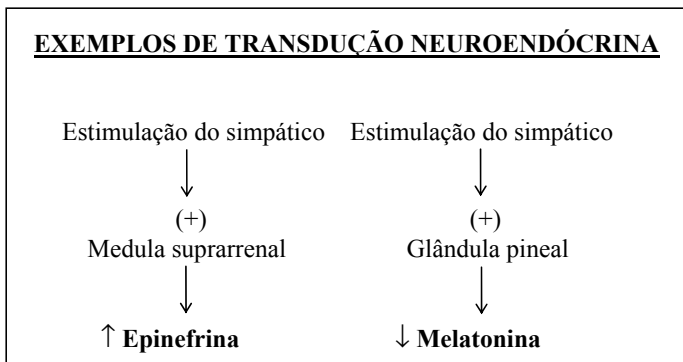
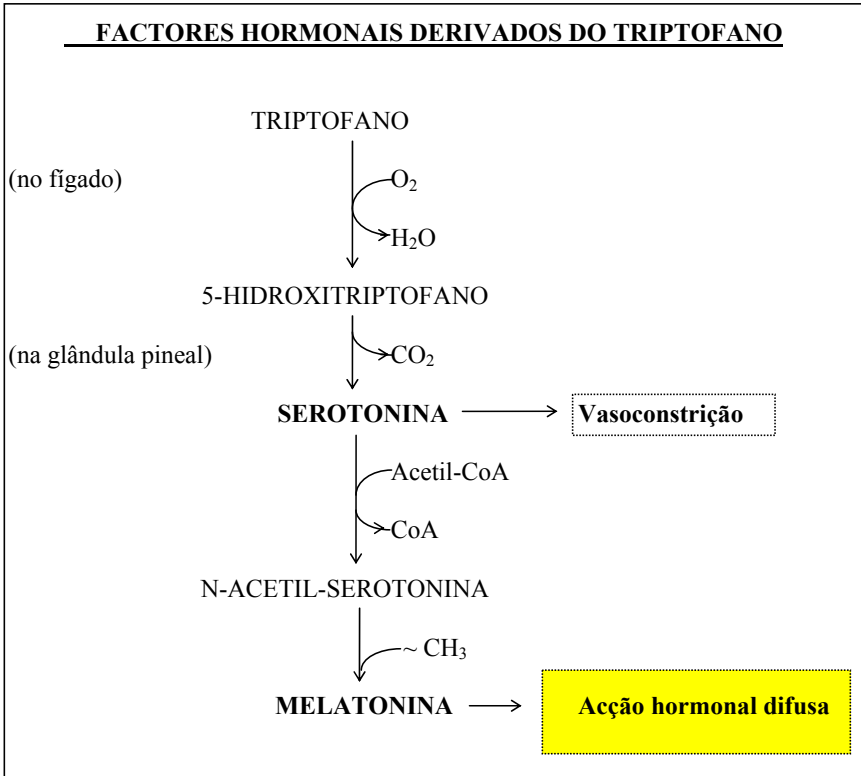
HIPOTÁLAMO – Principais efectores das células neuroendócrinas –
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetilcolina ▪ Serotonina ▪ Dopamina ▪ Epinefrina ▪ Nor-epinefrina ▪ Péptidos opióides ▪ Substância P ▪ Bombesina

HIPOTÁLAMO – Centro de controlo da saciedade –		
Controlo	<u>Activação</u>	<u>Inibição</u>
Estímulos Centrais	Norepinefrina (α) Neuropéptido (NPY)	Norepinefrina (β) CRF
Estímulos Periféricos	Hipoglicémia	Leptina
Modulação		
Estímulos Emocionais	+	+
Estímulos Cognitivos	+	+

HORMONAS HIPOTALÂMICAS				
– Características e mecanismos de acção –				
Factor hormonal	Estrutura	Principal 2.º Mensageiro	Efeito principal (na hipófise anterior)	
Hormona libertadora da tirotrófina (TRH)	3 aa.	AMPc, IP ₃ , DAG	Estimula a libertação hipofisária de TSH e PRL (também a FSH, em menor grau)	
Hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH)	10 aa.	AMPc, IP ₃ , DAG	Estimula a libertação hipofisária de LH e FSH	
Hormona inibidora das gonadotrofinas (GnRIH)	?	?	Inibe a libertação hipofisária de LH e FSH	
Hormona libertadora da corticotrofina (CRH)	41 aa.	AMPc	Estimula a libertação de ACTH	
Hormona libertadora da somatotrofina (GHRH)	44 aa	AMPc	Estimula a libertação de GH	
Somatostatina (hormona inibidora da libertação da somatotrofina; SMS)	14 aa.	?	Inibe a libertação de GH. Também inibe a libertação de gastrina, VIP, glicagina, insulina, TSH, PRL	
Factor inibidor da prolactina (dopamina)	Monoamina	?	Inibe a libertação de PRC	

ht: Essential Endocrinology. Charles G.D.Brook, Nicholas J. Marshall (ed), Blackwell Science, Oxford 1996

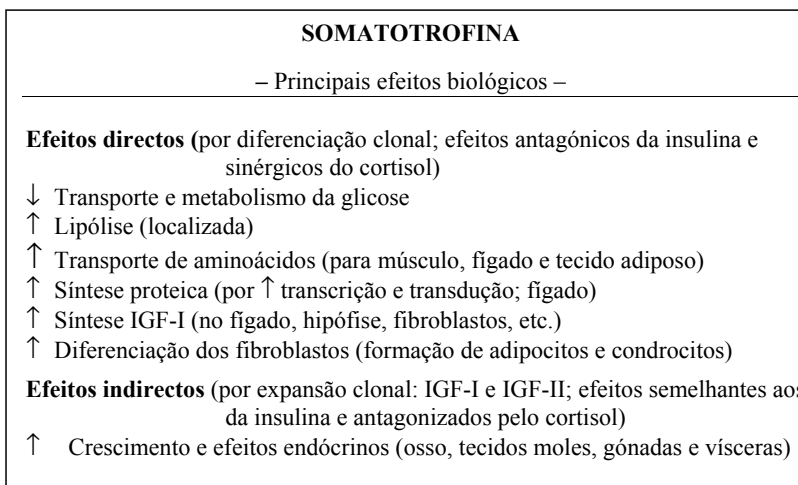
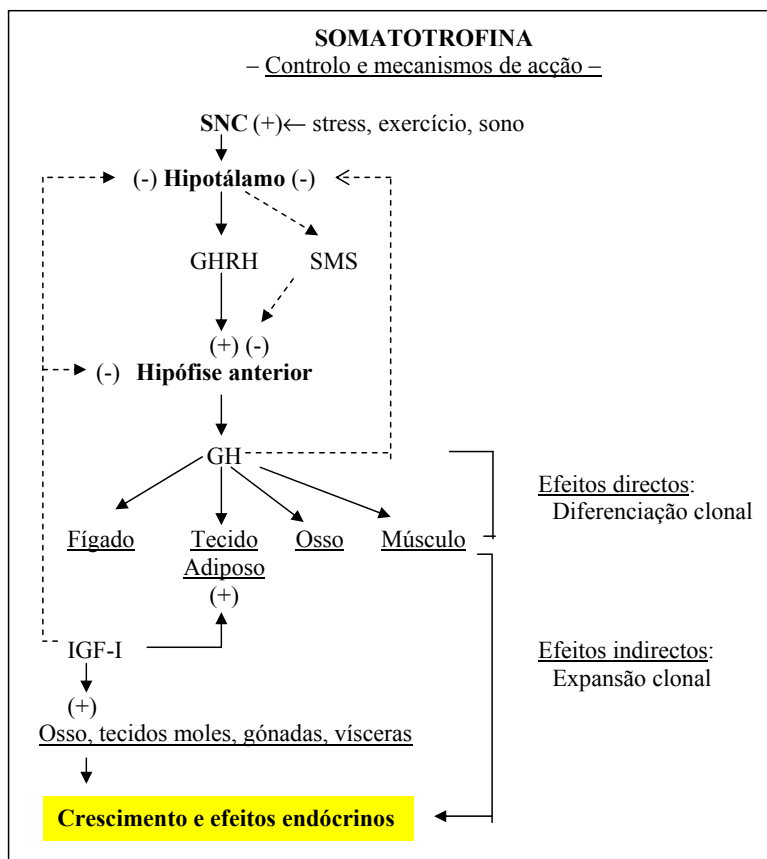




HIPÓFISE	
– Principais Hormonas –	
	<u>Características moleculares</u>
Hipófise anterior	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tirotrófina (hormona estimuladora da tiroideia) (TSH) ▪ Hormona luteínica (LH) ▪ Hormona estimuladora do folículo (FSH) ▪ Somatotrofina (hormona de crescimento, GH) ▪ Adrenocorticotrofina (ACTH) ▪ Prolactina (PRL) 	} Glicoproteínas (duas subunidades, α e β) } Proteínas
Hipófise posterior	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vasopressina (hormona antidiurética) ▪ Oxitocina 	} Péptidos

HORMONAS DA HIPÓFISE ANTERIOR		
– Principais tipos e ações periféricas –		
Tipo	Orgão-alvo	Ação periférica
Hormona de crescimento (somatotrofina; GH)	Fígado, outros	↑ Síntese hepática da somatomedina C (ou IGF-1), estimulando o crescimento. ↑ Síntese proteica (no músculo) ↑ Lipólise (no tecido adiposo) ↓ Utilização periférica da glicose ↑ Gliconeogénese (hepática)
Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)	Córtex suprarrenal	Síntese e secreção de glicocorticoides
Tirotrófina (TSH)	Tiroideia	↑ Síntese e secreção das hormonas tiroideias
Prolactina	Glândula mamária	Lactação (inicia e mantém)
Folículo-estimulina (FSH)	Ovários Testículos	↑ Síntese dos estrogénios e da ovulogénese ↑ Espermatogénese (células Sertoli)
Luteotrofina (LH)	Ovário Testículos	Estimula a ovulação e formação de corpo lúteo ↑ Síntese da progesterona ↑ Síntese da testosterona (nas células Leydig)

HORMONAS DA HIPÓFISE		
– Características e mecanismos de acção –		
Hormonas	Estrutura	Principal 2º.mensageiro
Hipófise anterior	<u>Glicoproteínas, 2 cadeias</u>	
TSH	204 aa	AMPc
LH	204 aa	AMPc
FSH	204 aa	AMPc
	<u>Proteínas, 1 cadeia</u>	
ACTH	39 aa	AMPc
GH	191 aa	JAK-2
PRL	199 aa	?
Hipófise posterior		
Vasopressina	9 aa	Fosfoinositois
Oxitocina	9 aa	AMPc
<u>Legenda:</u> aa– aminoácidos; JAK-2 – Janus tirosina-cinase		



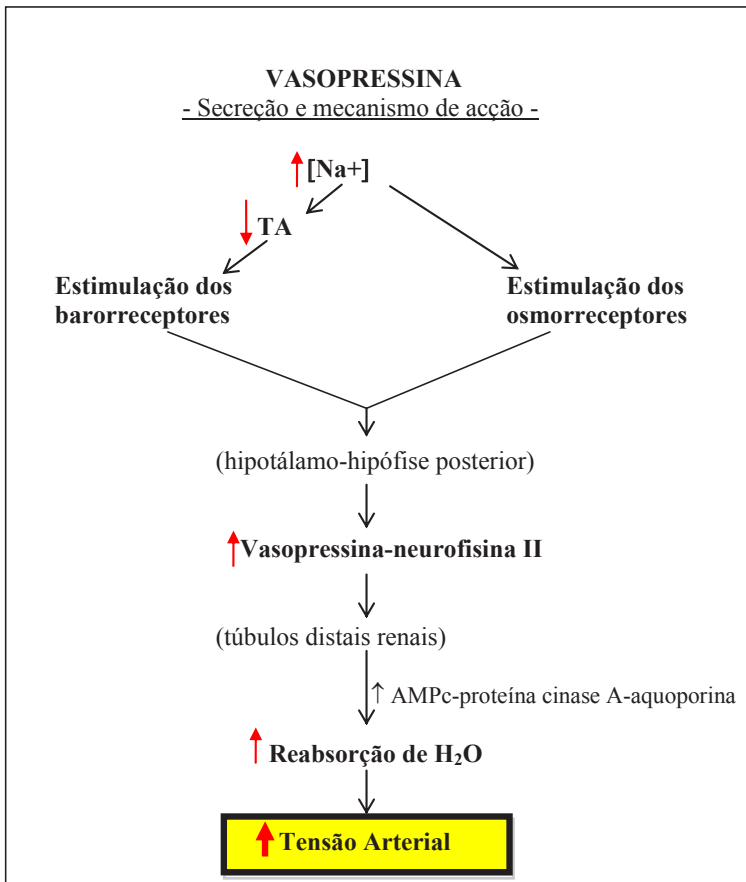
VASOPRESSINA
- Modulação da secreção -

Estimulação

- Hiperosmolaridade extracelular
- Hipovolemia acentuada
(através de receptores de volume e da angiotensina II)
- Agressão, dor, exercício, drogas

Inibição

- Hipo-osmolaridade
- Hipervolemia
- Álcool



VASOPRESSINA

– Principais estímulos da secreção –

- (↑) Pressão osmótica → osmorreceptores
- (↓) Volêmia → barorreceptores (seio carotídeo, aorta, átrio esquerdo)
- (↓) PaO₂ e (↑) PaCO₂
- Hormonas: (↑) angiotensina II, (↑) esteroides sexuais femininos, (↑) cortisol
- Substâncias químicas e acção farmacológica: (↑) acetilcolina, (↑) nicotina, (↑) morfina
- (↑) Temperatura ambiente
- Estímulos emocionais
- Stress físico, dor, trauma cirúrgico, náuseas, vômitos

HIPERPRODUÇÃO PATOLÓGICA DA VASOPRESSINA

– Principais mecanismos e consequências –

MECANISMO

Hiperprodução de vasopressina



Retenção hídrica



Hipo-osmolaridade sérica



Hiponatremia



Hiperosmolaridade urinária

SINTOMATOLOGIA

Cefaleias

Apatia

Náuseas e vômitos

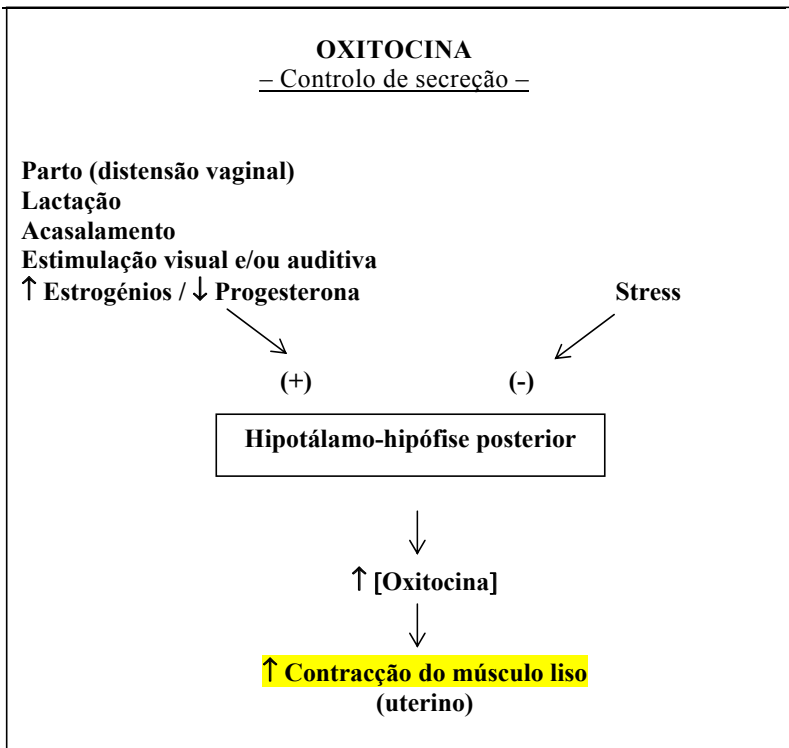
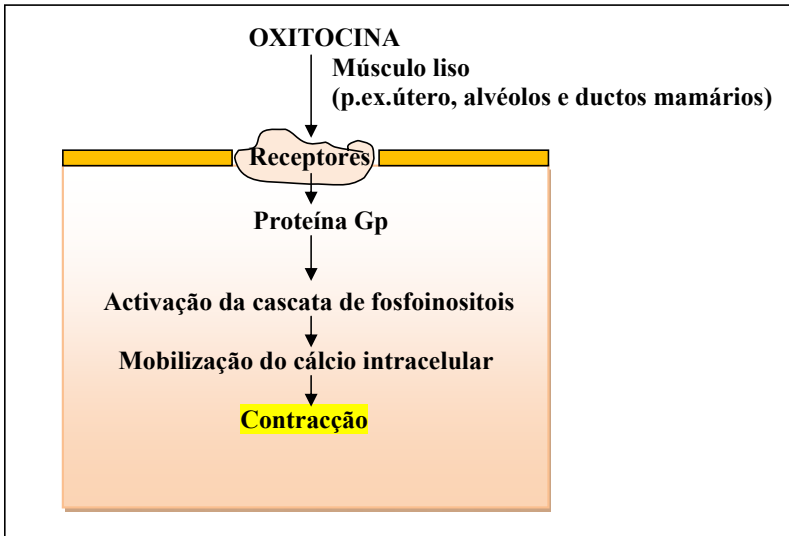
Sinais de disfunção neurológica

Alterações de consciência

Coma

Convulsões

Morte



HIPÓFISE POSTERIOR

– Anomalias de secreção –

OXITOCINA – não há síndromas reconhecidas

VASOPRESSINA

Hipersecreção ou Produção Inadequada (coexistente com hipo-osmolaridade)

- Patologia cerebral (p.ex: trauma, infecção)
- Doença infecciosa (p.ex: pneumonia)
- Doenças neoplásicas
- Terapêutica (citotóxica, analgésica, narcótica)

Hiposecreção

- Diabetes insípida (> 20L urina/dia)
- Anomalias psicológicas (polidipsia psicogénica)

HORMONAS HIPOFISÁRIAS

– Anomalias de produção –

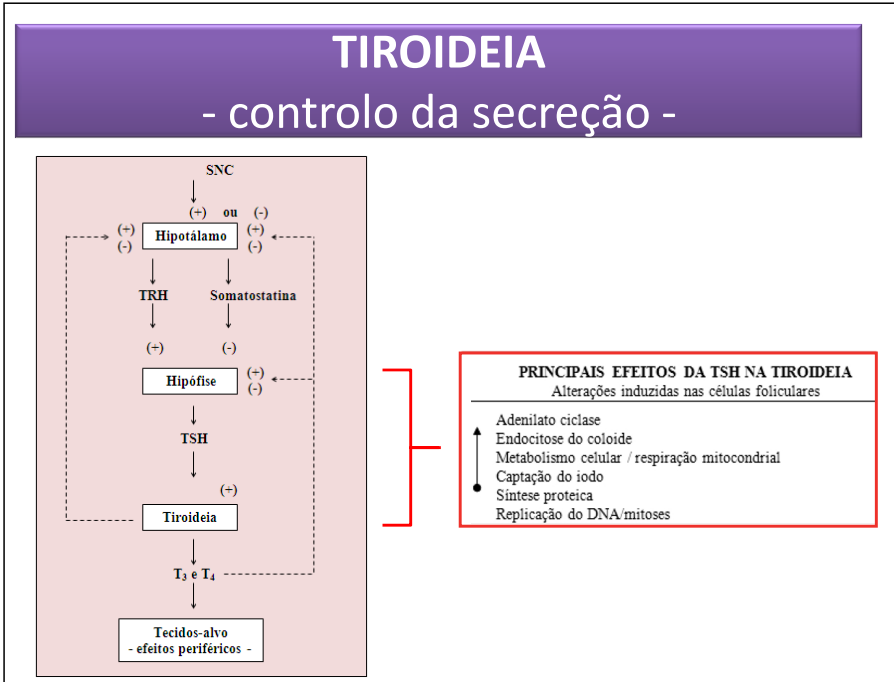
Causas comuns de Hiperpituitarismo

Adenoma

- Primário
(p.ex: gigantismo e acromegalia – ↑ GH)
- Secundário – diminuição da supressão das hormonas tróficas hipotalâmicas
(p. ex: d. Cushing ↑ CRH e ↑ ACTH)

Causas comuns de Hipopituitarismo

- Anomalias incidentes na secreção das hormonas hipotalâmicas
- Desconexão do eixo hipotálamo – hipofisário
(p. ex: tumor, traumatismo, infecção)
- Aplasia ou hipoplasia da hipófise
- Destruição da hipófise
(p. ex: tumor, cirurgia, enfarte)
- Irradiação



PRINCIPAIS EFEITOS DA TSH NA TIROIDEIA
– Alterações induzidas nas células foliculares –

- Adenilato ciclase
- Endocitose do coloide
- Metabolismo celular / respiração mitocondrial
- Captação do iodo
- Síntese proteica
- Replicação do DNA /mitoses

TIROGLOBULINA**– Características principais –**

Glicoproteína iodada (glicídios = 8-10%; iodeto = 0,2%)

PM – 660.000

Estrutura dimérica

Composição relativa:

- Precusores hormonais (70%);
 Monoidotirosina (MIT)
 Diiodotirosina (DIT)
- Hormonais
 Triiodotironina (T₃)
 Tetraiodotironina (T₄)

HORMONAS TIROIDEIAS**– Transporte no plasma –**

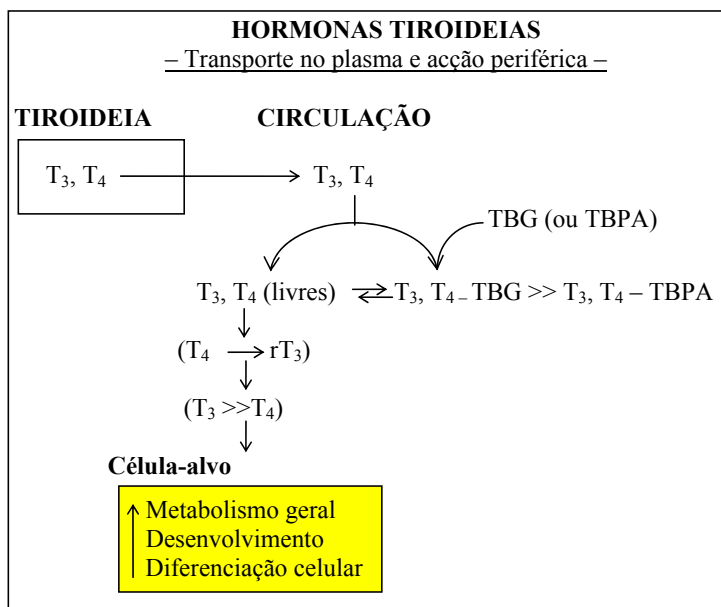
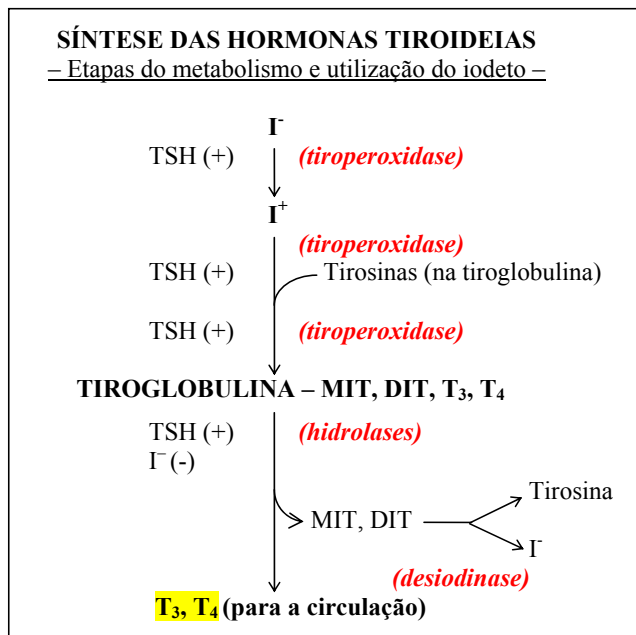
a) **Formas livres** (T₃ e T₄)

b) **Combinadas a proteínas de fixação plasmática**

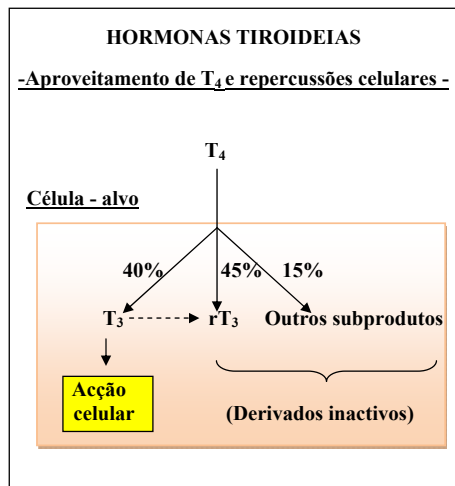
- Globulina de fixação da tiroxina (TBG)
- Pré-albumina de fixação da tiroxina (TBPA)

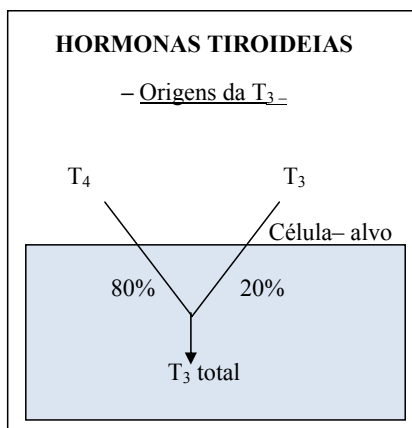
HORMONAS TIROIDEIAS – Metabolismo do Iodo –		
	<u>Estímulo</u> <u>Hormonal</u>	<u>Inibidor (ex.)</u>
<p>1. Concentração do iodeto (I⁻) . Transporte activo (ATPase, Na⁺, K⁺ dependente)</p> <p>. Difusão</p>	TSH	. Def. enz. Congénita . Perclorato (ClO ₄ ⁻) . Tiocianato
<p>2. Oxidação do iodeto (I⁻ → I₂) . Oxidação (tiroperoxidase NADPH dependente)</p>	TSH	. Tioureia (NH ₂ -CS-NH ₂) e derivados
<p>3. Iodação da tirosina (organificação) . Oxidação (tiroperoxidase NADPH dependente)</p>	TSH	. Def. enz. congénita
<p>4. Conjugação de iodotirosinas . Oxidação (tiroperoxidase NADPH dependente) . Tioureia e derivados</p>	TSH	. Def. enz. congénita
<p>5. Hidrólise da tiroglobulina . Proteases</p>	TSH	. KI
<p>6. Desiodinação das iodotirosinas . Hidrólise (desionidase NADPH dependente)</p>	?	. Def. enz. congénita
<p>7. Desiodinação extratiroideia da T₄ em T₃ . Desiodinase</p>	?	. Propanolol . Propiltiouracilo
<p>8. Desiodinação total (inactivação hepática e renal) . Desiodinase . Desaminase . Descarboxilase</p>		

Legenda: Def. enz.-deficiência enzimática



HORMONAS TIROIDEIAS EM CIRCULAÇÃO	
Causas e conseqüências da variação de concentração das proteínas de transporte	
Causas	Conseqüências
<p>1a. Diminuição da concentração sérica das proteínas transportadoras Por ex.: – Jejum – Estados patológicos (doença hepática, renal, etc)</p> <p>1b. Competição de drogas para as proteínas transportadoras de iotironinas: Por ex.: – Hidantoína (anti-epilépticos) – Salicilato, Diclofenac (analgésicos e anti-inflamatórios)</p> <p>2. Aumento da concentração sérica de proteínas transportadoras por estimulação da síntese hepática Por ex.: – ação de esteroides (na gravidez, anticoncepcionais orais)</p>	<p>Aumenta a proporção de hormona livre em circulação</p> <p>↓</p> <p>Diminui a estimulação hipotálamo-hipofisária</p> <p>↓</p> <p>Diminui a proporção de hormona livre em circulação</p> <p>↓</p> <p>Aumenta a estimulação da tiroideia por factores hipotálamo-hipofisários</p>





CATECOLAMINAS

Tipos:

Dopamina
Norepinefrina
Epinefrina

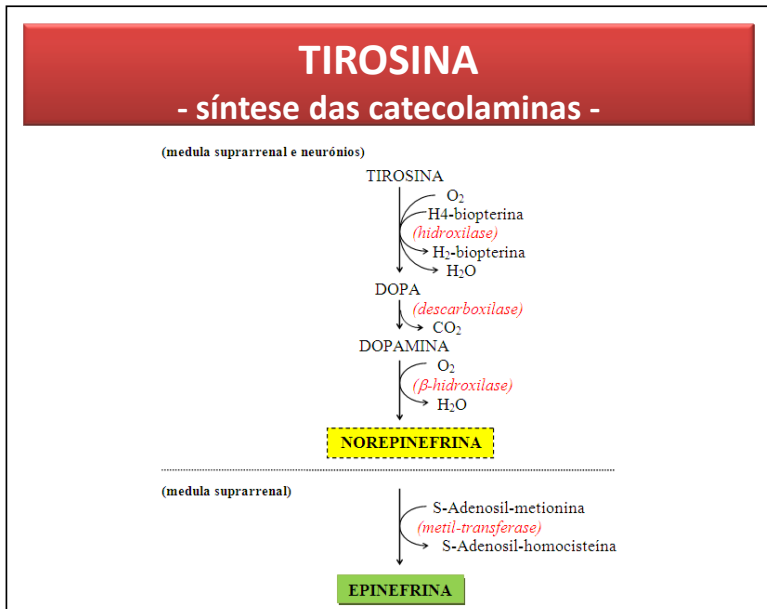
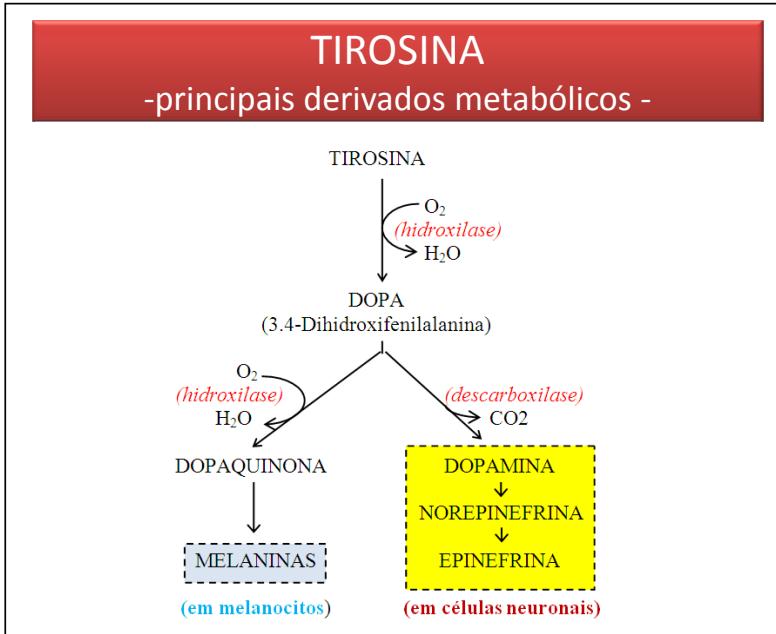
Síntese e localização predominante:

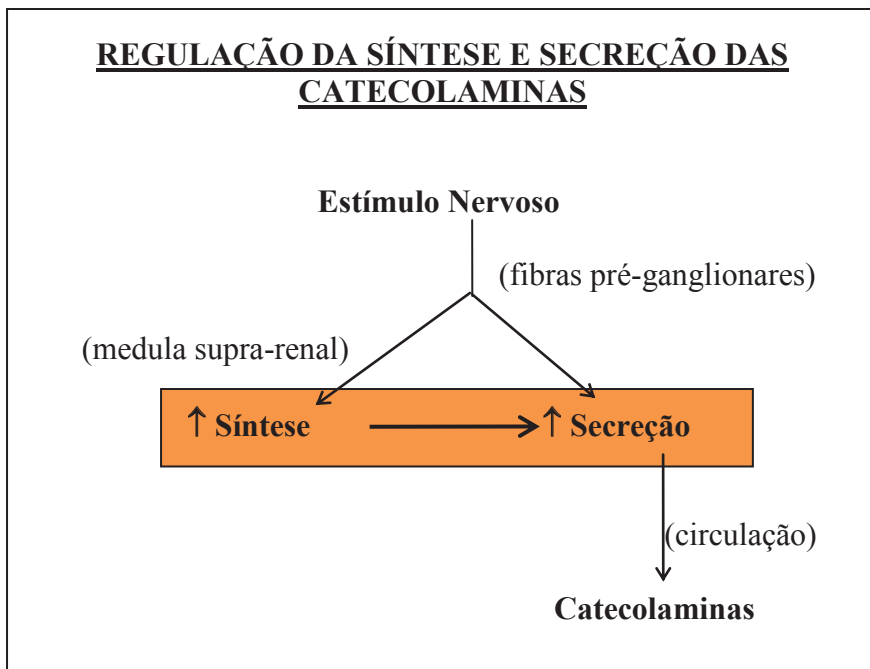
Norepinefrina – 80% nos órgãos enervados pelo SN simpático, e extremidades nervosas

Epinefrina – 80% na medula suprarrenal

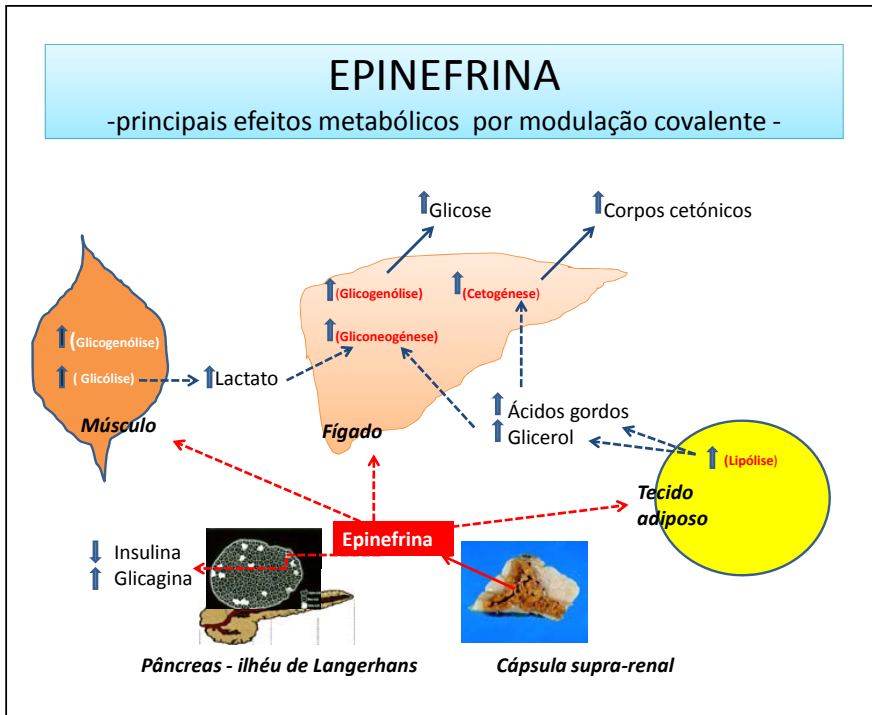
Principais localizações das células cromafins:

- Medula suprarrenal
- Coração
- Fígado
- Rim
- Gónadas
- Neurónios adrenérgicos pós-ganglionares do simpático
- Sistema nervoso central





EPINEFRINA	
-principais efeitos metabólicos por modulação covalente -	
Tecido/enzima alvo	Resposta metabólica
<u>Hepatocitos e Miocitos</u>	
↗ Glicogénio fosforilase	↗ Glicogenólise
↘ Glicogénio sintase	↘ Glicogénese
<u>Hepatocitos ou Miocitos</u>	
Fosfofrutocinase 2	
↗ (Miocitos)	↗ Glicólise
↘ (Hepatocitos)	
<u>Hepatocitos</u>	
↗ Glicose 6-fosfatase	
↗ Frutose 1,6 bisfosfatase	↗ Gliconeogénese
↗ Piruvato carboxilase	↗ Cetogénese
↗ Fosfoenolpiruvato carboxicinase	
↘ Acetil-CoA carboxilase	
<u>Adipocitos</u>	
↗ Triacilglicerol lipase	↗ Lipólise
<u>Ilhéus de Langerhans</u>	
	↘ Secreção da insulina
	↗ Secreção da glicagina



EPINEFRINA

-adaptação a uma reacção física intensa -

Efeitos metabólicos	Efeitos fisiológicos
1-Maior disponibilidade em glicose para oxidação extra-hepática	1-Aumento da frequência cardíaca
2-Maior disponibilidade em ácidos gordos para oxidação hepática e extra-hepática	2-Aumento da pressão arterial
3~-Maior disponibilidade de corpos cetónicos para oxidação extra – hepática	3--Bronco-dilatação
4-Maior disponibilidade em ATP muscular	
5-Reforço da acção metabólica da epinefrina	

CLASSES DE HORMONAS ESTEROIDES

– Origens –

- Hormonas de córtex suprarrenal
- Hormonas sexuais e progestagénicas
- Calcitriol

CLASSES DE HORMONAS ESTEROIDES

– Número de carbonos –

Hormonas esteroides

C27: Calcitriol

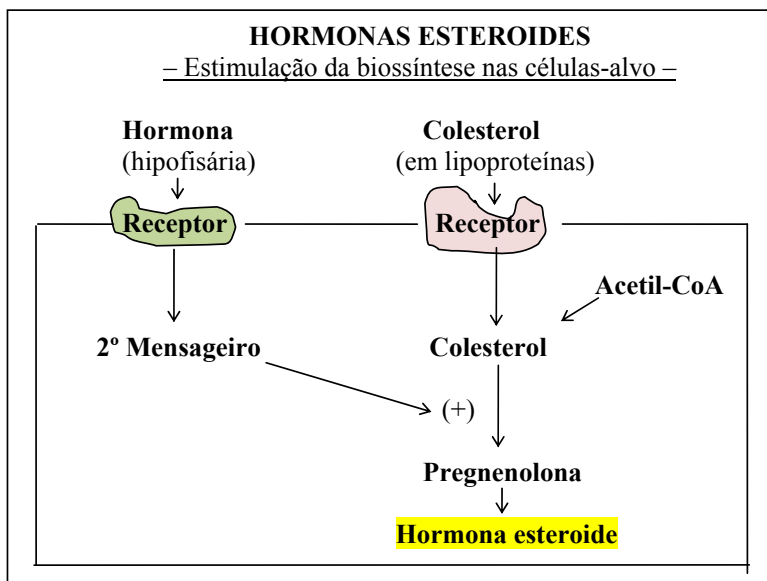
C21: Progesterona, cortisol, aldosterona

C19: Desidroepiandrosterona e testosterona

C18: 17 β -estradiol

HORMONAS ESTEROIDES

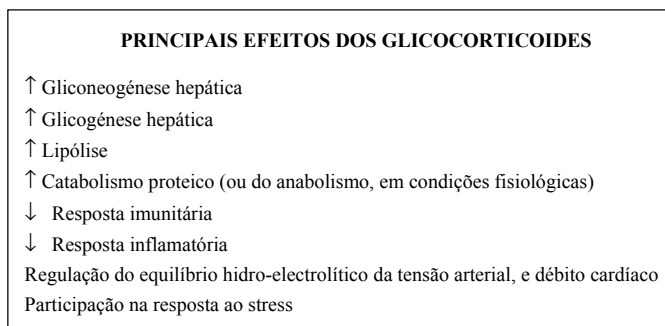
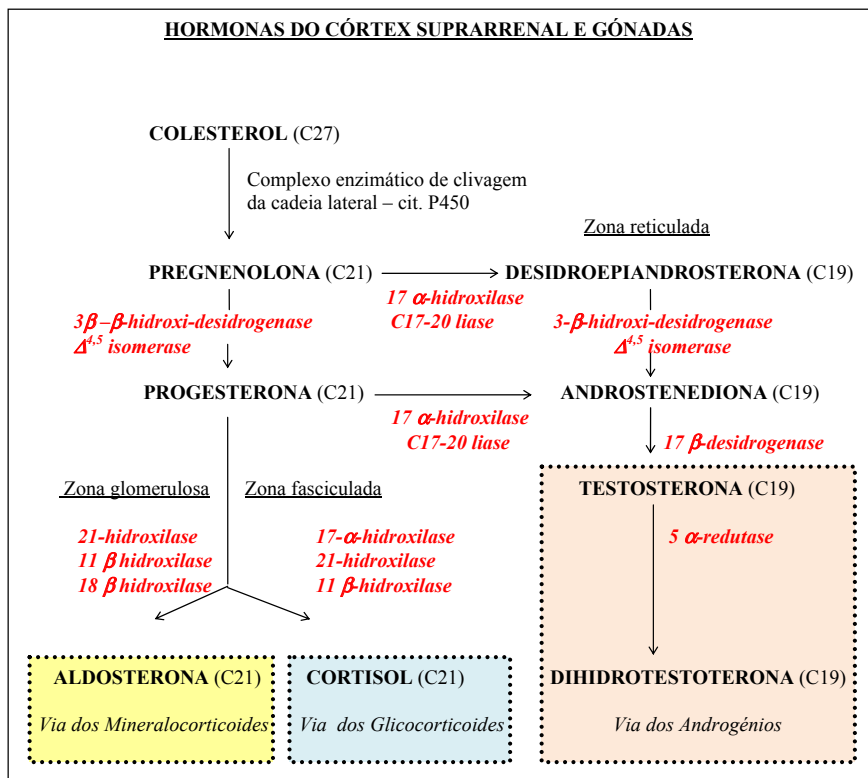
– Estimulação da biossíntese nas células-alvo –



<p>HORMONAS ESTEROIDES – <u>Localização de receptores</u> –</p> <p>Citoplasma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glicocorticoides • Mineralocorticoides <p>Núcleo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progesterona • Estradiol • Androgénios • Calcitriol
--

<p>HORMONAS ESTEROIDES – <u>Proteínas de transporte no sangue</u> –</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globulina de transporte dos corticosteroides (CBG ou transcortina) • Globulina de transporte das hormonas sexuais (SHBG) • Proteína de transporte de androgénios (ABP) • Albumina
--

<p>HORMONAS ESTEROIDES – Mecanismo desencadeador da secreção –</p>			
Estímulo hormonal	Local de acção primordial	2º Mensageiro de acção hormonal	Hormona secretada
FSH →	Folículos dos ovários →	AMP cíclico	17 β-estradiol
LH →	Corpo lúteo →	AMP cíclico	Progesterona
LH →	Células. Leydig do testículo →	AMP cíclico	Testosterona
ACTH →	Células. da zona fasciculada do córtex suprarrenal →	AMP cíclico; cascata de fosfoinosítois; Ca ²⁺	Cortisol
Angiotensina II/III →	Células. da zona glomerulosa do córtex suprarrenal	Cascata de fosfoinosítois; Ca ²⁺	Aldosterona



PRINCIPAIS EFEITOS DOS MINERALOCORTICOIDES

- ↑ Reabsorção renal de Na^+ , por troca com K^+ , H^+ e NH_4^+
- Manutenção do equilíbrio electrolítico e transporte iónico

ALDOSTERONA

–Mecanismo de acção nas células-alvo–

LOCALIZAÇÃO PREFERENCIAL:

Rim, parótidas, cólon, hipocampo, coração

↑ Canais Na^+ (superfície luminal)

↑ Actividade e síntese enzimática (mitocondrial)

↑ [NADH/NAD⁺]

↑ [ATP]

↑ Actividade da ATPase Na^+ - K^+ (superfície contraluminal)

MINERALOCORTICOIDES

–Anomalias de produção da aldosterona–

CAUSAS COMUNS DE HIPERPRODUÇÃO

- Adenoma das células glomerulosas:

Aldosteronismo primário (ou Síndrome de Conn)

- Estenose da artéria renal ou coartação da aorta:

Aldosteronismo secundário

GLICOCORTICOIDES

–Anomalias de produção–

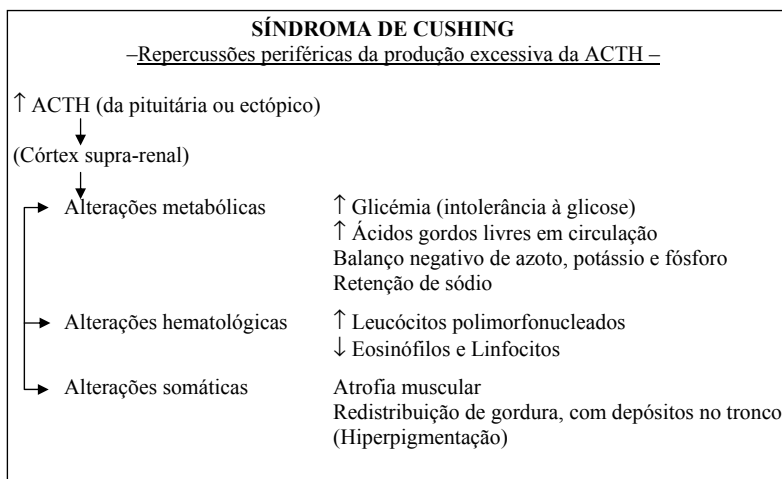
CAUSAS COMUNS DE HIPOPRODUÇÃO

- **Insuficiência primária** (Doença de Addison)
- **Insuficiência secundária**
 - ↓ ACTH
 - Lesão cortical (tumor, infecção ou necrose celular)

CAUSAS COMUNS DE HIPERPRODUÇÃO

Síndrome ou doença de Cushing

- ↑ ACTH, por adenoma ou carcinoma (hipofisário ou ectópico)
- Adenoma ou carcinoma cortical
- Administração (terapêutica) de esteroides



**HIPERPLASIA CONGÊNITA CORTICAL
 (OU SÍNDROMA ADRENOGENITAL)**

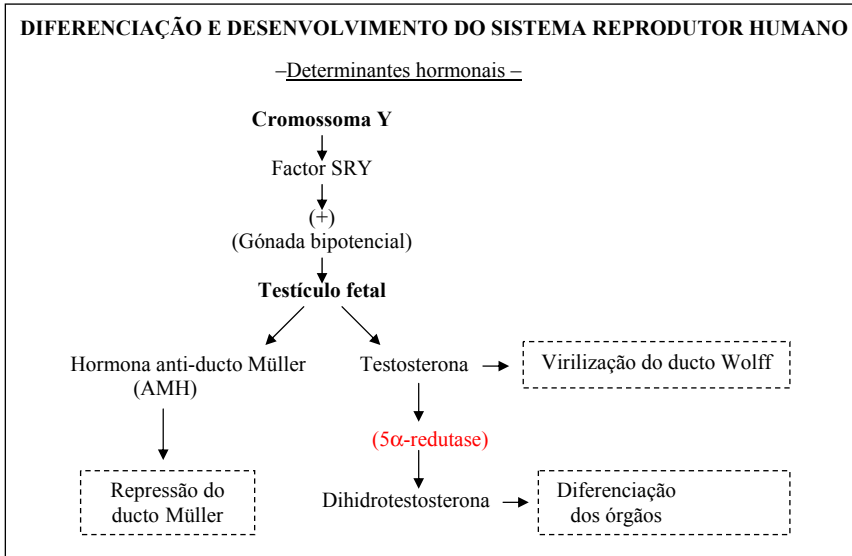
-Anomalias de produção-

ALTERAÇÕES COMUNS:

↓ Cortisol, ↑ ACTH, hiperplasia cortical
 ↑ Androgénios corticais

TIPOS PATOLÓGICOS MAIS COMUNS:

Deficiência em 21-hidroxilase
 Deficiência em 11β-hidroxilase



ANDROGÉNIOS

–Efeito na puberdade–

- Expressão das características sexuais secundárias
- Estimulação da espermatogénese
- Aumento da massa muscular esquelética
- Fusão das epífises ósseas com cessação do crescimento ósseo
- Desenvolvimento da laringe

ANDROGÉNIOS

–Localização das principais células-alvo–

Testosterona

Estruturas embrionárias (Wolff)
 Espermatogónias
 Músculos
 Ossos
 Rins
 Cérebro

Dihidrotestosterona (maior actividade da 5α-reductase)

Próstata
 Genitais externos
 Pele na região genital

ESTROGÉNIOS E PROGESTERONA

–Efeitos na mulher –

Estradiol:

Durante a puberdade

- Estimula o crescimento mamário e uterino
- Define a distribuição dos depósitos lipídicos corporais
- Contribui para o encerramento das epífises ósseas
- Contribui para o comportamento psicológico e sexual

Durante o ciclo menstrual

- Promove a reparação e proliferação do endométrio
- Promove a maturação do epitélio vaginal
- Estimula a síntese de receptores para o estradiol e progesterona nas células do endométrio
- Estimula a secreção de muco cervical claro

Durante a gravidez

- Promove o crescimento dos ductos mamários e a hipertrofia do miométrio
- Induz o aumento da irrigação uterina
- Favorece a retenção dos líquidos corporais

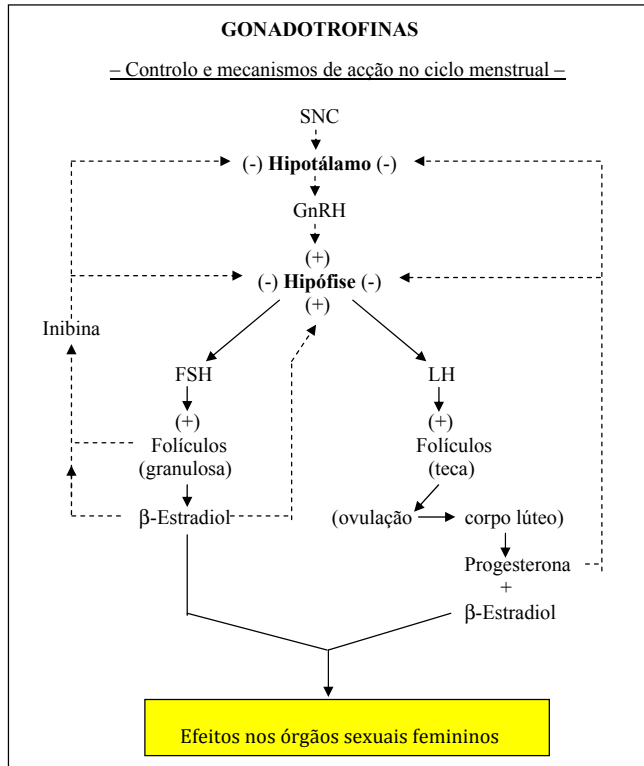
Progesterona:

Durante o ciclo menstrual

- Estimula a produção de secreções pelo endométrio
- Estimula a produção de muco cervical espesso, rico em leucócitos
- Aumenta a temperatura corporal
- Retrocontrolo negativo do eixo hipotálamo-hipofisário

Durante a gravidez

- Diminui a contractilidade dos músculos lisos
- Aumenta o crescimento dos alvéolos mamários
- Aumenta a temperatura corporal



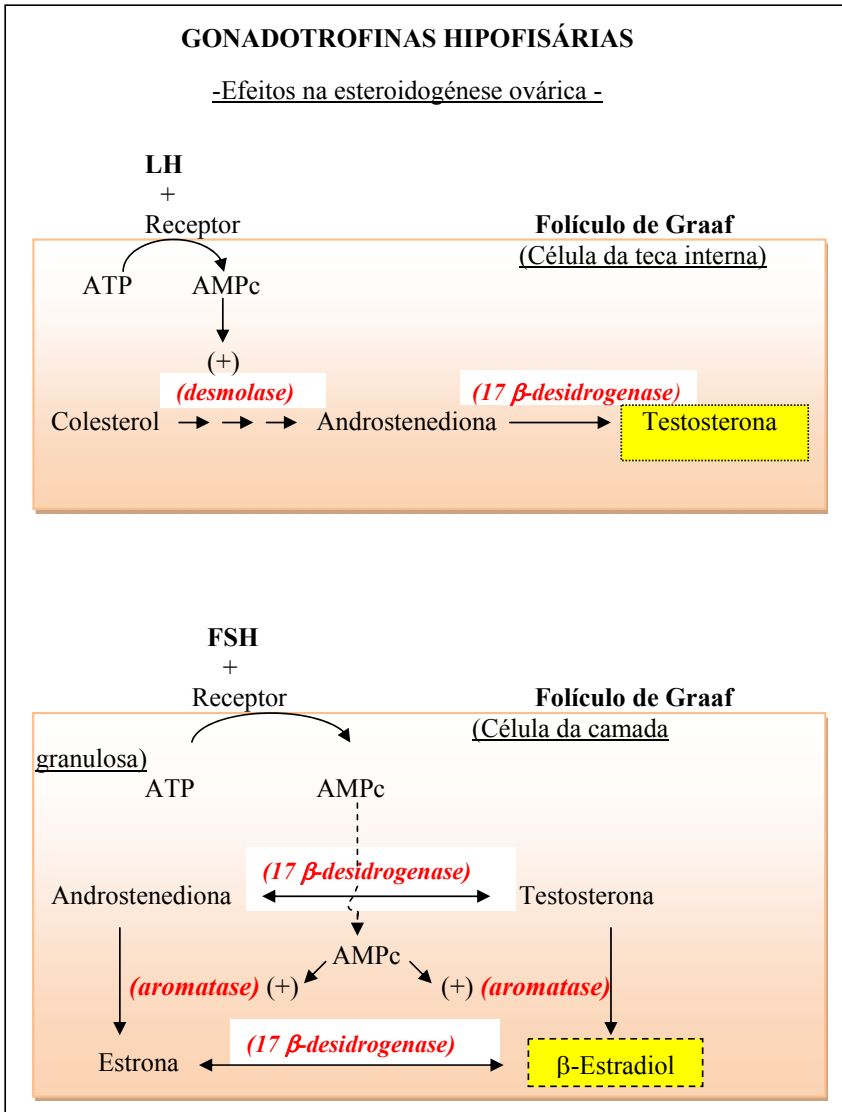
HORMONAS ACTIVAS NA DIFERENCIAÇÃO EMBRIONÁRIA DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

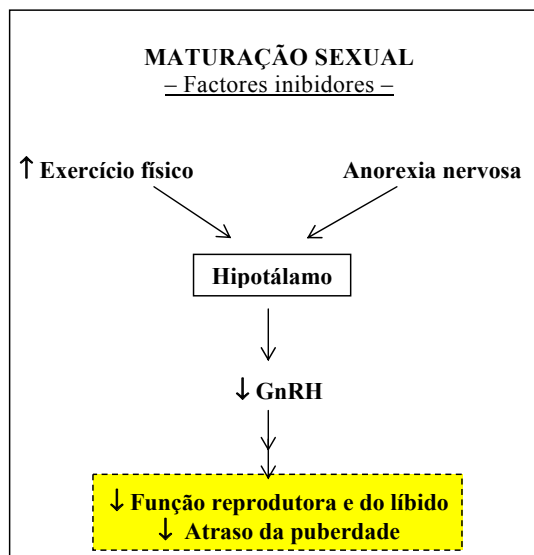
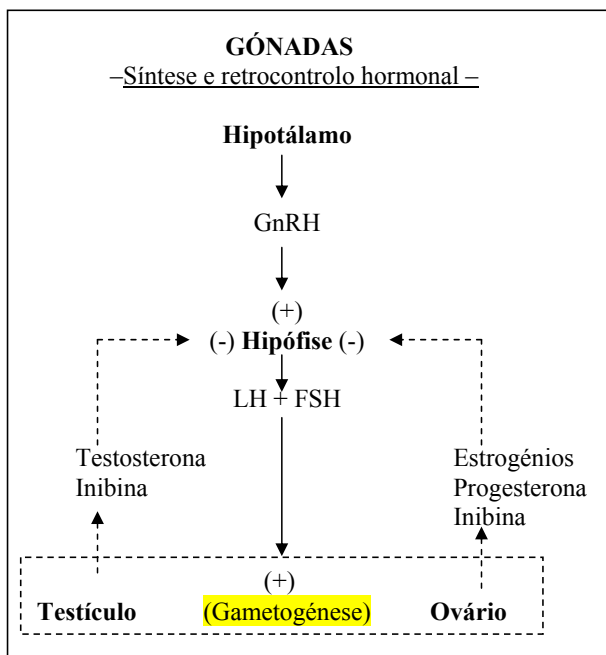
Hormonas	Período de activação	Efeito
Hormona anti-ducto Müller (AMH)	7 – 8ª semana gravidez	Regressão do ducto Müller
Testosterona	até ao 3º mês de gravidez	<ul style="list-style-type: none"> . Virilização do ducto Wolff . Virilização dos genitais externos* . Desenvolvimento da próstata
Gonadotrofinas (hipofisárias)	nos 2/3 finais da gravidez	Migração dos testículos para o escroto (com participação da testosterona e talvez também da AMH)

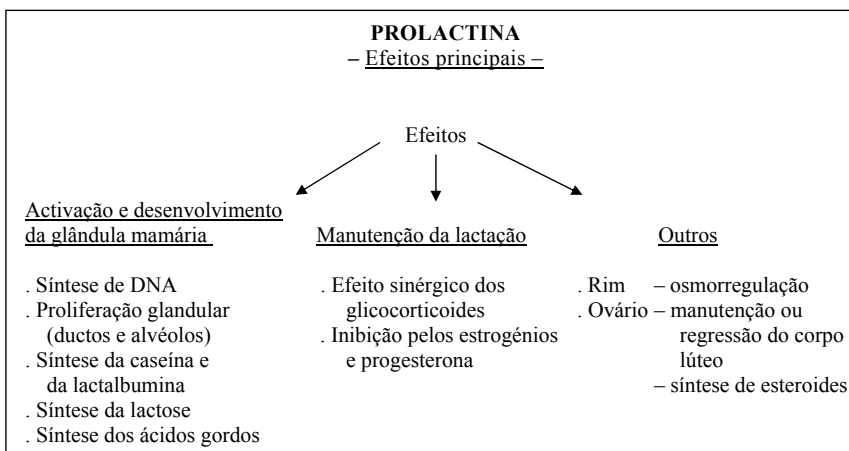
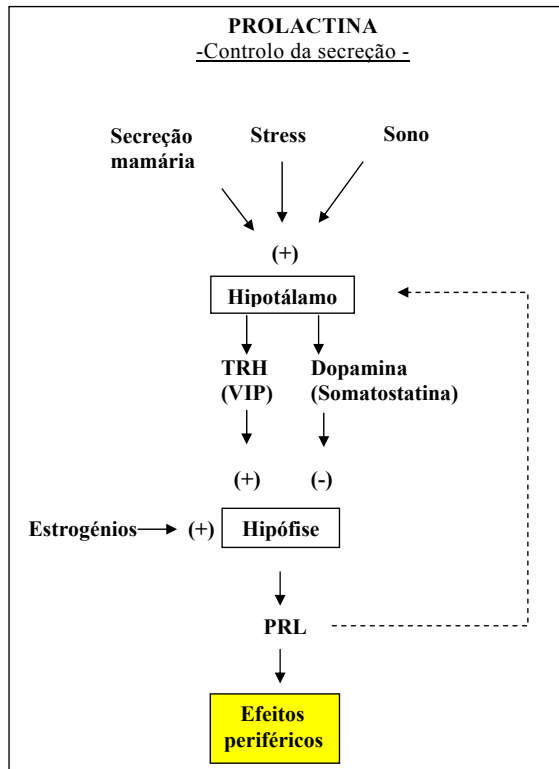
* *Requer a transformação prévia em dihidrotestosterona, por 5α-reductase específica*

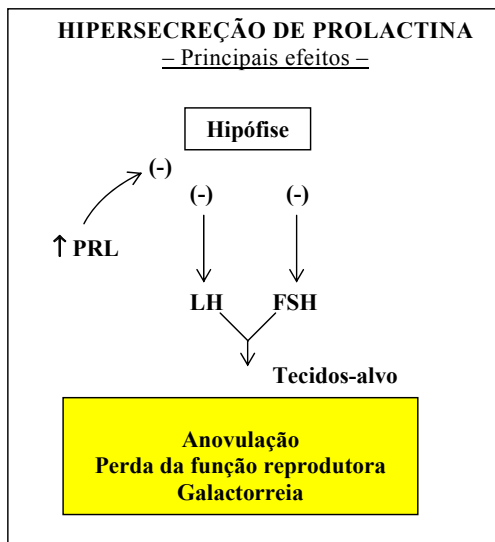
GONADOTROFINAS HIPOFISÁRIAS	
– <u>Acção hormonal</u> –	
A. Acção da hormona luteinizante (LH)	
<u>Na mulher:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inicia a esteroidogénese nos foliculos ovários ▪ Induz a ovulação ▪ Mantém a função secretora do corpo lúteo 	
<u>No homem:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimula a síntese da testosterona pelas células de Leydig 	
B. Acção da hormona estimuladora do folículo (FSH)	
<u>Na mulher:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimula o desenvolvimento do folículo ovário ▪ Estimula a secreção de estradiol pelos foliculos ▪ Estimula a secreção da inibina 	
<u>No homem:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Induz o início da espermatogénese pelas células de Sertoli ▪ Estimula a síntese da globulina transportadora de androgénios ▪ Estimula a secreção da inibina 	

GONADOTROFINAS HIPOFISÁRIAS	
– <u>Principais acções de desenvolvimento durante o ciclo menstrual</u> –	
Gonadotrofinas	Efeitos hormonais
FSH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desenvolvimento e proliferação dos foliculos e das respectivas camadas granulosas ▪ Activação da conversão da testosterona em estradiol e da androstenediona em estrona, por aromatasas AMPc-dependentes
LH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desenvolvimento das células da teca folicular ▪ Estimulação da formação da pregnenolona ▪ Desenvolvimento de receptores celulares na camada granulosa ▪ Activação da esteroidogénese por acção da desmolase AMPc-dependente, activada pela LH ▪ Activação da síntese da progesterona precedendo a ovulação
FSH e LH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Após a rotura folicular, as células da teca e da granulosa misturam-se ▪ A LH e a FSH induzem o aumento da síntese do estradiol a partir do 8º-10º dias do ciclo ▪ Manutenção da síntese de estrogénios e progesterona após a ovulação ▪ Início do retrocontrolo negativo, com supressão da produção das gonadotrofinas hipofisárias (embora a LH ainda assegure a manutenção do corpo lúteo)







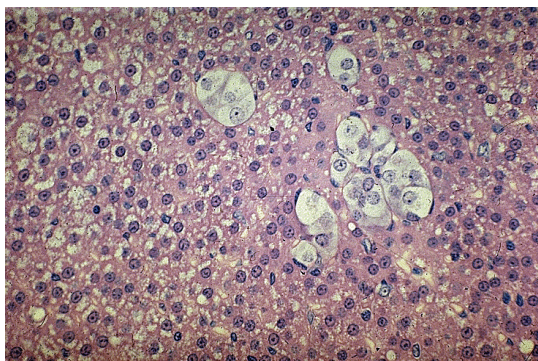


GLÂNDULA MAMÁRIA – <u>Hormonas com intervenção no desenvolvimento e funções</u> –		
Fase da vida da mulher	Desenvolvimento mamário	Hormonas estimuladoras
Infância	Rudimentar	
Adolescência*	Crescimento dos ductos	Somatotrofina Estrogénios Corticoides
	Crescimento alveolar	Estrogénios Progesterona Corticoides Prolactina Insulina Hormona tiroideia
Lactação pós –parto		Prolactina Corticoides

* Nos adolescentes do sexo masculino há também um ligeiro aumento glandular que desaparece habitualmente, com o aumento da secreção de testosterona

PÂNCREAS ENDÓCRINO						
Principais hormonas sintetizadas nos ilhéus de Langerhans						
Tipo celular	Hormona	Estrutura	PM	Principais estímulos de secreção	Principais efeitos metabólicos	Outros locais de existência ou substâncias com semelhanças de estrutura e formação
α ou A	Glicagina	Cadeia polipeptídica (29 AA)	3485	Hipoglicemia, arginina, estímulos β -adrenérgicos	Activação da glicogenólise, lipólise, gliconeogénese e da cetogénese	Semelhanças com enteroglucagina e secretina
β ou B	Insulina	Heterodímero polipeptídico (51 AA)	6000	Glicose, estímulos β -adrenérgicos	Activação das vias da glicogénese, lipogénese e da síntese proteica	IGF-I e IGF-II
δ ou D	Somatostatina	Cadeia polipeptídica (14 AA)	1640	Glicose, arginina, glicagina	Inibição da secreção das hormonas insulina e glicagina. Retarda o ingresso dos nutrientes (do intestino para a circulação)	Existe também no hipotálamo e no tracto gastrointestinal
F	Polipéptido pancreático	Cadeia polipeptídica (36 AA)	4200	Proteínas, jejum, exercício, hipoglicemia aguda	Regulação das secreções pancreáticas (proteicas e ricas em bicarbonato)	-----

CÉLULAS CROMAFINS



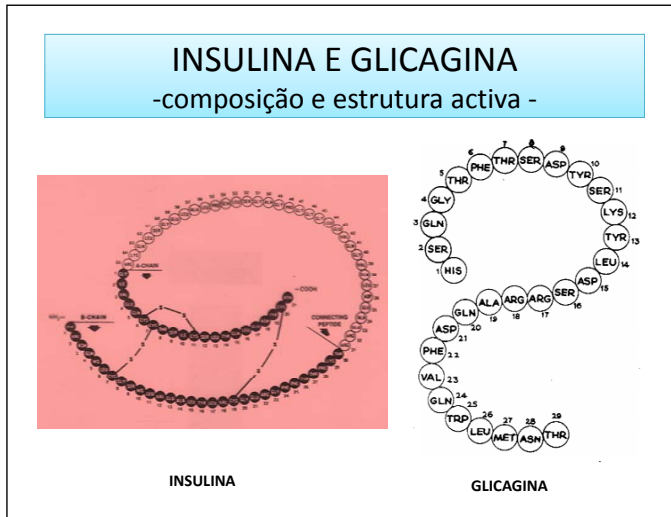
Cromafim (*adj. (fr. chromaffine; ing. chromaffin).*)

Diz-se das células que, sob a acção dos sais de crómio, apresentam nos cortes histológicos uma cor acastanhada característica. As células cromafins são os elementos constituintes da medula supra-renal e de outras estruturas secretoras de epinefrina/adrenalina.

PÂNCREAS ENDÓCRINO

-principais hormonas sintetizadas nos ilhéus de Langerhans -

Tipo celular	Hormona	Estrutura	PM	Principais estímulos de secreção	Principais efeitos metabólicos	Outros locais de existência ou outras substâncias com semelhanças de estrutura e formação
α ou A	Glicagina	Ca deia polipeptídica (29 AA)	3485	Hipoglicemia, arginina e estímulos β-adrenérgicos	Activação da glicogenólise, lipólise, gliconeogénese, cetogénese	Enteroglicagina e secretina
β ou B	Insulina	Heterodímero polipeptídico (51 AA)	6000	Glicose, estímulos β-adrenérgicos	Activação do glicogénese, lipogénese e síntese proteica	IGF-I e IGF-II
δ ou D	Somatostatina	Ca deia polipeptídica (14 AA)	1640	Glicose, arginina, glicagina	Inibição local da secreção da insulina e glicagina. Retarda a entrada de nutrientes do intestino na circulação	Presente no hipotálamo e tracto gastrointestinal
F	Polipeptido pancreático	Ca deia polipeptídica (36 AA)	4200	Proteínas, jejum, exercício, hipoglicemia aguda	Regulação de secreções pancreáticas (proteicas e ricas em bicarbonato)	



INSULINA

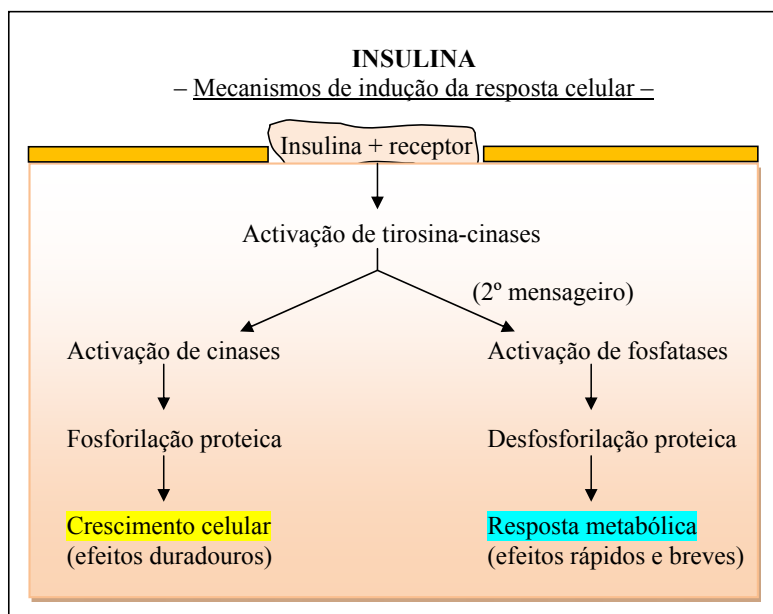
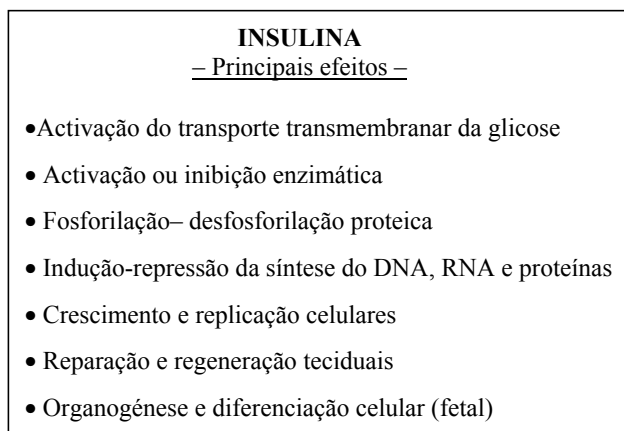
– Regulação da secreção nas células β dos ilhéus de Langerhans –

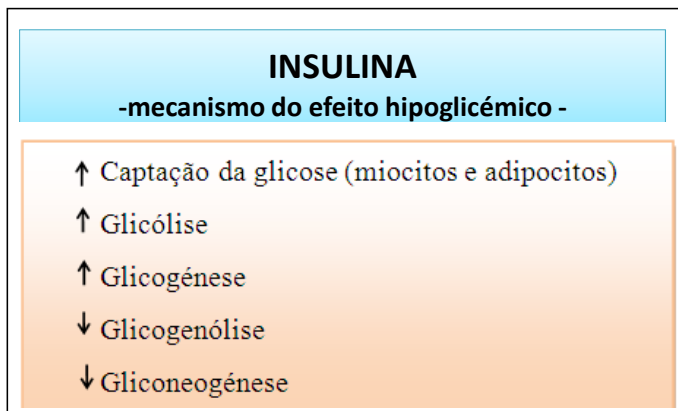
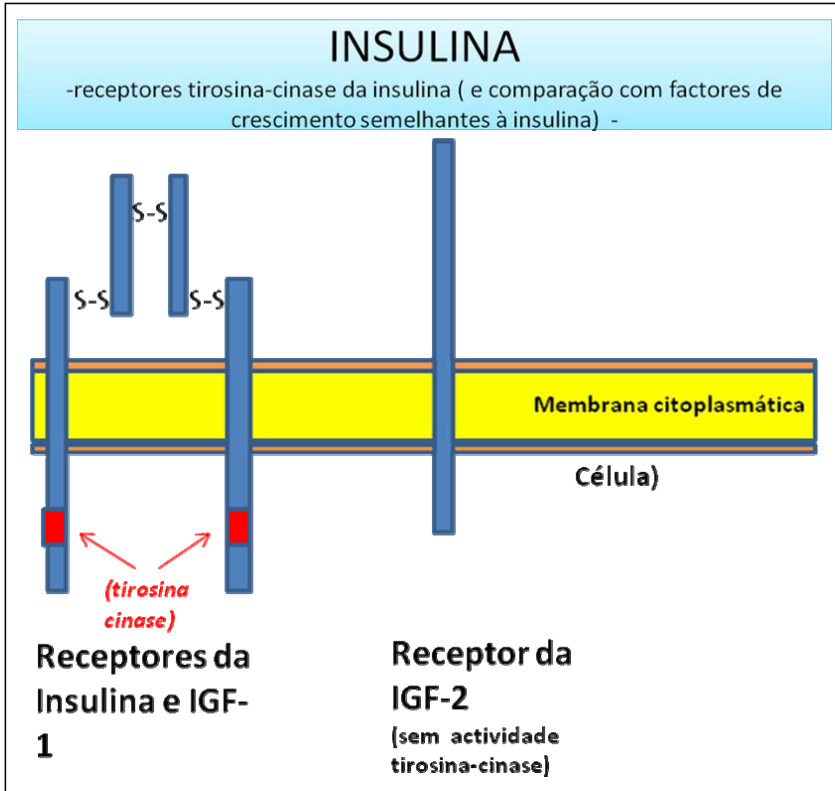
Activação

- ↑ [Glicose], [Aminoácidos]
- ↑ [Glicagina]
- Estimulação simpática (receptores α) e parassimpática
- ↑ Hormonas gastrointestinais (secretina, gastrina, colecistocinina e GIP)

Inibição

- ↓ [Glicose]
- ↑ [Somatostatina]
- Estimulação simpática (receptores β)
- Stress



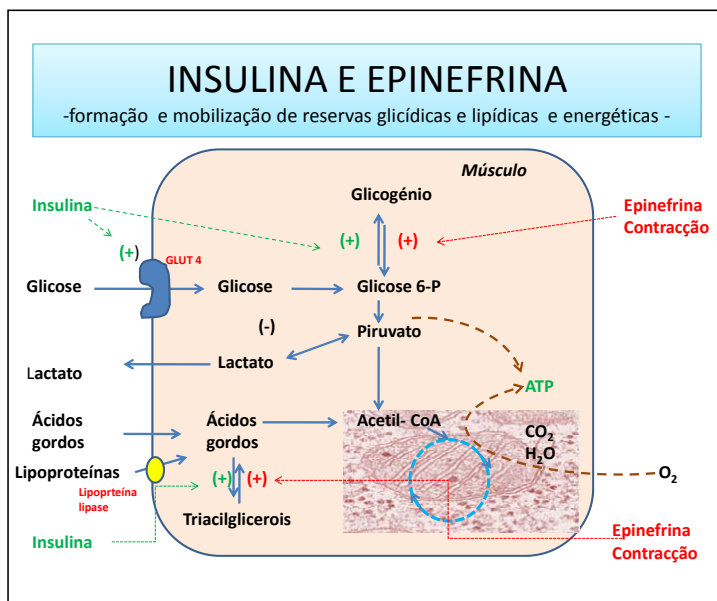
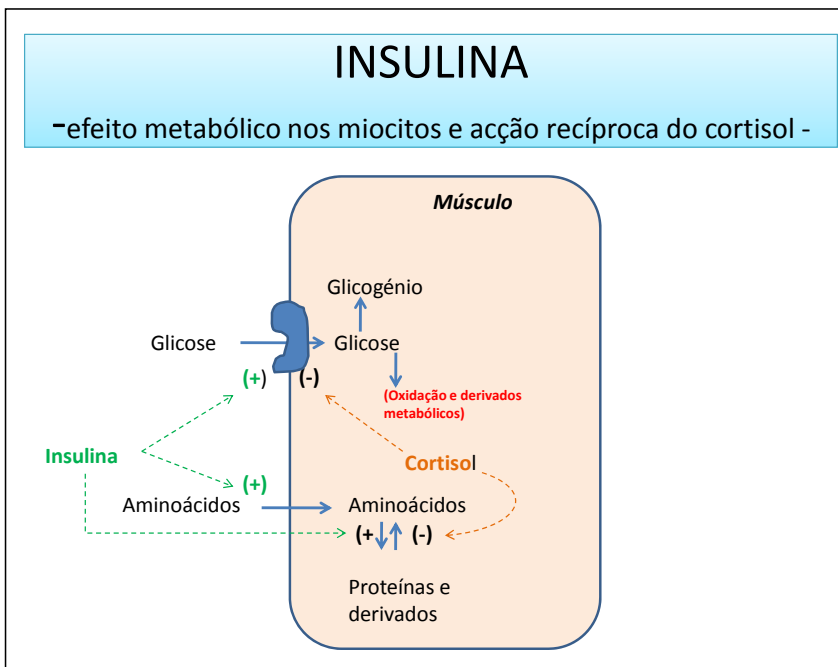


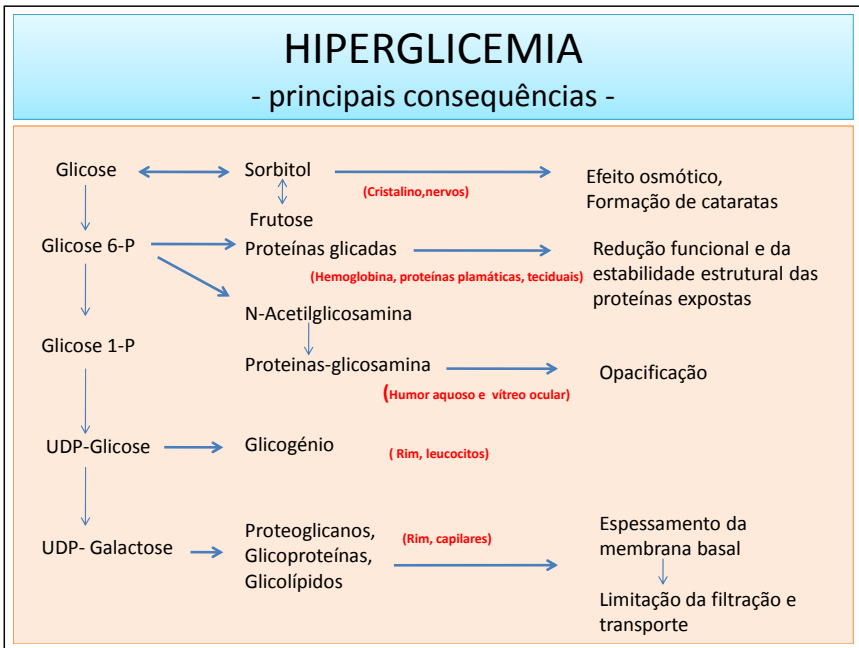
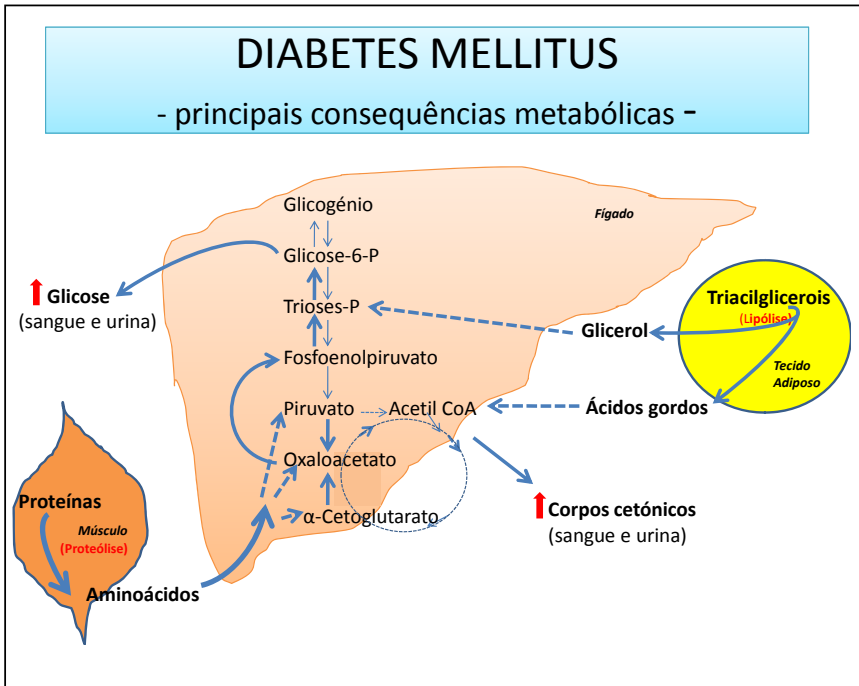
EFEITOS METABÓLICOS DA INSULINA – Exemplos de modulação covalente da actividade enzimática –			
Enzimas-alvo	Varição da actividade	Mecanismo	Efeito
Fosfodiesterase	↑	Hidrólise do AMPc	↓ 2º Mensageiro de acção hormonal
Proteína-cinase A	↓	Reassociação das subunidades C e R	Inactivação da proteína cinase A
Glicogénio sintase	↓	Desfosforilação	↑ Glicogénese
Fosforilase-cinase	↓	Desfosforilação	↓ Glicogenólise
Glicogénio fosforilase	↑	Desfosforilação	↓ Glicogenólise
Fosfofrutocinase I	↑	Desfosforilação	↑ Glicólise
Piruvato-cinase	↑	Desfosforilação	↑ Glicólise
Frutose 2,6-bisfosfatase	↓	Desfosforilação	↑ Glicólise; ↓ Gliconeogénese
Piruvato desidrogenase	↑	Desfosforilação	↑ [Acetil-CoA]
Acetil-CoA carboxilase	↑	Desfosforilação	↑ Lipogénese
HMG-CoA redutase	↑	Desfosforilação	↑ Colesterologénese
Triacilglicerol-lipase	↑	Desfosforilação	↓ Lipólise

INSULINA

-principais alvos e efeitos sobre o metabolismo de glúcidos e lípidos -

Alvo celular	Efeito metabólico
<u>Hepatocitos e adipocitos</u>	
↗ Transportador da glicose (Glut 4)	↑ Captação da glicose
↗ Glicogénio sintase	↑ Glicogénese
↘ Glicogénio fosforilase	↓ Glicogenólise
↗ Fosfofrutocinase-1	↑ Glicólise
↗ Complexo da piruvato desidrogenase	↑ Oxidação do piruvato em acetil-CoA
<u>Hepatocitos</u>	
↗ Glicocinase	↑ Síntese da glicose6-fosfato
↗ Acetil-CoA carboxilase	↑ Síntese do malonil-CoA
<u>Adipocitos</u>	
↗ Lipoproteína lipase	↑ Hidrólise dos triacilglicerois e captação de ácidos gordos





GLICAGINA	
-efeitos no controlo da glicemia e no consumo tecidual de glicose por modulação enzimática covalente -	
Tecido/enzima alvo	Resposta metabólica
Hepatocitos	
↗ Glicogénio fosforilase	↗ Glicogenólise
↘ Glicogénio sintase	↘ Glicogénese
↘ Fosfofrutocinase 2] ↘ Glicólise
↘ Piruvato cinase	
↗ Glicose 6-fosfatase	[↗ Gliconeogénese
↗ Frutose 1,6-bisfosfatase	
↗ Piruvato carboxilase	
↗ Fosfoenolpiruvato carboxilase	↗ Cetogénese
↘ Acetil- CoA carboxilase	
Adipocitos	
↗ Triacilglicerol lipase	↗ Lipólise

GLICAGINA	
– <u>Regulação da secreção nas células α dos ilhéus de Langerhans</u> –	
Activação	
↓ [Glicose]	
↑ [Aminoácidos]	
Estimulação simpática (receptores β)	
Inibição	
↑ [Glicose]	

AMILINA**– Principais características –**

- Péptido (37aa). Deriva do precursor pre-pro-amilina
- Sintetizada nas células β dos ilhéus, formando grânulos de secreção
- Co-secreção com insulina
- Constituinte principal da substância amilóide depositada nos ilhéus de Langerhans de doentes com diabetes não-insulino dependente (ao originar depósitos, a substância amilóide produzirá a falência secundária das células β)
- Efeitos metabólicos:
 - Estimula a lipogénese
 - Inibe a glicogénio-sintetase muscular
 - Favorece a gliconeogénese hepática (antagonizando a acção da insulina)
- Induz a resistência periférica à insulina (no músculo e no fígado)

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO (PP)**– Principais características –**

- Síntese em grupos celulares localizados entre os ilhéus e os ácinos pancreáticos
- Inibe a secreção das enzimas pancreáticas e a contracção da vesícula biliar
- A secreção decorre no período pós-prandial (regulação neuronal e hormonal)

SOMATOSTATINA**– Principais características –**Do pâncreas

- Péptido (14aa)
- Síntese e depósito granular nas células δ dos ilhéus de Langerhans, donde é secretada
- Inibição da secreção de insulina e da glicagina, actuando como factor parácrino

Outros tecidos**Localização****Funções atribuídas**

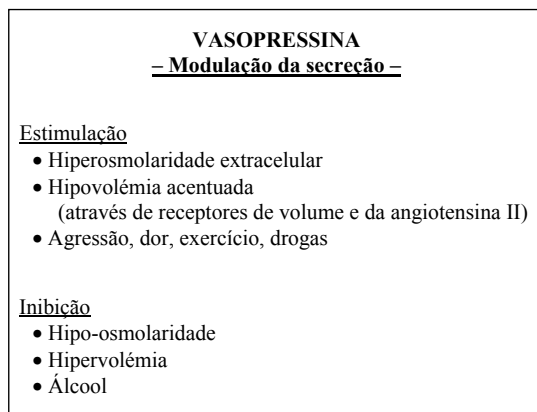
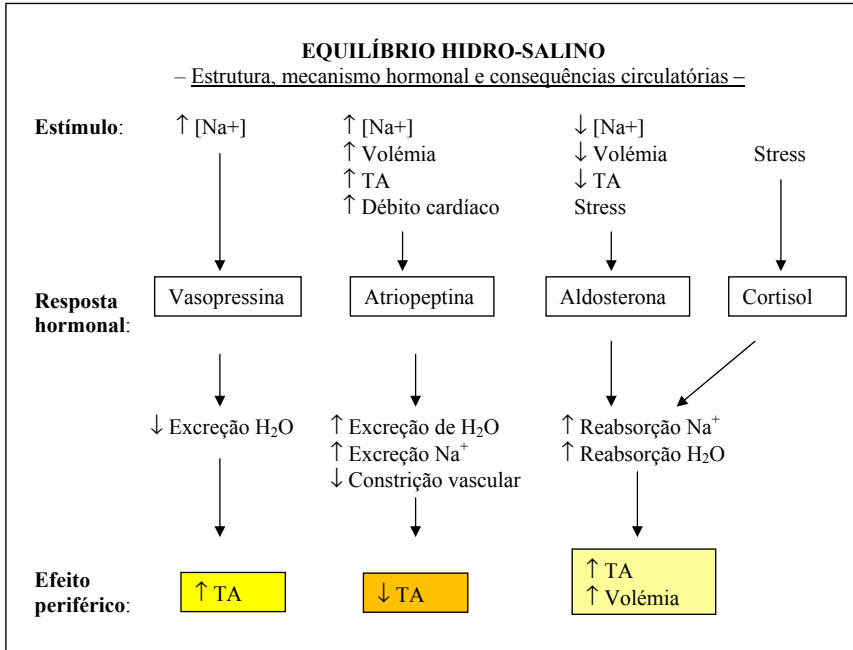
- | | |
|----------------------------------|---|
| ▪ Hipotálamo | Regulador negativo da secreção da GH da hipófise anterior |
| ▪ Nervos periféricos (intestino) | Inibição de virtualmente todas as funções gastrointestinais |

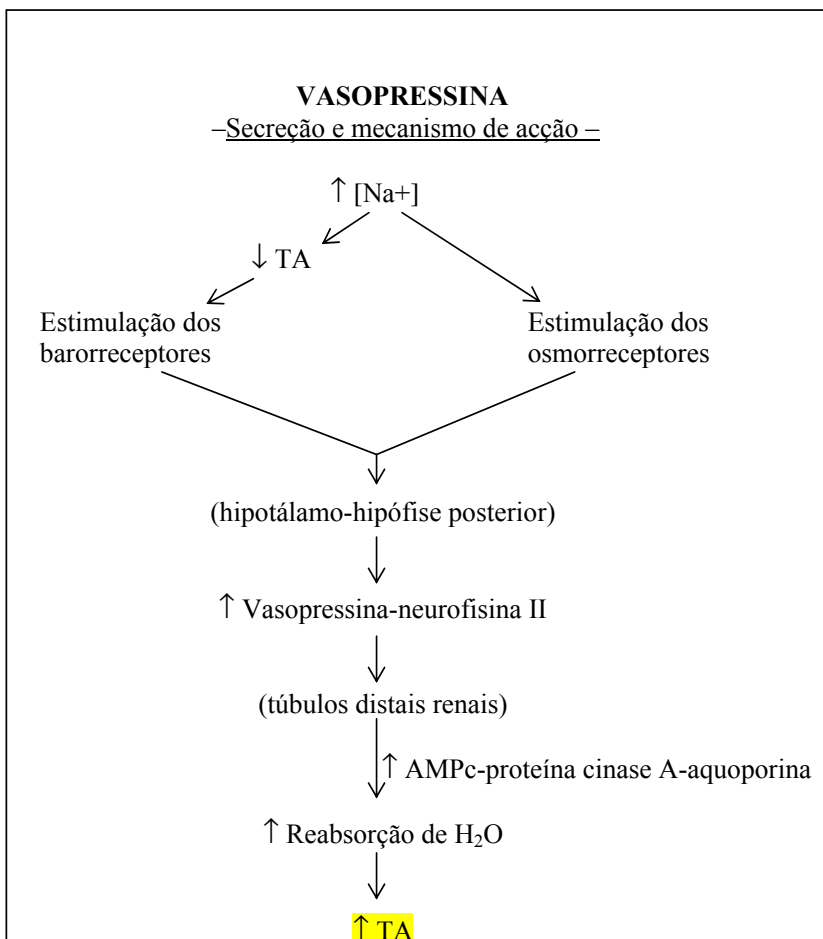
HORMONAS GASTRO-INTESTINAIS

Família da gastrina	Gastrina Colecistocinina
Família da secretina	Secretina Glicagina Polipéptido inibidor gástrico (GIP) Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
Outros	Neurotensina Tipo bombesina Substância P Somatostatina

HORMONAS GASTRO-INTESTINAIS (1)				
Hormona	Local de produção	Estímulos de secreção	Local de acção	Efeitos principais
Gastrina	Mucosa do antro gástrico	Fase cefálica da digestão (vago) Distensão gástrica Peptídeos e aminoácidos alimentares	Células parietais gástricas	↑ Contração e ↑ secreção (HCl e pepsina) gástricas
Secretina	Mucosa do duodeno e jejuno	Acidez no duodeno	Ácinos pancreáticos Fígado	↑ Secreção rica em HCO_3^- ↑ Secreção da bílis
Colecistocina (pancreozimina)	S.N. Central Nervos periféricos (duodeno e jejuno)	? Produtos da digestão lipídica e proteica	? Vesícula biliar Ácinos pancreáticos	Controlo do apetite ? ↑ Contração da vesícula biliar
Somatostatina	Hipotálamo Pâncreas Nervos periféricos	? ? ?	Hipotálamo Células δ (ilhéus Langerhans) Intestino	↑ Secreção rica em enzimas Sensação de saciedade Estimulador do crescimento pancreático
Polipeptído inibidor gástrico (GIP) ou Peptído insulínótropo dependente da glicose	Mucosa do duodeno e jejuno	Glicose e lípidos alimentares	Ilhéus de Langerhans Células parietais gástricas	↑ Absorção intestinal (Na^+ e H_2O) Regulação da secreção da GH ↓ Secreção da insulina e da glicagina Inibição neuroócrina gastrointestinal
Motilina	Mucosa do duodeno e jejuno	?	?	↑ Secreção de insulina ↓ Secreção gástrica
Encéfalinas	Nervos periféricos dos plexos mioentéricos e da submucosa (estômago, duodeno e vesícula biliar)	?	Esófago, estômago, duodeno e jejuno Todo o tubo gastrointestinal	↑ Iniciador de contração do músculo liso inter-digestiva Diminuição da motilidade intestinal

HORMONAS GASTRO-INTESTINAIS (2)				
Hormona	Local de produção	Estímulos de secreção	Local de acção	Efeitos principais
Enteroglicagina	Mucosa do íleon, cólon e recto	Glicose e lípidos alimentares	Todo o tubo gastro-intestinal	↑ Crescimento da mucosa
Bombesina e substâncias afins (BLI)	Nervos periféricos de todo o tubo gastrointestinal	?	Todo o tubo gastrointestinal	↑ Secreção HCl gástrico ↑ Contração vesícula biliar ↑ Secreção pancreática rica em enzimas
Substância P	S.N Central, hipotálamo Nervos periféricos (intestino)	?	Intestino	Neuromodulador (sensibilidade à dor) no cérebro e espinal medula Neurotransmissor (excitabilidade) nos neurónios intestinais
Neurotensina	Hipotálamo Nervos periféricos (mucosa do íleon)	?	Intestino delgado	Vasodilatação (relaxamento do músculo liso vascular da mucosa intestinal) ?
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Hipotálamo Nervos periféricos (plexos mioentéricos e na submucosa do intestino delgado)	Estimulação mecânica da mucosa intestinal	Estômago, intestino, fígado e pâncreas	↑ Contração e secreção gástricas ↑ Fluxo alimentar do estômago para o intestino ?
				↓ Contração do músculo liso (vasos e paredes gastro-intestinais) ↑ Secreção rica em HCO_3^- ↑ Libertação de glicose hepática ↑ Secreção de insulina





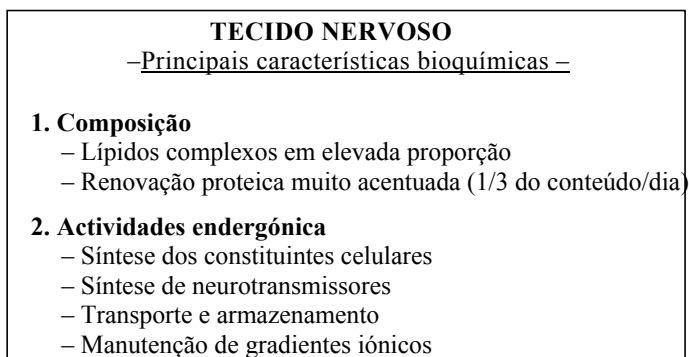
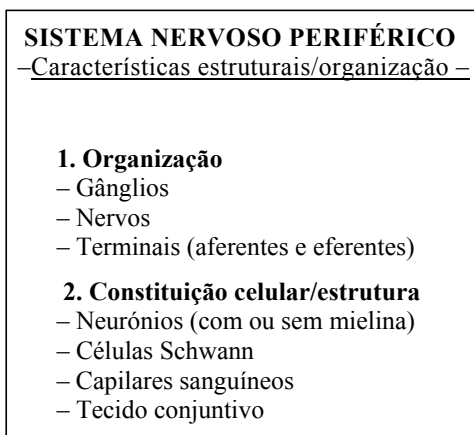
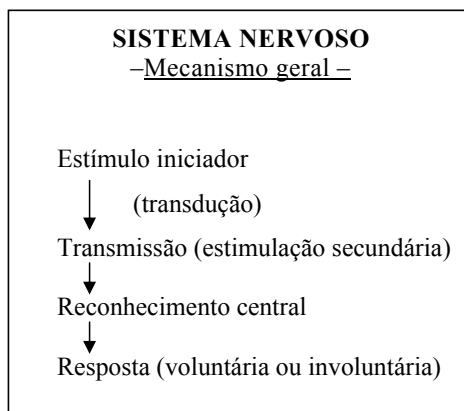
11 – BIOQUÍMICA DO SISTEMA NERVOSO **E DOS ÓRGÃOS DOS SENTIDOS**

SISTEMA NERVOSO CENTRAL – Características estruturais/organização –

- 1. Organização espacial**
 - Substância cinzenta
 - Substância branca
- 2. Constituição celular/estrutura**
 - Neurónios
 - Células gliais
 - . Oligodendrocitos
 - . Microgliais
 - . Ependimais
 - . Astrocitos
 - Capilares sanguíneos

SISTEMA NERVOSO CENTRAL – Trocas metabólicas –

- 1. Sangue/cérebro (hemato-encefálica)**
- 2. Líquido cefalo-raquidiano/cérebro**
- 3. Sangue/líquido cefalo-raquidiano**



NÍVEIS E FUNÇÕES CEREBRAL

- .Processamento dos estímulos sensoriais**
- . Atributos superiores do homem**
(Ex: memória, emoção, racionalidade)

ESTADOS NEUROPATOLÓGICOS

- . Anomalias estruturais e/ou funcionais**
- . Disfunções mentais**
- . Ambas**

NEUROTRANSMISORES QUÍMICOS

Excitatórios (despolarização membranar)

- Acetilcolina
- Catecolaminas
- Histamina
- Serotonina
- Glutamato
- Aspartato
- ATP

Inibitórios (hiperpolarização membranar)

- γ -Aminobutirato (GABA)
- Glicina
- Taurina

INTERACÇÃO NEURONAL

– **Mecanismos** –

- . Sinapses eléctricas**
- . Sinapses químicas**
 - Associadas a canais iónicos
 - Associadas a receptores

PÉPTIDOS OPIÓIDES

1. Pentapéptidos

(a) Met-encefalina (tyr-gly-gly-phe-met)

(b) Leu-encefalina (tyr-gly-gly-phe-leu)

Origem: pro-encefalina A

Localização preferencial: células cromafins da medula supra-renal

2. Polipéptidos

(a) Com met-encefalina: α -endorfina (16 AA)
 β -endorfina (17AA)
 γ -endorfina (31AA)

Origem: pro-opiomelanocortina/ β -lipotrofina células

Localização preferencial: muitos tecidos periféricos

(b) Com leu-encefalina: dinorfinas (8, 17 ou 29 AA)
 α -neo-endorfina (9 AA)
 β -neo-endorfina (10 AA)

Origem: pro-dinorfina (ou pro-encefalina B)

Localização preferencial: fibras nervosas (também na medula supra-renal)

OLHO – HUMOR AOUOSO

- Líquido isotónico
- Composição principal – electrólitos, proteínas (albumina, globulina), glicose
- Funções – nutrientes para a córnea e cristalino

OLHO – HUMOR VÍTREO

- Massa gelatinosa
- Composição – colagénio, glicosaminoglicanos (hialurano), proteínas não colagénicas
- Funções – forma do olho e protecção da retina

OLHO – CRISTALINO

- Sem irrigação
- Composição – água e proteínas
 - Cristalinas α , β e γ
 - Enzimas
 - Proteínas de membrana
- Propriedades – elasticidade (adaptação visual)
- Metabolismo
 - Glicólise (85%)
 - Via das fosfopentoses (10%)
- Defesa da integridade estrutural (radiação física, agressão física, radiação, oxidantes, alteração da osmolaridade, produtos metabólicos)
 - ATPase Na^+ , K^+
 - Glutatião redutase
 - Síntese proteica
- Disfunção e patologia própria
 - Presbiopia
 - Cataratas
 - Senil – agregação e desnaturação proteica
 - Diabética – acumulação de sorbitol

OLHO – CÓRNEA

- Tecido heterogéneo, permeável ao oxigénio
- Metabolismo
 - Nutriente principal – glicose
 - Vias de oxidação da glicose
 - 30% Glicólise
 - 65% Via das fosfopentoses
 - Actividade antioxidante – glutatião redutase

OLHO – RETINA

- Particularidades
 - Sem irrigação na mácula / *fovea centralis*
 - Parte integral do sistema nervoso
- Composição e estrutura
 - Células nervosas (6 tipos, 8 camadas)
- Metabolismo
 - Glicólise
 - Aeróbio
- Função – transdução visual
 (Estímulo fotoquímico → reacção bioquímica
 → impulso eléctrico → percepção)

ESTÍMULO E RESPOSTA VISUAL

(Estímulo luminoso)

GMPc → GMP → Encerramento dos canais catiónicos → Percepção visual

(-)

(-)

↓ [Ca²⁺] + [Na⁺]

(Na escuridão)

Guanilato-ciclase

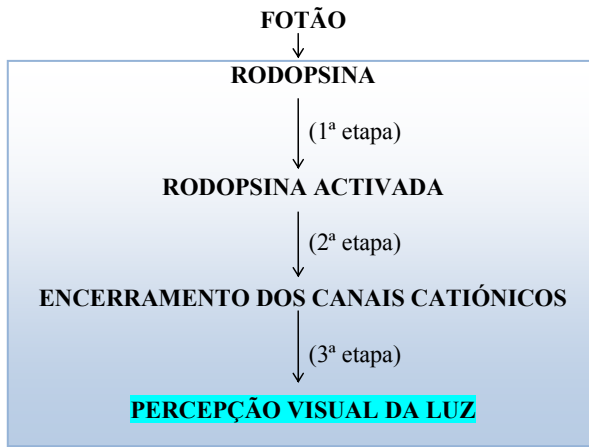
GMPc

Abertura de canais catiónicos → Recuperação do sistema

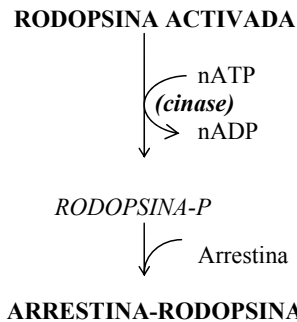
BASTONETES – RECUPERAÇÃO NA ESCURIDÃO

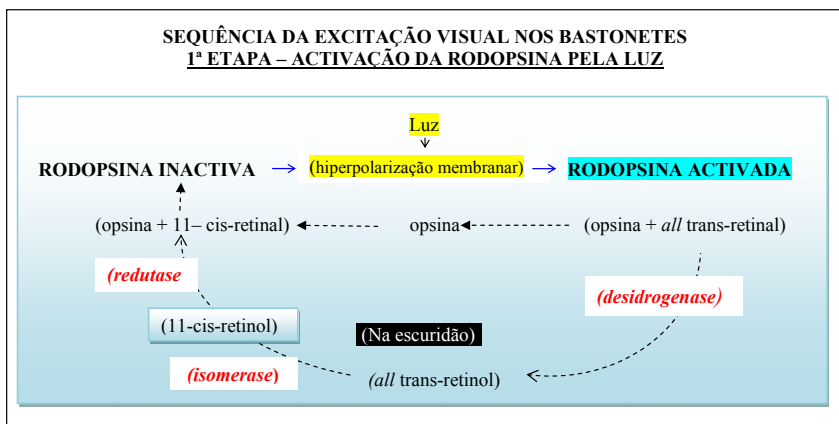
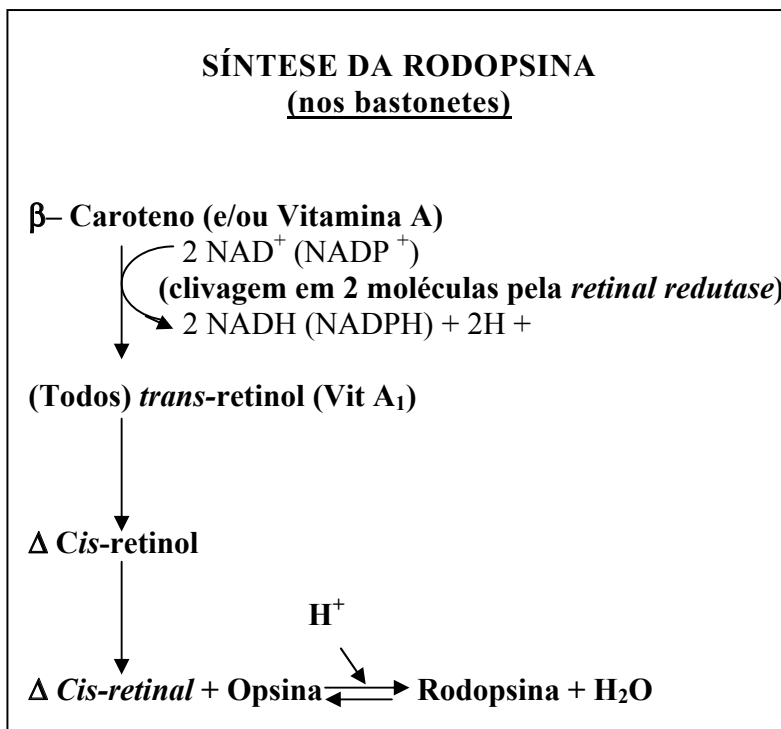
1. Inativação da rodopsina (pela cinase e arrestina)
2. Inativação da transducina
3. Síntese do GMPc (dependente da Ca^{2+})
4. Abertura de canais catiónicos (influxo de Ca^{2+} e Na^+)

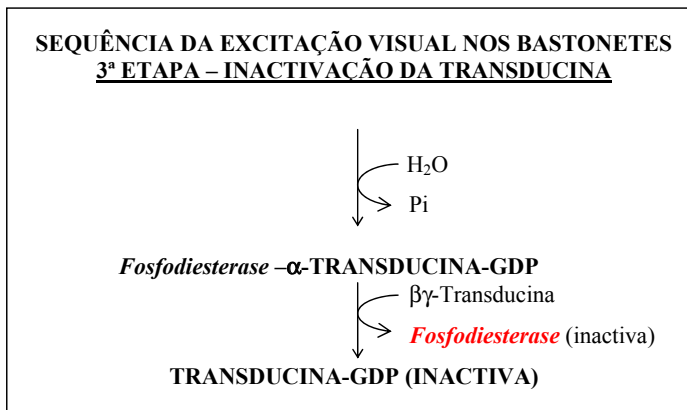
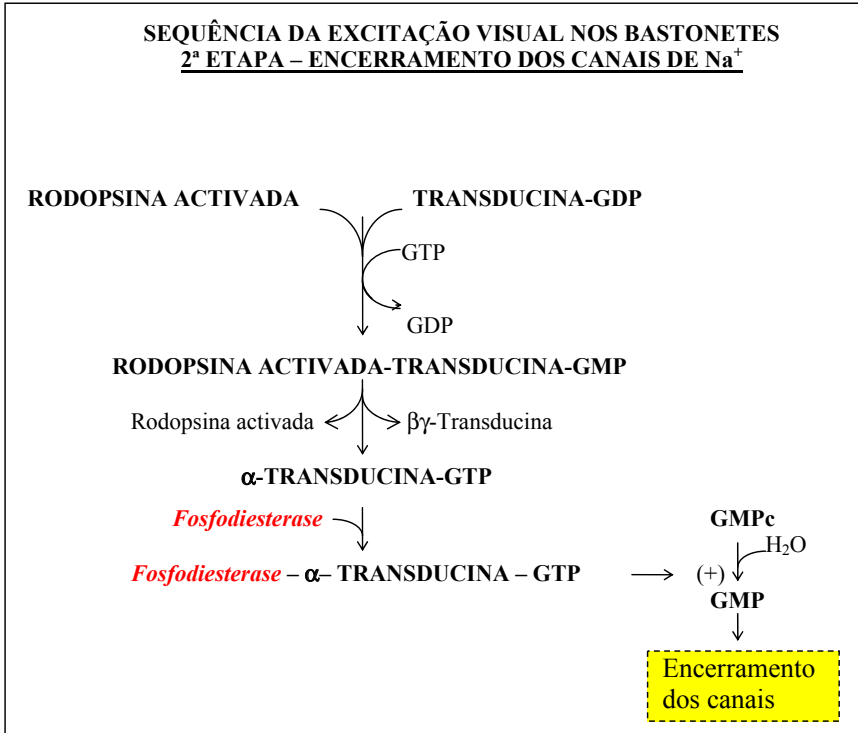
SEQUÊNCIA DA EXCITAÇÃO VISUAL NOS BASTONETES



INACTIVAÇÃO DA RODOPSINA (NO ESCURO)

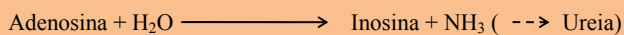
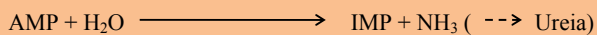




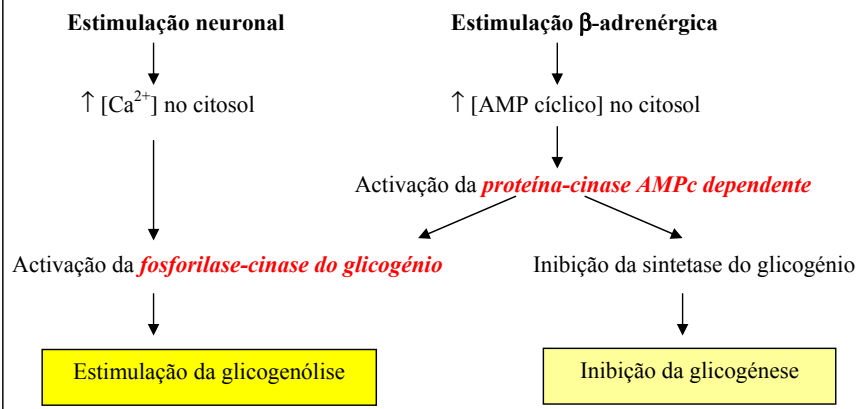


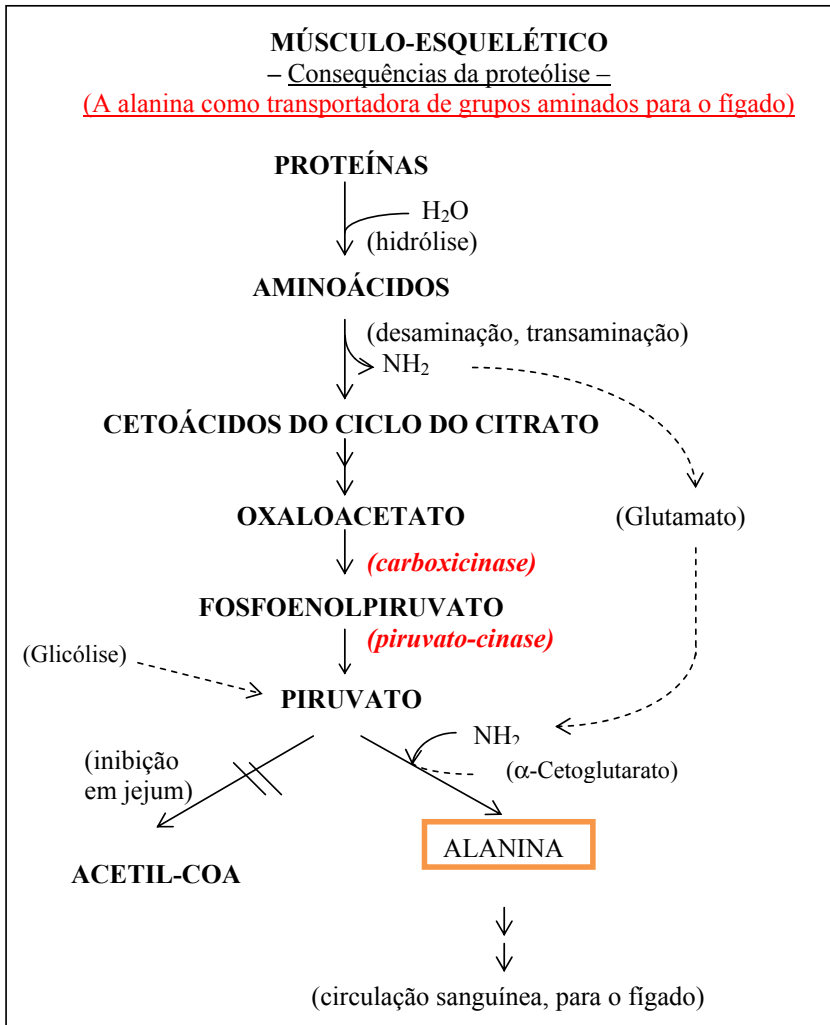
12 – BIOQUÍMICA DO MÚSCULO E DO EXERCÍCIO FÍSICO

MÚSCULO – INTERCONVERSÃO DOS NUCLEÓTIDOS ADENÍLICOS



ACCÃO METABÓLICA DAS CATECOLAMINAS NO MÚSCULO





METABOLISMO ENERGÉTICO EM JEJUM		
Tipo de actividade metabólica	Quantidade produzida ou consumida (g/24h)	
	3º dia	40º dia
Lipólise (tecido adiposo)	180	180
Cetogénese	150	150
Consumo de corpos cetónicos pelo cérebro	50	100
Proteólise (muscular)	75	20
Glicose mobilizada do fígado	150	80
Consumo de glicose pelo cérebro	100	40
Restante consumo corporal de glicose	50	40

DISPÊNDIO ENERGÉTICO
– Principais factores determinantes –

- Índices corporais (superfície corporal, idade, sexo)
- Valores de metabolismo basal
 - Medição em repouso, jejum de 12h, vigil, ambiente aquecido (proporcional ao peso corporal sem gordura e a área superficial)
- Efeito termogénico dos alimentos
- Actividade física
- Temperatura ambiente

NECESSIDADES PROTEICAS ALIMENTARES
– Principais factores determinantes –

- Qualidade das proteínas alimentares
- Valor energético alimentar (glicídios + lípidos)
- Actividade física

PRINCIPAIS EFEITOS DO TREINO FÍSICO DE RESISTÊNCIA

1. Adaptação muscular
 - Aumento da massa
 - Adaptação estrutural
 - ↑ densidade capilar
 - ↑ Número e dimensão das mitocôndrias
 - ↑ Concentração de mioglobina
 - Adaptação metabólica
 - ↑ Sensibilidade à insulina
 - ↑ Expressão de GLUT₄
 - ↑ Actividade da lipoproteína lipase
 - ↑ Actividade das enzimas oxidativas (ciclo do citrato, β oxidação e glicogénio sintase)
2. Aumento da capacidade cardiovascular
3. Diminuição do tecido adiposo
4. Aumento da resistência óssea

13 – BIOQUÍMICA DO FÍGADO

PRINCIPAIS FUNÇÕES DO FÍGADO

Metabolismo Glicídico

Gliconeogénese
Glicogénese e glicogenólise

Metabolismo lipídico

Síntese dos ácidos gordos
Síntese e excreção do colesterol
Síntese de lipoproteínas endógenas
Cetogénese
Síntese dos ácidos biliares
Activação (hidroxilação em 25 C) da vitamina D

Metabolismo proteico

Síntese da maioria das proteínas plasmáticas
Síntese da ureia

Metabolismo hormonal

Transformação e excreção de hormonas esteroides
Transformação de hormonas polipeptídicas

Metabolismo de hemoproteínas e derivados

Síntese de porfirinas, de heme e hemoproteínas hepáticas
Degradação do heme e excreção da bilirrubina

Destoxificação

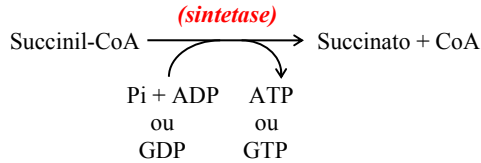
Transformação e excreção de drogas e compostos exógenos

Armazenamento

Glicogénio
Vitaminas (A, B₁₂, ácido fólico)
Ferro

DESTINOS METABÓLICOS DO SUCCINIL-CoA

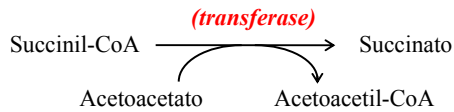
1. Ciclo de Krebs:



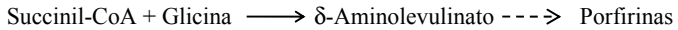
2. Hepatocitos:



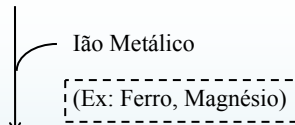
3. Tecidos extra-hepáticos: aproveitamento energético dos corpos cetônicos:



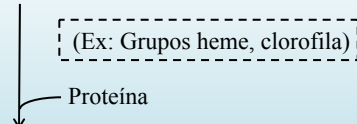
4. Síntese dos precursores das porfirinas e do heme (predomínio nos hepatocitos e linhagem eritroide medular):



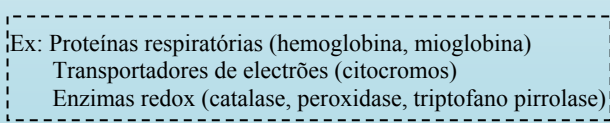
PROTOPORFIRINA

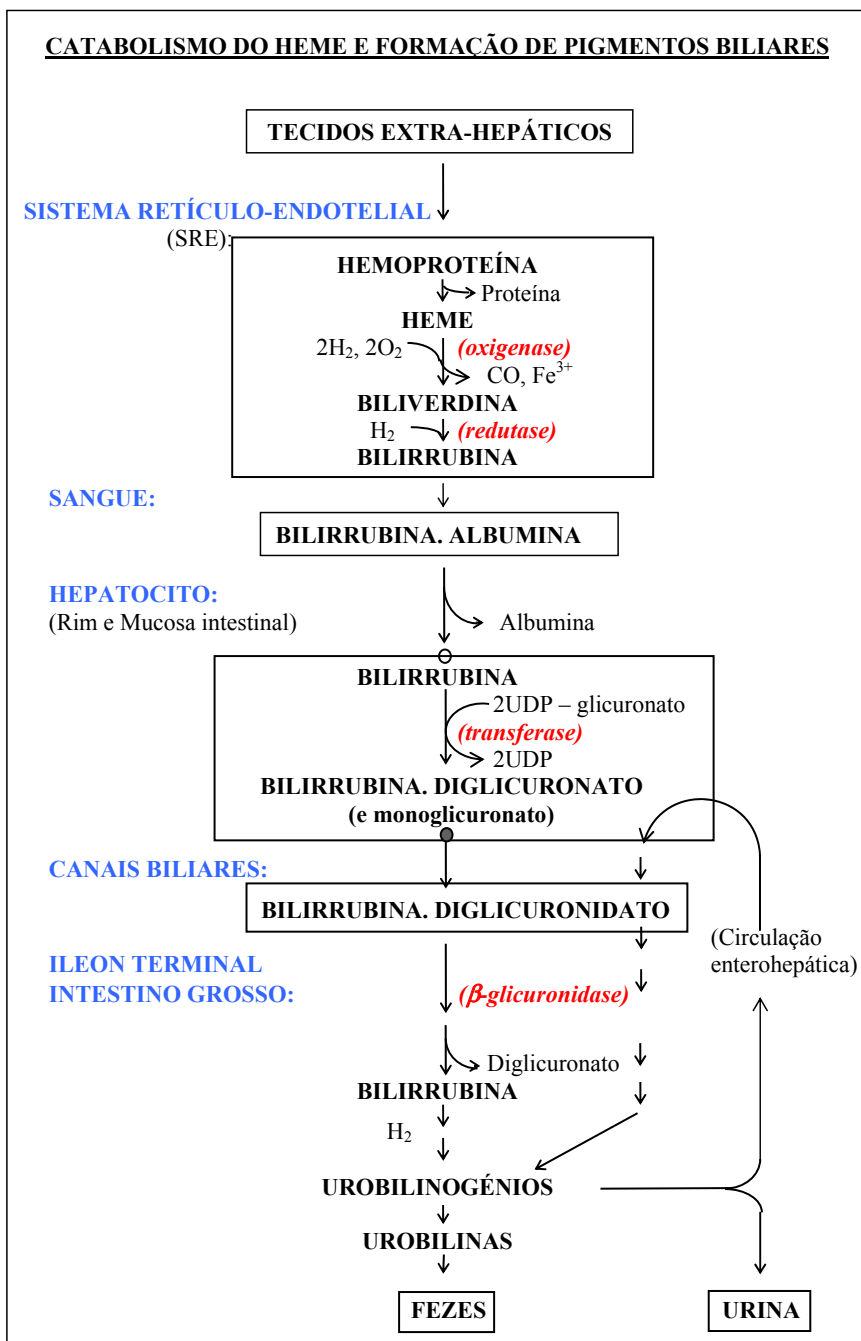


METALOPORFIRINA



HEMOPROTEÍNA





HEME-OXIGENASE

– Isoenzimas –

Tipo 1 – Inductível (fígado, baço)

Tipo 2 – Constitutiva (na generalidade dos tecidos)

PROTEÍNAS COM FERRO

– Exemplos mais representativos –

Hemoproteínas

Hemoglobina

Mioglobina

Citocromos (mitocondriais e microssómicos)

Catalase

Peroxidases

Triptofano pirrolase (ou dioxigenase ou oxigenase)

Prostaglandina sintase

Guanilato ciclase

NO sintase

Proteínas não hemínicas

Transferrina

Ferritina

Proteínas ferro-enxôfre

Enzimas redox com ferro no centro activo

TIPOS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

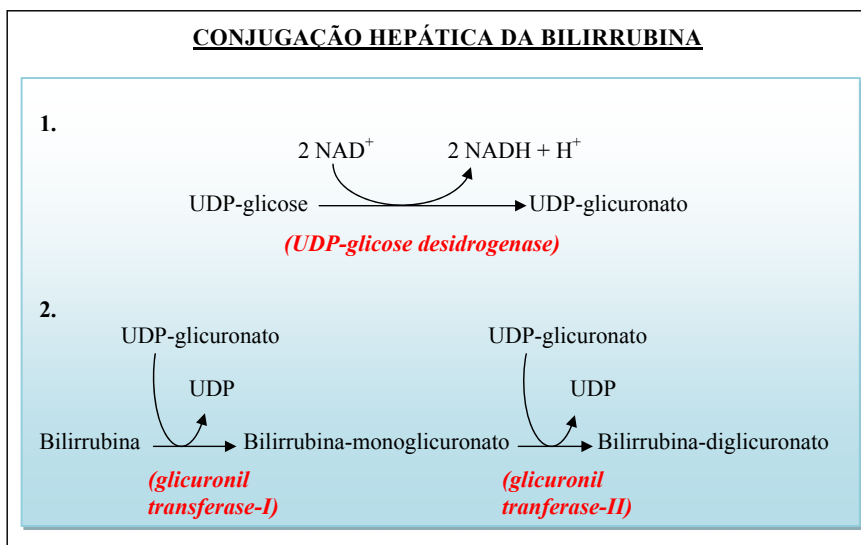
Não conjugada:

– Com ligação covalente da bilirrubina à albumina plasmática

Conjugada:

– Bilirrubina livre, hidrossolúvel

– Com ligação covalente da bilirrubina à albumina plasmática



HIPERBILIRRUBINEMIA / ICTERÍCIA

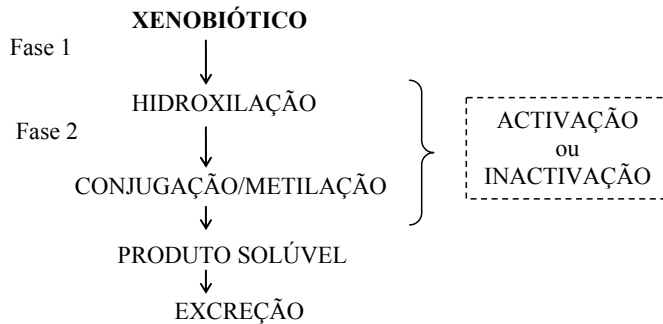
– Causas mais frequentes –

1. Aumento da formação pré-hepática (p.ex. eritropoiese ineficaz, hemólise)
2. Anomalias na metabolização hepática
 - Pré-microsômica (p.ex. interferência com a captação de bilirrubina pelos hepatocitos)
 - Microsômica (p.ex. deficiência em glicuronil transferase)
3. Diminuição da excreção (obstrução)
 - Intra-hepática (p.ex. cirrose)
 - Pós-hepática (p.ex. carcinoma da cabeça do pâncreas)
4. Combinação das causas anteriores

SÍNDROMAS HEREDITÁRIOS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA

<u>Síndrome</u>	<u>Anomalia</u>
S. Gilbert	↓ Captação hepatocitária ↓ Conjugação
S. Crigler-Najjar	Ausência de glicuroniltransferase (tipo 1) ↓ Parcial de glicuroniltransferase (tipo 2)
Dubin-Johson	↓ Excreção da bilirrubina
Rotor	↓ Excreção da bilirrubina

METABOLIZAÇÃO DE XENOBIÓTICOS *



* **Xenobiótico**: Composto químico estranho ao organismo

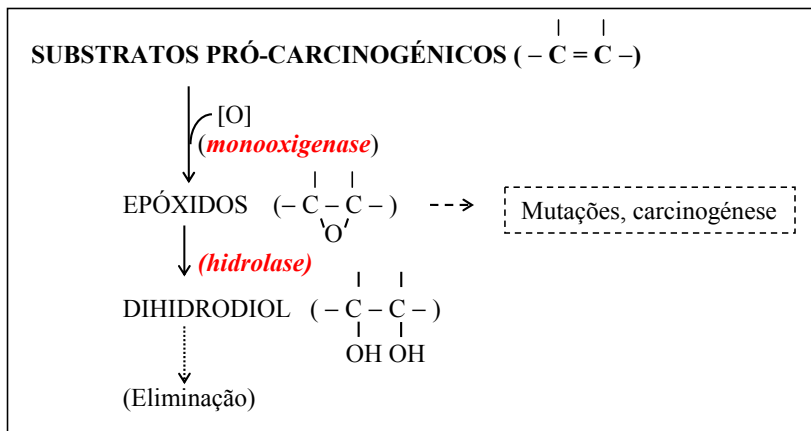
METABOLIZAÇÃO DE XENOBIÓTICOS

1ª Fase (por monooxigenases/Cit P450)

- Hidroxilação
- ou Desaminação
- ou Desalogenação
- ou Dessulfuração
- ou Epoxidação
- ou Peroxidação
- ou Redução

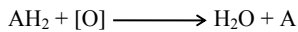
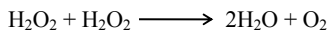
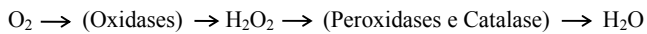
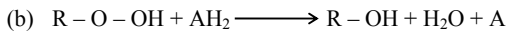
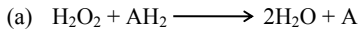
2ª Fase

- Hidroxilação (complementar), ou
- Metilação (por transferases), ou
- Conjugação (por transferases), com:
 - glicuronato
 - sulfato
 - acetato
 - glutatião
 - aminoácidos (alguns)



OXI-REDUTASES**1. Desidrogenases**

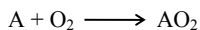
(B= NAD, NADP, FAD ou FMN)

2. Oxidases**3. Catalase****4. Peroxidases****ORIGENS DE H₂O₂:**

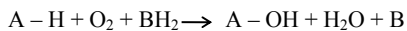
- . Xantina-oxidases
- . Oxidases de peroxisomas
- . Sistemas transportadores de electrões (mitocondrial e microsômicos)

5. Oxigenases

(a) Dioxigenases:

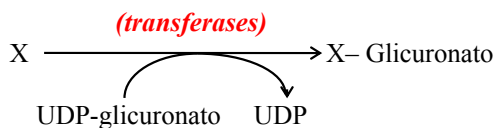


(b) Monooxigenases:



REACÇÕES DE CONJUGAÇÃO HEPÁTICA

(a) Glicuronidação

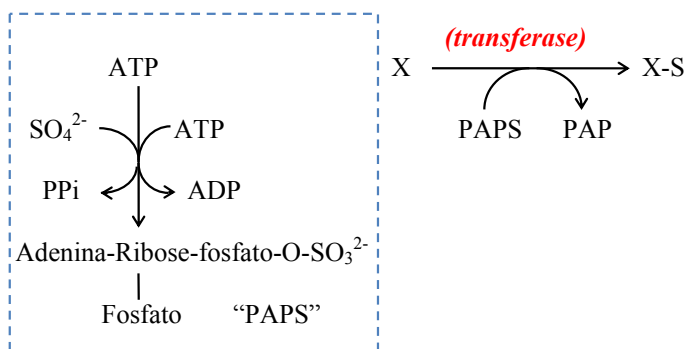


(b) Conjugação com o Glutatião



(c) Conjugação com Sulfato

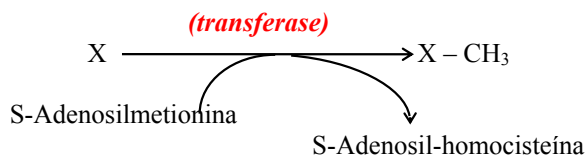
(“Sulfato activo” ou adenosina 3’-fosfato-5’-fosfosulfato ou fosfoadenosina fosfosulfato, PAPS)



(d) Acetilação



(e) Metilação



EFEITOS TÓXICOS POTENCIAIS DOS XENOBIÓTICOS NO ORGANISMO

- Lesão celular (por fixação a macromoléculas e subsequente disfunção)
- Modificação antigénica de proteínas celulares (desencadeando reacções imunológicas)
- Alteração carcinogénica (induzindo mutações a nível do DNA)

DESTINOS POTENCIAIS DOS XENOBIÓTICOS NO ORGANISMO

- Solubilização —————> Excreção (urinária ou biliar)
- Retenção (acumulação no tecido adiposo)
- Conversão de produtos em acção biológica (benéfica ou lesiva)

**PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS ESPÉCIES CITOCROMO P₄₅₀
(Monooxigenases)**

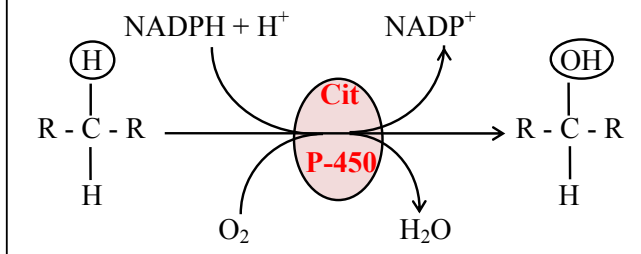
- Enzima hemoproteica (diversos subtipos; codificados por genes diferentes; polimorfismo individual)
- Acção enzimática dependente da fosfatidilcolina (na estrutura membranar) e da NADPH-redutase
- Localização predominante na membrana do retículo endoplásmico (RE) hepático e também na medula suprarrenal (mitocôndria e RE)
- Inductível (na maioria; a nível de transcrição ou pós-transcrição genética)

FUNÇÕES PRINCIPAIS DA ESPÉCIE ENZIMÁTICA CITOCROMO P₄₅₀

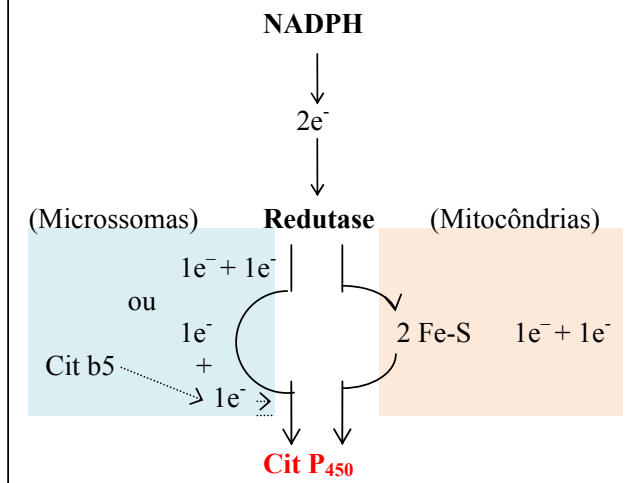
- Metabolismo de ácidos gordos e derivados
- Biossíntese de colesterol e hormonas esteroides
- Activação ou inactivação de substâncias terapêuticas
- Conversão de xenobióticos em substâncias lesivas do organismo

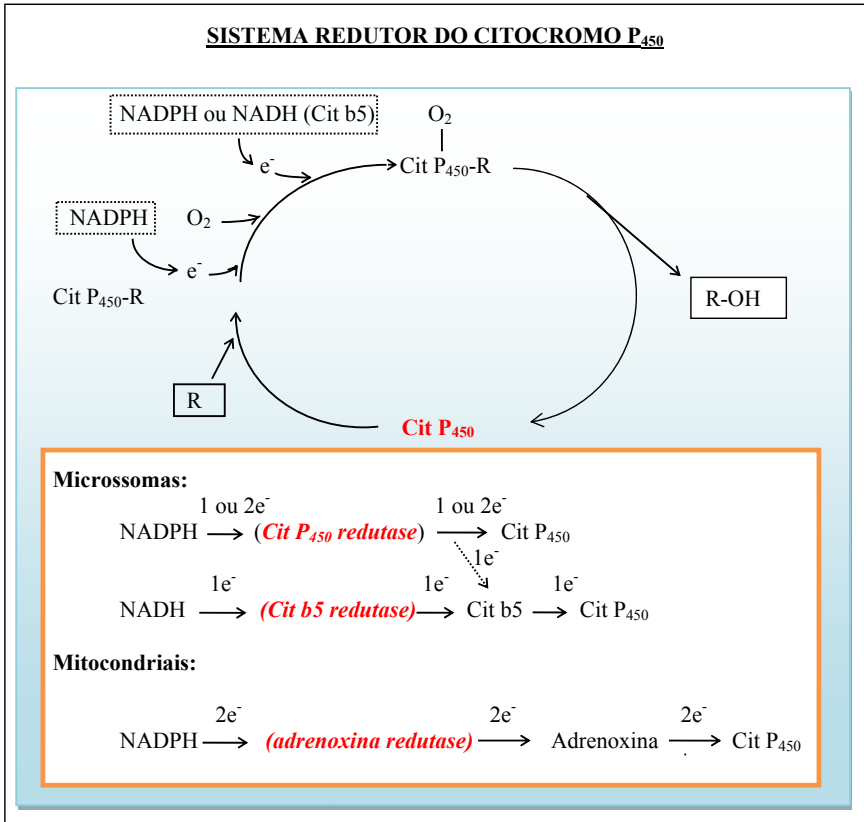
HIDROXILAÇÃO PELO CITOCROMO P₄₅₀ **(mitocôndrias ou microsomas)**

Esquema geral:

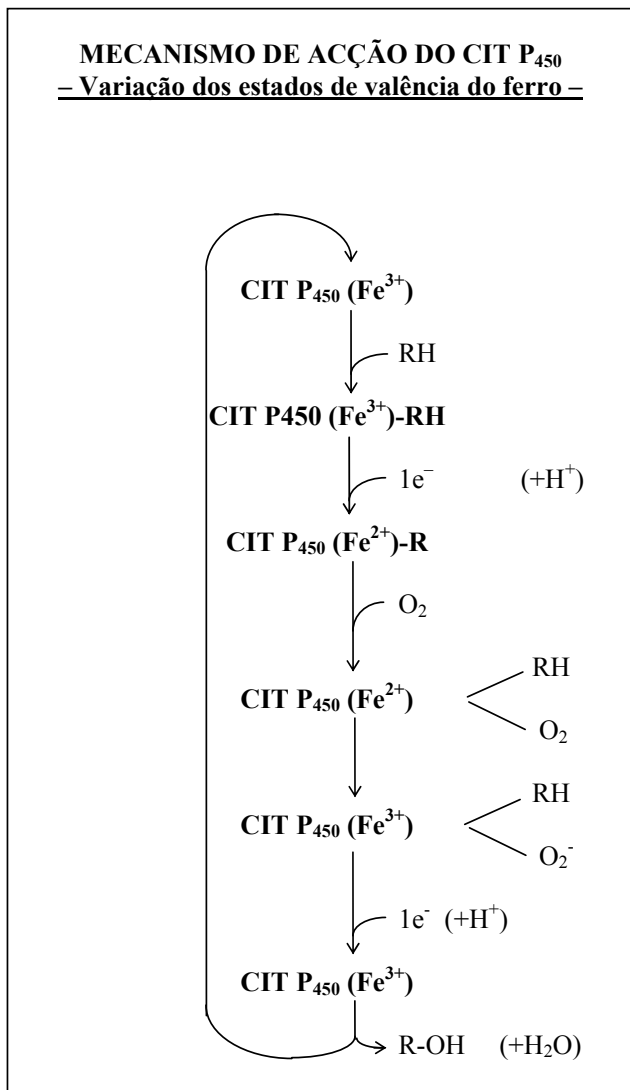


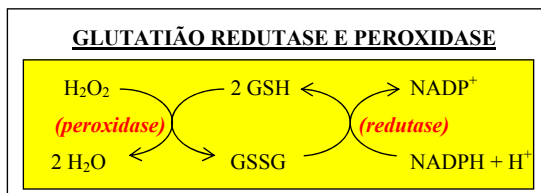
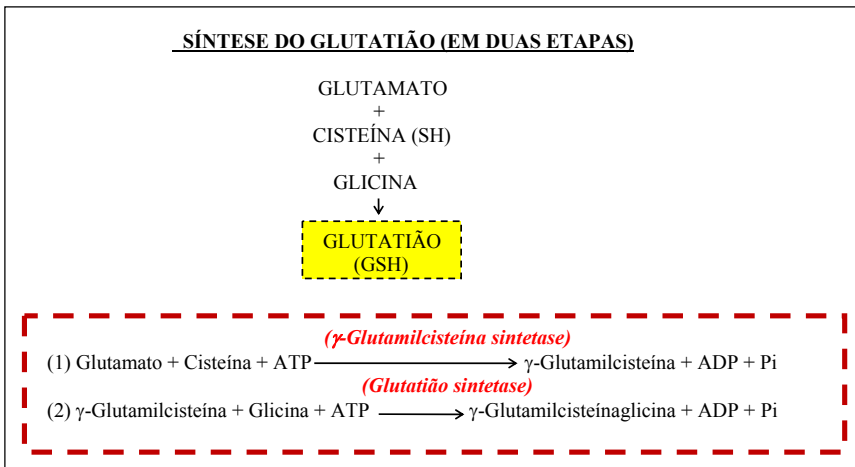
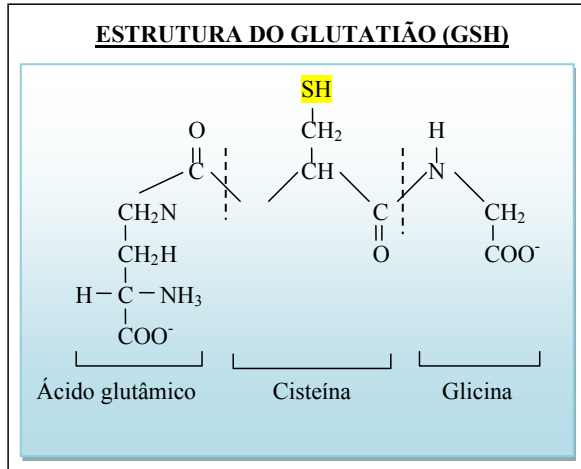
MECANISMO REDUTOR DO CIT P₄₅₀

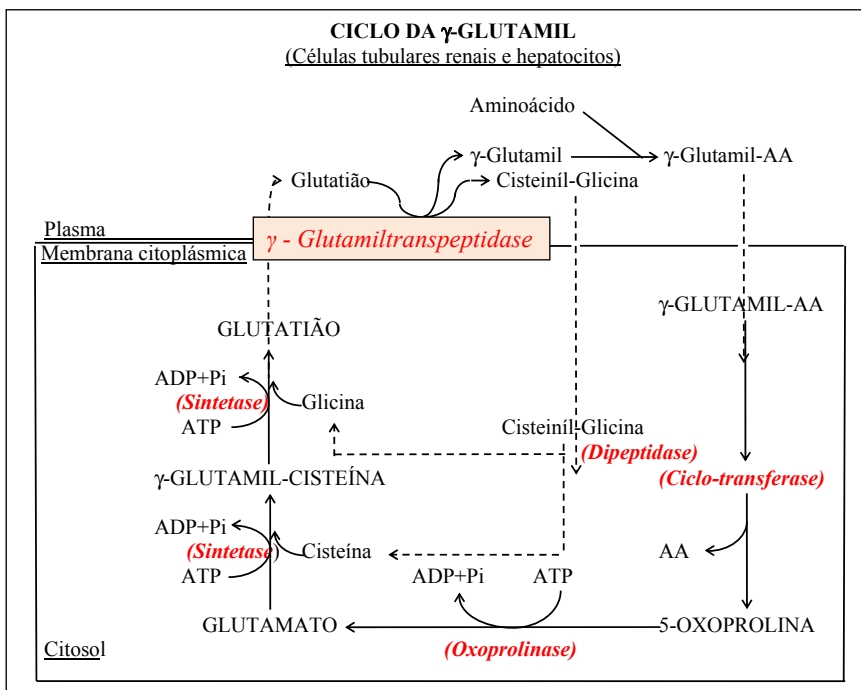
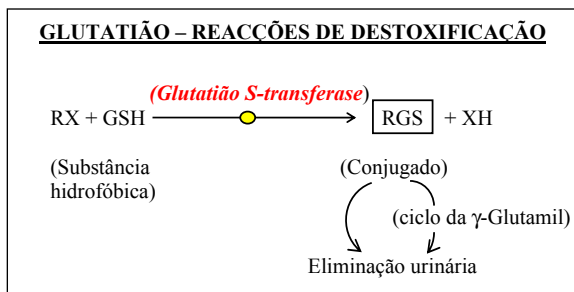




MECANISMO DE ACÇÃO DO CIT P₄₅₀
- Variação dos estados de valência do ferro -







CAUSAS MAIS COMUNS DA VARIACÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS

Níveis sub – terapêuticos

Doses demasiado baixas
 Não aderência do doente
 Mal absorção
 Metabolização rápida

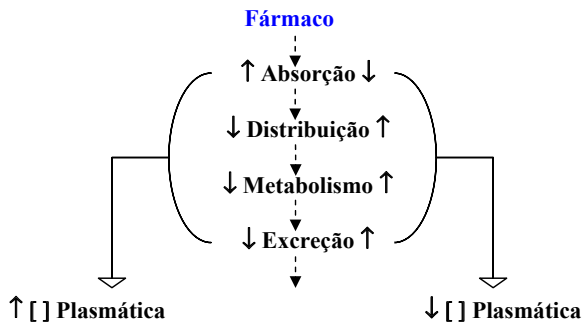
Níveis tóxicos

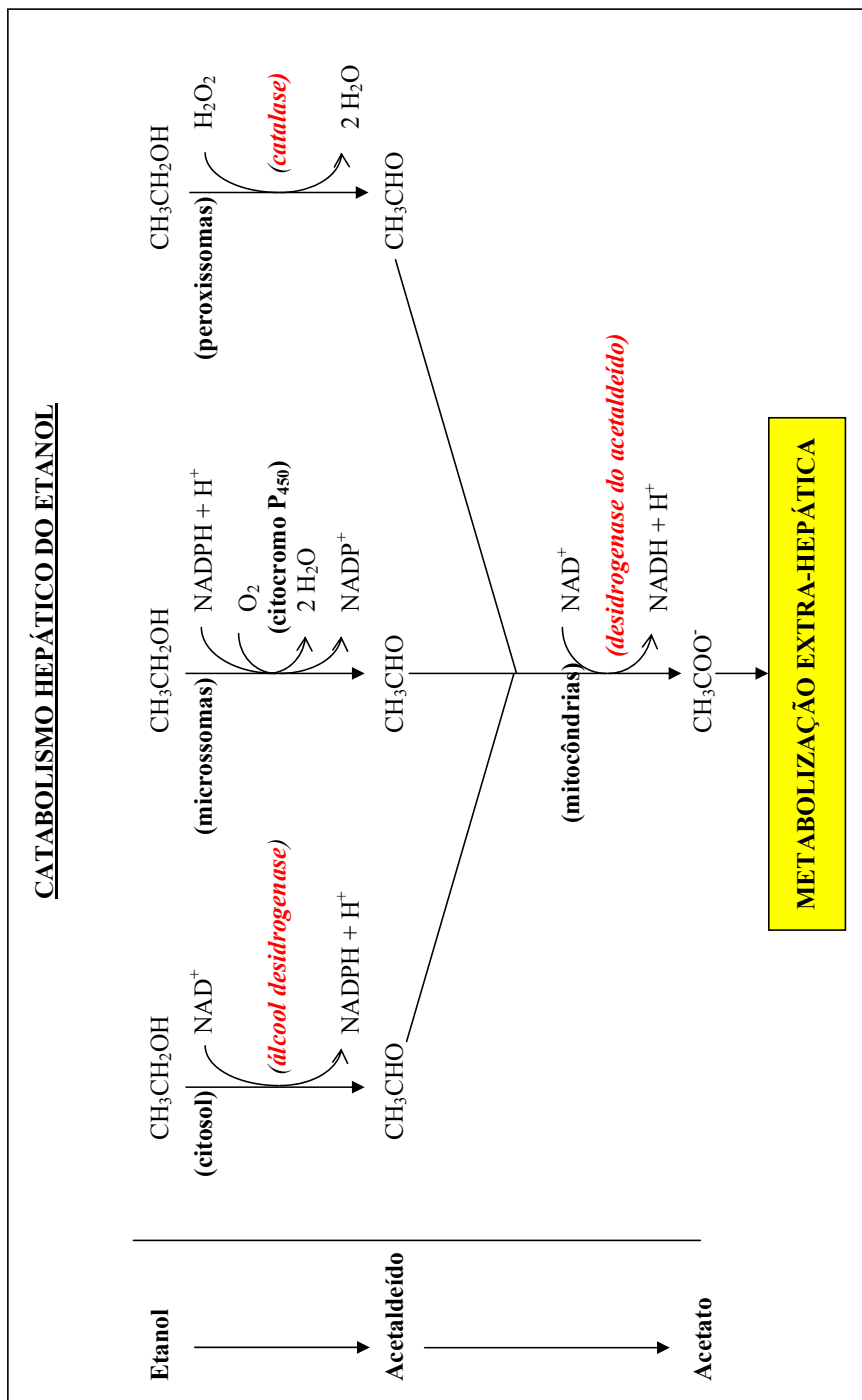
Sobredosagem
 Medicação excessivamente frequente
 Redução da função rena
 Redução da metabolização hepática

EXAMES LABORATORIAIS OBRIGATÓRIOS NAS SUSPEITAS DE INTOXICAÇÃO

- Ureia
- Electrólitos (ionograma)
- Testes de função hepática
- Testes de função renal
- Glicemia
- pH e gases do sangue

INTERACCÕES DE SUBSTÂNCIAS COM ACCÃO TERAPÊUTICA





EFEITOS METABÓLICOS DO ETANOL		
Adaptação metabólica	Mecanismo	
Consequências potenciais		
<p>Por ↑ [NADH] / [NAD] citosol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inibição da gliconeogênese 	<p>Ativação de etapas pelo NADH em excesso: Piruvato → lactato Oxaloacetato → malato</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Hipoglicemia em jejum . Hiperlactatemia . Acidose láctica . Hiperuricemia <ul style="list-style-type: none"> - ↑ secreção renal do lactato, que compete com eliminação do urato; - Aumento da relação ATP/ADP, o que estimula a síntese das purinas e a degradação de metabólitos
<p>Por ↑ [NADH] / [NAD⁺] mitocondrial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inibição do ciclo do citrato 	<p>Inibição das etapas catalisadas pelas desidrogenases NAD-dependentes: (isocitrato → α-cetogluturato, α-cetogluturato → succinil-CoA, malato → oxaloacetato)</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Acetaldeído em circulação (formando conjugados de oxidação com proteínas do sangue e dos tecidos)
<ul style="list-style-type: none"> - Inibição da β-oxidação dos ácidos gordos 	<p>Inibição do L-3-hidroacil-CoA desidrogenase</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Diminuição da cetogênese . Acumulação de triacilgliceróis (fígado gordo)
<ul style="list-style-type: none"> - Inibição da ativação do acetato em acetil-CoA 	<p>Inibição da sintetase do succinil-CoA (com inibição da síntese da GTP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Acetato em circulação, para utilização pelos tecidos extra-hepáticos

CATABOLISMO HEPÁTICO DO ETANOL –Sistemas enzimáticos intervenientes –	
Sistema celular	Localização
Desidrogenase do acetaldeído	Citosol
Monooxigenases (citocromo P450)	Microsomas
Catalase	Peroxisomas

ENZIMAS SÉRICAS – Tipos, funções e condições de detecção –	
<u>Tipos e funções</u>	<u>Observações</u>
▪ Enzimas com funções intravasculares	–
▪ Enzimas com funções intracelulares ou no tubo digestivo	Detecção na circulação após lesão ou hiperproliferação nos tecidos de onde provêm; a actividade enzimática é proporcional à gravidade da anomalia

PROTEÍNAS TOTAIS – Concentração sérica –	
Variação	Interpretação
<u>Aumento</u>	Em geral resulta do aumento da fracção das globulinas ou da presença de paraproteínas
<u>Diminuição</u>	Em geral resulta da hipo-albuminémia

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS – Tipos e características principais-		
Designação	Funções	Utilidade diagnóstica
α_1 -Antitripsina	Inibidor das proteases	Deficiência da α_1 -Antitripsina (↓)
β_2 -Microglobulina	Fracção de antígeno HLA das membranas celulares	Disfunção tubular renal (↑)
Ceruloplasmina	Oxidase	Doença de Wilson (↓)
Proteína C reactiva	Resposta imunológica	Doenças inflamatórias agudas (↑)
Transferrina	Transporte do ferro	Metabolismo do ferro
Ferritina	Fixa o ferro nos tecidos	Estado dos depósitos de ferro corporal
Haptoglobina	Fixa o transporte de hemoglobina livre em circulação	Hemólise intravascular (↓)
Hemopexina	Fixa e transporta grupos heme – livres em circulação	Hemólise intravascular (↓)
Globulina de ligação das hormonas sexuais (SHBG)	Fixa e transporta testosterona e estradiol	Estudo hormonal
Globulina de ligação das hormonas tiroideias (TGB)	Fixa e transporta as hormonas tiroideias	Estudo hormonal

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS – – Principais tipos de função –	
<u>Funções</u>	<u>Exemplos</u>
1. Transporte	Apolipoproteínas (colesterol, triacilglicerol) Transferrina (ferro) Transcortina (cortisol)
2. Defesa imunológica humoral	Imunoglobulinas
3. Determinação da pressão osmótica	Todas (em especial a albumina)
4. Enzimática	Proteases da coagulação
5. Inibição enzimática	α_1 -Antiproteinasas
6. Tampão	Todas

CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

- A maioria é sintetizada nos hepatócitos
- A maioria é sintetizada em polirribosomas aderentes ao retículo endoplasmático (sob a forma de pré-proteínas, dependentes de modificações específicas pós-tradução, subsequentes)
- Na maioria são glicoproteínas
- A maioria evidencia polimorfismos genéticos
- Cada tipo tem um tempo próprio de meia-vida ($T_{1/2}$) em circulação
- Os níveis em circulação variam na dependência dos estímulos indutores nas respectivas síntese, catabolismo, remoção e/ou volume de distribuição

PRINCIPAIS PROTEÍNAS DO PLASMA

Albumina (cerca de 60%)

Globulina

Fibrinogénio

PRINCIPAIS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

CLASSES

SUBCLASSES

Pré-albumina

Albumina

Globulinas

α_1

α_1 -Antitripsina
 α_1 -Glicoproteína ácida

α_2

α_2 -Macroglobulina
Ceruloplasmina
Haptoglobina

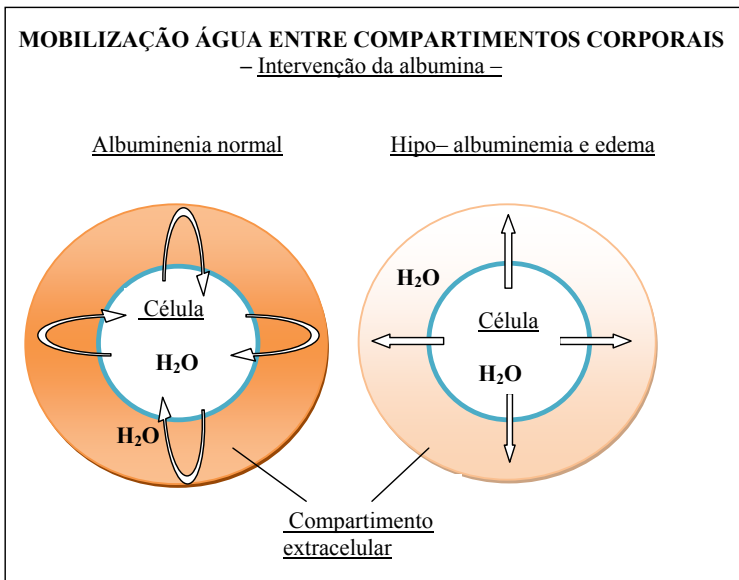
β_1

Transferrina
LDL
Fracção C_3 do complemento

γ

Imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE)

CONCENTRAÇÃO ANORMAL DE PROTEÍNAS TOTAIS PLASMÁTICAS		
Mecanismos alterados	Tipo de alterações mais comuns	
	Aumento de concentração	Diminuição de concentração
<u>Síntese</u>	↑ Globulinas (ex: hipergamaglobulinémia) ↑ Paraproteínas (ex: d. Waldenström)	↓ Albumina (ex: mal-absorção) ↓ Globulinas (ex: imunodeficiência)
humoral)		
<u>Volume de distribuição</u>	↑ Proteínas totais (ex: desidratação)	↓ Proteínas totais (ex: hiper-hidratação)
<u>Catabolismo e/ou excreção</u> (queimadura)	Hemoconcentração (ex: estase venosa postural)	↑ Excreção (ex: perda proteica por ↑ Catabolismo (ex: d. neoplásica)



PRINCIPAIS CAUSAS DE HIPO-ALBUMINÉMIA

Diminuição da síntese: :

- Malnutrição
- Mal-absorção
- Hepatopatias

Hipercatabolismo e/ou aumento da excreção:

- Perdas gastrointestinais
- Queimaduras
- Hemorragias
- Síndromas nefróticos
- Estados hipercatabólicos
 - Septicemia
 - Febre
 - Pós-traumatismo
 - Neoplasias

Aumento do volume de distribuição:

- Hiper-hidratação
- Aumento da permeabilidade capilar
(ex. septicemia, hipoxia)

Combinação de duas ou mais das situações anteriores

α_1 -ANTIPROTEINASE (α_1 -Antitripsina, α_1 -AT)

– Principais características –

- Principal α_1 -globulina plasmática (90%); glicoproteína (uma cadeia peptídica com 394 AA ligada a 3 cadeias de oligossacáridos); 52.000 Da
- Sintetizada nos hepatócitos (e macrófagos)
- Funções: principal inibidor plasmático das serina-proteases

ALBUMINA

– Principais características –

- Principal proteína plasmática (60%; 4,5g/dL)
- T_{1/2} = 20 dias
- Existe no plasma (40%) e espaço extracelular (60%)
- Polipéptido (585 AA; 17 pontes SS; PM = 69000 Da; conformação elipsoidal)
- Sintetizada nos hepatócitos (25% das proteínas secretadas; 12g/dia), como pré-pro-albumina. A síntese diminui em estados hipoproteicos ou patológicos.
- Determinante principal (80%) da pressão oncótica; não afecta a viscosidade plasmática.
- Funções: transporte de múltiplos ligandos, p.ex: ácidos gordos, bilirrubina, heme, esteroides, cálcio, triptofano, cobre (10%), drogas.

CERULOPLASMINA– Principais características –

- α_2 -Globulina; glicoproteína; 160.000 Da.
- Sintetizada nos hepatocitos.
- Funções: transporte de 90% do cobre no plasma (1 mole ceruloplasmina/6 átomos cobre).
- Actividade enzimática (oxidase).

HAPTOGLOBINA (Hp)– Principais características –

- α_2 -Globulina; glicoproteína; 90.000 Da; três espécies polimorfas (Hp1; Hp2-1; Hp2-2).
- Sintetizada nos hepatocitos; proteína de fase aguda positiva.
- T1/2 livre = 5 dias; complexos Hp-Hb = 90 min.
- Funções: fixa (por associação não covalente) e transporta a hemoglobina para degradação nos hepatocitos recuperando o ferro, evitando a sua eliminação pelo rim (perdas de ferro e/ou precipitação tubular).

TRANSFERRINA (Tf)– Principais características –

- β_1 -Globulina, glicoproteína, 80000 Da; mais de 20 espécies plasmáticas
- Sintetizada nos hepatocitos
- Funções: transporte de ferro plasmático (2 átomos de Fe^{3+} /1 mole Tf), entre o local de absorção ou depósito e o de utilização.

TESTES DA FUNÇÃO HEPÁTICA

– Concentração ou actividade –

Mais comuns:

- Bilirrubina (total, conjugada e não conjugada)
- Derivados da bilirrubina – urobilinogénio
- Enzimas plasmáticas:
 - Aminotransferases (do aspartato e da alanina)
 - γ Glutamil transferase
 - Fosfatase alcalina
- Proteínas plasmáticas:
 - Totais
 - Albumina
 - Imunoglobulinas
 - (Tempo de) protrombina
 - Outras:
 - α_1 -Antitripsina
 - Ceruloplasmina
 - Tranferrina
 - α -Fetotroteína

Especializados (testes dinâmicos):

- Depuração hepática
 - Excreção da bromosulfaleína
 - Excreção da indocianina verde
 - Tolerância à galactose
 - Desmetilação da ^{14}C -aminopirina
 - Depuração da cafeína
- Actividade enzimática microsómica
- Concentração plasmática
 - Ácidos biliares
 - Conjugados da bilirrubina
- Actividade da glutatião-S-transferase plasmática

PROTEÍNAS DE TRANSUDADOS E EXSUDADOS

Transudado:

Líquido presente em cavidade virtuais, com baixo conteúdo em proteínas (< 30 g/L), resultante da filtração trans-endotelial

Exsudado:

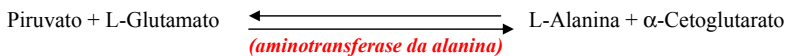
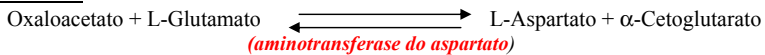
Líquido com elevado conteúdo em proteínas (> 30 g/L), secretadas activamente nas cavidades virtuais em resposta a inflamação local

ENZIMAS PLASMÁTICAS**– Origem possível –**

- Secreção celular (p.ex.: factores do complemento, factores da coagulação)
- Renovação celular normal
- Indução enzimática intracelular (p.ex. renina)
- Diminuição da depuração (p.ex. amilase, na insuficiência renal aguda)
- Proliferação celular (p.ex. fosfatase ácida, em tumores da próstata e nas metástases)
- Pós-lesão celular (p.ex.: tripsina, na pancreatite aguda)

ENZIMOLOGIA CLÍNICA

– Transaminases (ou Aminotransferases) do Aspartato
(ou glutâmico-oxaloacética) e da Alanina (ou glutâmico-pirúvica)-

1. Actividades**2. Localização**

Ampla distribuição tecidual

3. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)

Fisiológicas:

. Recém-nascido

Patológicas

. Hepatopatias (agudas ou crónicas; com ou sem colestase)

. Enfarte do miocárdio

. Hipoxemia e hipoxia graves

. Destruição ou esmagamento tecidual (pós-traumática ou pós-cirúrgico)

. Miopatias

. Pancreatite

. Hemólise

ENZIMOLOGIA CLÍNICA
– Creatina-cinase –

1. Características
 - . Dímero (dois monómeros, M e B)
 - . Três isoenzimas (BB, MM e MB)
2. Actividade

$$\text{creatina} + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{(creatina-cinase)}} \text{creatina-fosfato} + \text{ADP}$$
3. Localização
 - BB – cérebro
 - MM – músculo esquelético
 - MB – miocárdio
4. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)

Fisiológicas:

 - . Recém-nascido

Patológicas:

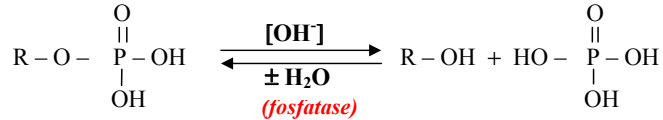
 - . Enfarte do miocárdio
 - . Rabdomiólise
 - . Hiperpirexia extrema
 - . Hipercontratura muscular (exercício físico exaustivo, grande mal epiléptico)
 - . Outras doenças musculares (miosite, distrofia)
 - . Hipotireoidismo

ENZIMOLOGIA CLÍNICA
γ-Glutamiltransferase ou Transpeptidase –

1. Actividade

$$\text{Aminoácidos} + \text{GSH} \longrightarrow \gamma\text{-Glutamil-aminoácido} + \text{cisteinil glicina}$$

(γ-glutamyltransferase)
2. Localização principal
 - . Fígado
 - . Rim
 - . Pâncreas
3. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)
 - . Doença hepatobiliar
 - . Indução medicamentosa (p.ex: anti-convulsiantes, álcool)
 - . Pancreatite
 - . Insuficiência cardíaca congestiva

ENZIMOLOGIA CLÍNICA– Fosfatase alcalina –**1. Atividades** (em pH alcalino)**2. Localização principal** (e isoenzimas específicos)

- . Fígado
- . Osso (osteoblastos)
- . Placenta
- . Epitélio intestinal

3. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)*Fisiológicos:*

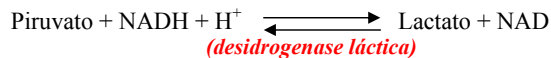
- . Infância
- . Gravidez (no 3º trimestre, por aumento da isoenzima placentária)

Patológicas:

- . Algumas doenças ósseas (p.ex: d. Paget, osteomalácia, raquitismo)
- . Colestase (intra e extra-hepática)
- . Hiperparatiroidismo primário com repercussão óssea
- . Doença tumoral (óssea ou hepática)
- . Doença renal com envolvimento ósseo
- . Hepatopatia (infiltrativa, cirrose, hepatite)
- . Doença inflamatória intestinal

ENZIMOLOGIA CLÍNICA– Desidrogenase láctica –**1. Características**

- Tetrâmero (dois pares de monômeros, M e H)
- Cinco isoenzimas (H₄, M₄ e isoformas intermédias)

2. Atividade**3. Localização**

Ampla distribuição

4. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)

- . Doença hepática aguda
- . Enfarte do miocárdio
- . Miopatia
- . Doença renal
- . Anemias e hemoblastoses

ENZIMOLOGIA CLÍNICA
–Fosfatase ácida–

1. Actividade (em pH ácido)

$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R} - \text{O} - \text{P} - \text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array} & \xrightleftharpoons[\pm \text{H}_2\text{O}]{[\text{H}^+]} & \text{R} - \text{OH} + \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{HO} - \text{P} - \text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array} \\ & & \text{(fosfatase)} \end{array}$$

2. Localização

Principal
Próstata (isoenzima específico)

Outras localizações
Eritrocitos
Plaquetas
Osso
Fígado
Baço

3. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)

- . Tumor da próstata
- . Prostatite

ENZIMOLOGIA CLÍNICA
–Amilase–

1. Actividade (endoglicosidade, com acção na ligação glicosídica α_{1-4})

$$\text{Amido ou glicogénio} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{(\alpha\text{-amilase})} \text{maltose} + \text{maltotriose} + \text{dextrina } \alpha\text{-limite}$$

2. Localização
Glândulas salivares e pâncreas exócrino (isoenzimas)

3. Principais causas do aumento de concentração (no soro ou no plasma)

- . Pancreatite aguda
- . Doença intestinal aguda (perfuração, obstrução ou inflamação)
- . Doença renal (aguda ou crónica)
- . Cetoacidose diabética
- . Doença obstrutiva ou inflamatória das glândulas salivares
- . Espasmo do esfíncter de Oddi (p.ex.: terapêutica com morfina)
- . Macroamilasemia (por redução da depuração renal)

TRAUMATISMO/AGRESSÃO CORPORAL

– Principais consequências –

Hemorragia
 Colapso
 Dor
 Lesões teciduais
 Infecções
 Restrição de água e alimentos
 Imobilização

TRAUMATISMO/AGRESSÃO CORPORAL

– Principais respostas metabólicas –

<u>Resposta catabólica</u>	<u>Principal mediador</u>
Glicogenólise (hepática)	Glicagina
Gliconeogénese	Glicagina
Lipólise	Epinefrina, glicagina
Proteólise	Cortisol

TRAUMATISMO/AGRESSÃO CORPORAL

– Fases da resposta metabólica –

	<u>Período</u>	<u>Mecanismos</u>	<u>Resultados</u>
Adaptação circulatória	Inicial (até 1 dia)	. Restauração . Mantém a perfusão	. Recuperação . Necrobiose
Adaptação metabólica	Posterior (dias ou semanas)	. Disponibilização de energia (resposta catabólica e anabolismo subsequente)	. Restauração corporal

CITOCINAS

–Alguns efeitos biológicos (autócrinos e/ou parácrinos)–

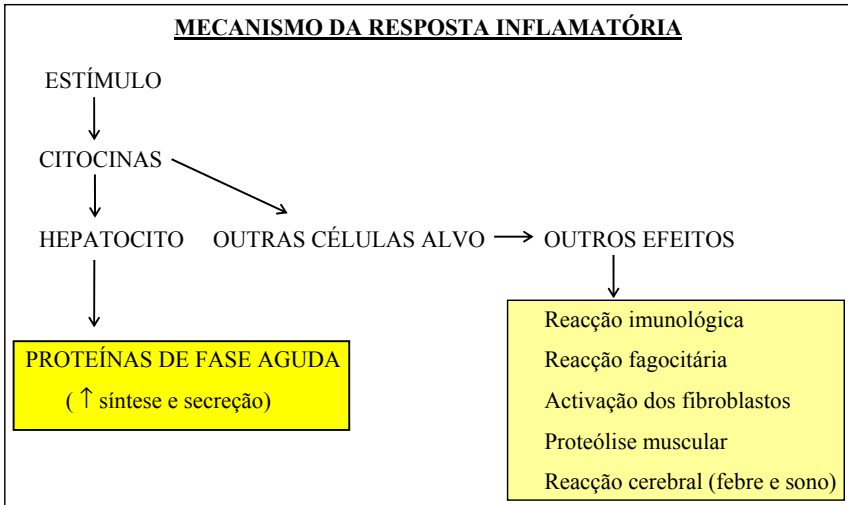
- . Influência no metabolismo e nas actividades celulares
- . Controlo da proliferação, diferenciação e do fenotipo celular
- . Controlo da hematopoiese
- . Controlo da resposta imunológica e das defesas contra vírus e parasitas
- . Regulação da resposta inflamatória, fagocitária e citotóxica
- . Remodelação óssea
- . Reparação de feridas

CLASSES DE CITOCINAS

- . **Factores de Crescimento** (ex: EGF, PDGF, FGF, IGF, NGF)
- . **Linfocinas** (ex: IL 1 a 8)
- . **Factores Indutores de Colónias** (ex: GM-CSF, G-CSF, M-CSF, EPO, LIF)
- . **Factores de Transformação de Crescimento** (ex: TGF α e β)
- . **Factores da Necrose Tumoral** (ex: TNF α e β)
- . **Interferões** (ex: IFN α , β e γ)

TRANSDUÇÃO DE SINAL DAS CITOCINAS
(Principais mecanismos de acção intracelular)

- . **Proteínas G-AMP cíclico** – proteínas cinase A
- . **Tirosina-cinases**
- . **Fosfolipases A₂, C e D**
- . **Inositol – fosfato** – cálcio intracelular
- . **Diacilglicerol** – proteínas cinase C
- . **Araquidonato** – eicosanoides



INTERLEUCINA-6

–Principais indutores –

IL-1: Interleucina – 1

TNF: Factor de necrose tumoral

POGF: Factor de crescimento derivado das plaquetas

IFN: Interferões

LPS: Lipopolissacáridos bacterianos

INTERLEUCINA- 6

– Principais locais de síntese e secreção –

Linfocitos T

Monocitos-macrófagos

Fibroblastos

Células endoteliais

FIBRINOGENÍO

– Principais funções fisiológicas e consequências fisiopatológicas –

(a) Funções na hemostase e fibrinólise

- . Formação da fibrina (como precursor)
- . Activação da agregação plaquetária
- . Regulação da activação e inactivação da trombina
- . Activação do Factor XIII
- . Activação da fibrinólise

(b) Acção Hemorreológica

- . Determinante da viscosidade plasmática (e sanguínea)
- . Activação da agregação eritrocitária

(c) Acção aterotrombótica

- . Formação de depósitos de fibrina na íntima
- Fixação de lipoproteínas na placa fibrosa
- . Formação da placa de ateroma e de microtrombos locais

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

– Utilidade clínica da avaliação quantitativa –

- Despiste de doença orgânica em actividade
- Controlo prospectivo da situação

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA NO PLASMA

Variação negativa

α_2 HS glicoproteína
Albumina
Transferrina

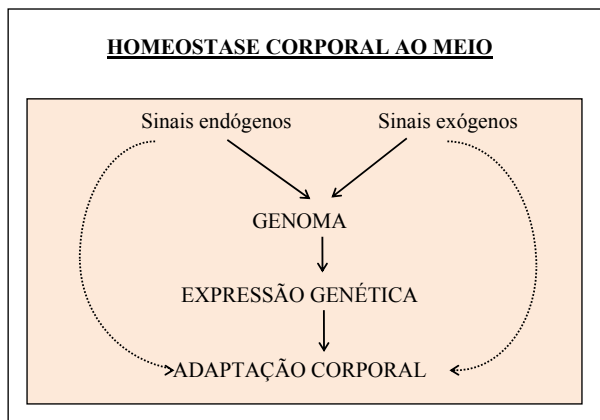
Variação positiva

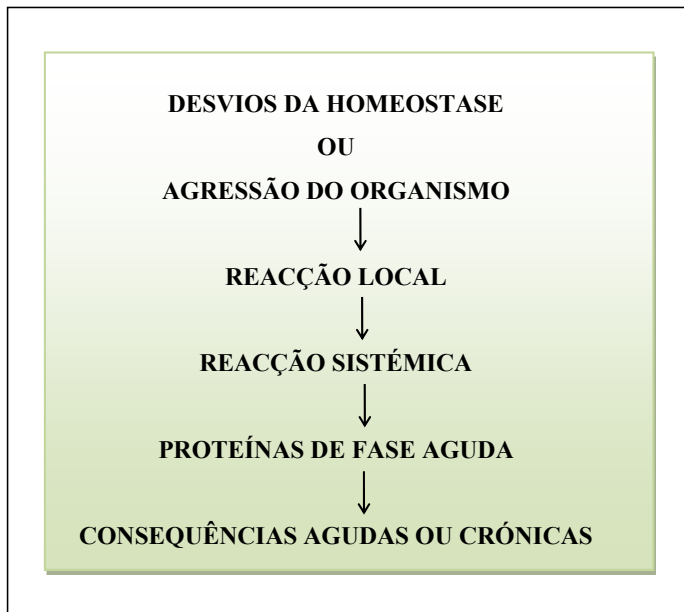
Ceruloplasmina
C₃

 α -1 Glicoproteína ácida
 α -1 Antitripsina
 α -1 Antiquimotripsina
Haptoglobina
Fibrinogénio

Proteína C-reactiva
Amilóide A

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA		
– Principais tipos, factor aproximado da variação plasmática e tempo de resposta)-		
Negativas		
Albumina		
Transtiretina		
α_2 -HS-glicoproteína		
Proteína de fixação do retinol		
Positivas	Factor de variação	Tempo de latência (h)
Inibidores das Proteases		
α_1 -antitripsina	2-4	24
α_1 -antiquimotripsina	2-10	10
Proteínas de transporte ou fixação		
Haptoglobina	2-10	24
Ceruloplasmina	< 2	48-72
Proteínas de Hemostase		
Fibrinogénio	2-10	24
α_2 -antiplasmina	< 2	–
Proteínas Efectoras		
Proteína-C-reactiva	10-100	6-10
Amilóide A sérico	10-100	6-10
Complemento (C ₃ , C ₄)	<2	48-72
α_1 -glicoproteína ácida	2-10	24
C ₁ -inactivador	<2	–





RESPOSTA HEPÁTICA DE FASE AGUDA

Rápido aumento ou diminuição da síntese e secreção das proteínas plasmáticas pelo fígado, após estimulação hepatocitária por citocinas, na sequência de uma alteração da homeostase corporal.

RESPOSTA DE FASE AGUDA

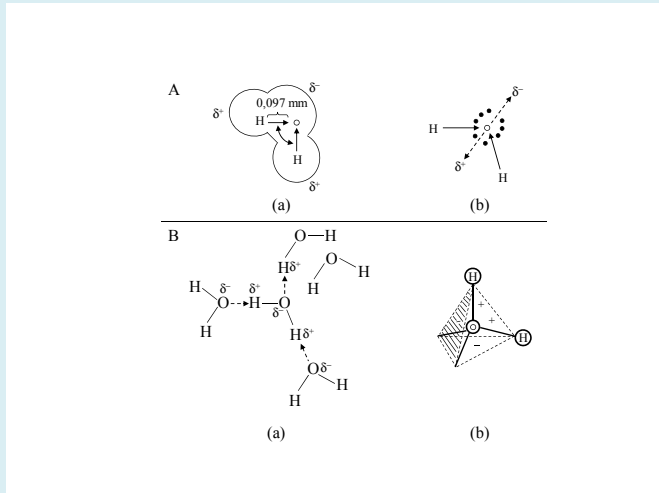
Adaptação ao organismo visando a correcção de alterações da homeostase induzida por traumatismos, infecções, neoplasias ou desvios neurológicos. Inclui uma fase da reacção local, a que se segue uma reacção sistémica

14 – ÁGUA, LÍQUIDOS ORGÂNICOS E EQUILÍBRIO HIDROSSALINO E ÁCIDO-BASE

(a) Água e líquidos orgânicos

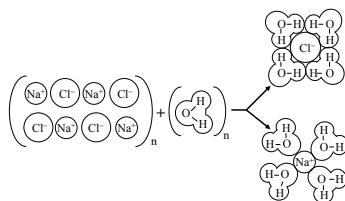
ÁGUA

Esquema de uma molécula de água. Cada molécula, A-(a), é representada como dipolo eléctrico, evidenciando as ligações covalentes H-O; (b) cada átomo de oxigénio, com electrões na camada externa, atrai os 2 electrões, 1 de cada átomo de hidrogénio; B-(a) união de 1 molécula de água a outras 4 adjacentes (os ponteados representam ligações hidrogeniónicas entre átomos de H e O de moléculas diferentes; (b) as ligações (hidrogeniónicas e covalentes) de cada molécula de água estão como que orientadas para os vértices de um tetraedro regular.



ÁGUA

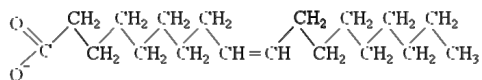
Hidratação do cloreto de sódio: cada ião (Na^+ ou Cl^-) fica rodeado por cerca de 4 moléculas de água.



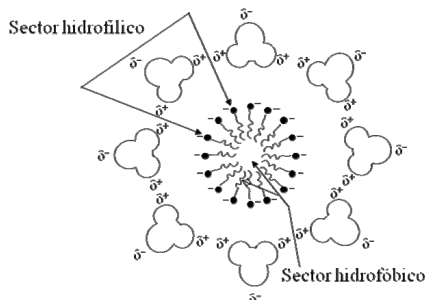
INTERACÇÃO ÁGUA-LÍPIDOS, COM FORMAÇÃO DE MICELAS

Lípidos com grupos ou extremidades hidrofílicas podem interagir com a água, formando estruturas globulares, intituladas micelas. O esquema apresenta uma molécula fosfolipídica (a), com extremidade polar (grupo carboxilato, com carga negativa) (b) Em meio aquoso, as extremidades hidrofílicas dos fosfolípidos localizam-se à periferia da micela, em contacto com as moléculas de água envolvente, enquanto os segmentos hidrofóbicos ficam compactados no interior.

(a)



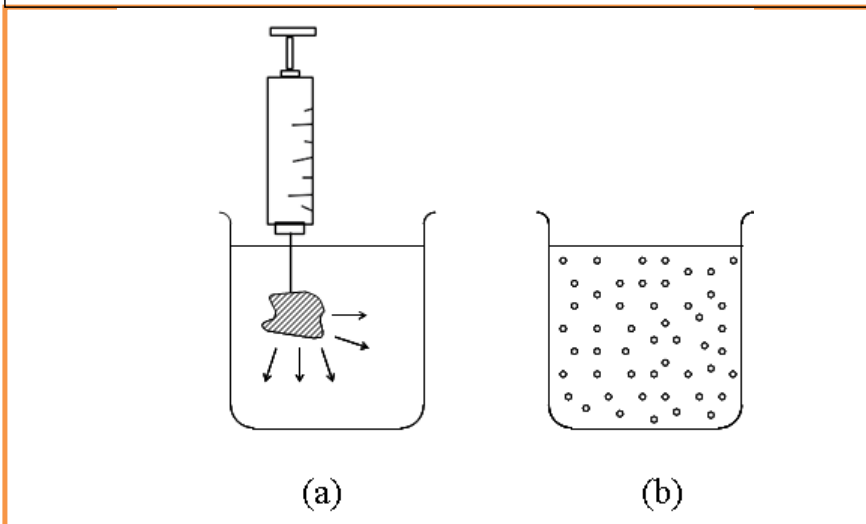
(b)



ÁGUA -Algumas propriedades físicas da água e outros solventes -				
Substâncias	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)	Calor de vaporização (Cal/g)	Calor de fusão (Cal/g)
Água	0	100	540	80
Etanol	-114	78	204	24,9
Acetona	- 95	56	125	23
Acetato de etilo	- 84	77	102	-
Clorofórmio	- 63	61	59	-

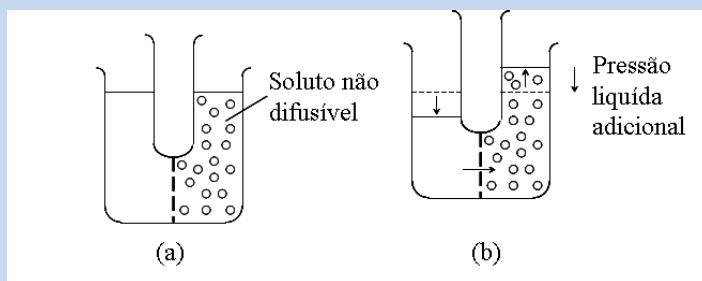
FENÓMENO DA DIFUSÃO

As moléculas constituintes de determinada substância em concentração elevada (a) dispersam-se no meio aquoso até atingirem uma distribuição uniforme no solvente (b)



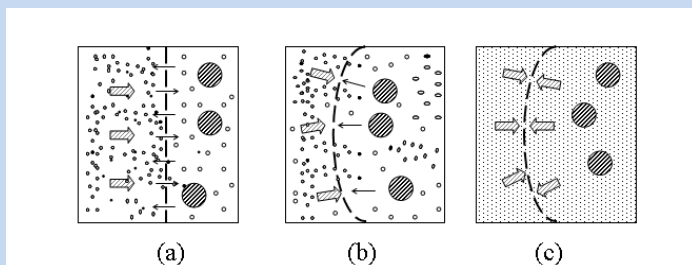
OSMOSE E PRESSÃO OSMÓTICA

Em (a), volumes iguais de água (na coluna da esquerda) e de um soluto não miscível (à direita) estão separados por uma membrana semipermeável; em consequência, as moléculas de água atravessam facilmente a membrana (osmose), misturando-se com as moléculas não miscíveis; o volume no compartimento da direita aumenta até que a pressão adicional impede a continuação da osmose. A pressão que se opõe à osmose representa a pressão osmótica.



DESENVOLVIMENTO DA PRESSÃO OSMÓTICA

As moléculas do solvente (água) atravessam facilmente a membrana semipermeável da direita para a esquerda, sendo muito reduzida a permuta por moléculas do soluto não miscível em sentido inverso; em consequência aumenta o volume e a pressão do compartimento da direita, a par com a distensão da membrana para a esquerda (b); esta distensão cessa quando a pressão acrescida do compartimento da direita impede a difusibilidade de mais moléculas de água. O novo ponto de equilíbrio a nível da membrana é definido pelo valor da pressão osmótica.



ÁGUA

Volume médio (em mililitros) de ingestão e eliminação diária por adulto saudável (peso médio de 70kg, em repouso e sob temperatura ambiente moderada)

Ingestão	(ml)
Água ou bebidas	1400
Água misturada nos alimentos	800
Água resultante da oxidação metabólica	300
Total aproximado	2500
Eliminação	(ml)
Urina	1400
Respiração	400
Perspiração insensível	400
Suor	200
Fezes	100
Total aproximado	2500

ÁGUA E COMPARTIMENTOS CORPORAIS

-Distribuição da água corporal no homem adulto normal com 70kg de peso -

Compartimento	ml/Kg peso corporal	Totais (litros)	% Água corporal total
Intracelular	330	23,10	55,0
Extracelular	270	18,90	45,0
Plasma	45	3,15	7,5
Intersticial-linfa	120	8,40	20,0
Tecidos densos	90	6,30	15,0
Transcelular	15	1,05	2,5
Água total corporal	600	42,00	100,00

COMPARTIMENTOS CORPORAIS		
-composição electrolítica do líquido intra e extra-celular -		
Electrólitos	Plasma	Líquido intracelular
	(mEq/litro)	
Catiões		
Na ⁺	142	10
K ⁺	5	141
Ca ²⁺	5	<1
Mg ²⁺	3	58
Aniões		
Cl ⁻	103	4
HCO ₃ ⁻	27	10
HPO ₄ ²⁻ ; H ₂ PO ₄ ⁻	2	112
SO ₄ ²⁻	1	10
Ácidos orgânicos	6	5
Proteínas	16	68

COMPARTIMENTOS CORPORAIS			
- Concentração osmolar de electrolitos e substâncias não-electrolíticas nos principais espaços líquidos do homem adulto saudável -			
Substância	Plasma	Líquido intersticial	Líquido intracelular
	(m Osmol/litro H ₂ O)		
Na ⁺	144	137	10
K ⁺	5	4,7	1,41
Ca ²⁺	2,5	2,4	0
Mg ²⁺	1,5	1,4	31
Cl ⁻	107	112,7	4
HCO ₃ ⁻	27	28,3	10
HPO ₄ ²⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2	11
SO ₄ ²⁻	0,5	0,5	1
Compostos orgânicos	14,2	13,2	94,2

Total	303,7	302,2	302,2

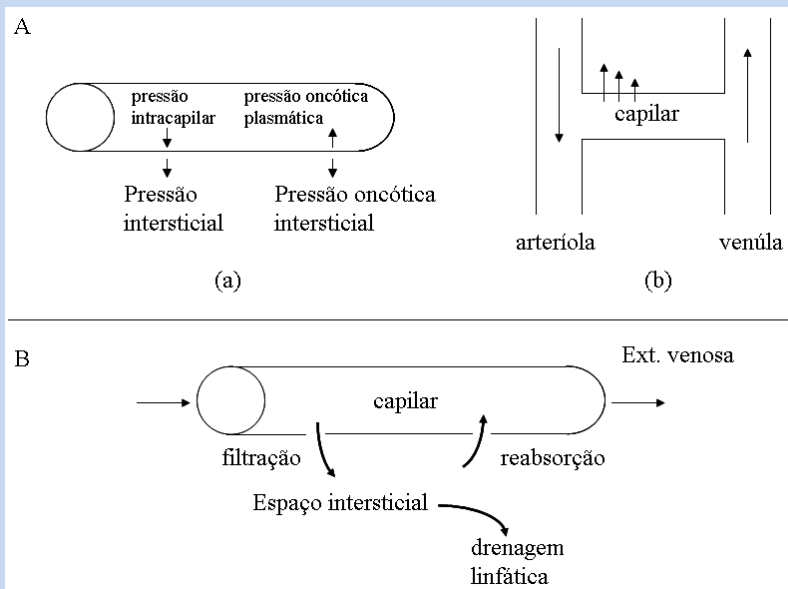
COMPARTIMENTOS CORPORAIS

-Valores da pressão oncótica e hidrostática do plasma e líquido intersticial -

Parâmetro	Extremidade	Extremidade
	arterial	venosa
(mmHg)		
Pressão oncótica		
Plasma	28	28
Líquido intersticial	5	5
Pressão hidrostática		
Plasma	25	10
Líquido intersticial	-6	-6

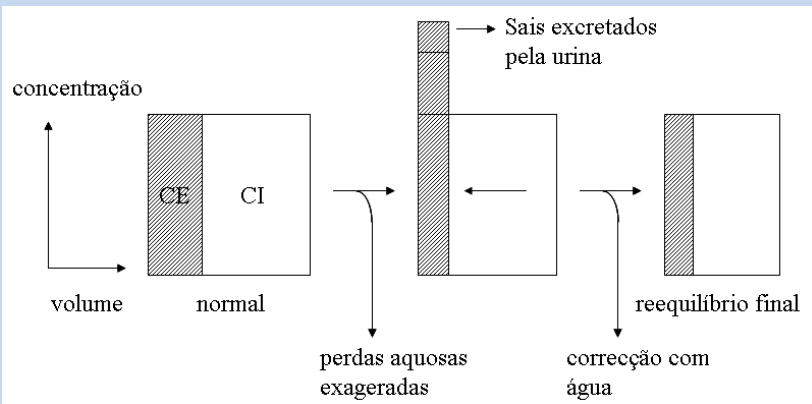
GRADIENTES DE PRESSÃO INTRACAPILAR

Em (A) são representados os gradientes de pressão a nível da parede capilar, determinados (a) do lado interno pela pressão hidrostática da coluna sanguínea e pela concentração proteica plasmática que define a pressão oncótica; a osmose (dos constituintes plasmáticos difusíveis) para o espaço intersticial depende da pressão do conteúdo intersticial. À medida que a osmose prossegue ao longo do trajecto capilar (b) diminui a pressão interna que a determinava inicialmente, até níveis residuais junto da respectiva extremidade venosa. Destes gradientes explica-se (B) a tendência para o predomínio da filtração para o espaço intersticial na proximidade da extremidade arterial, enquanto na extremidade venosa prevalece a reabsorção do líquido intersticial não drenado para os canais linfáticos.



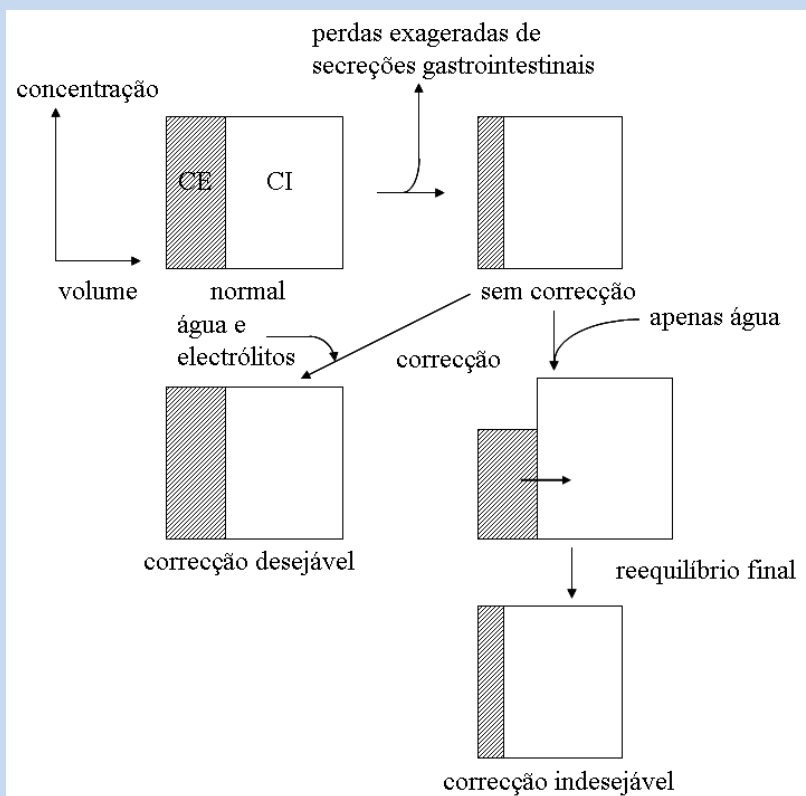
COMPARTIMENTOS CORPORAIS - 1

Variação do volume e concentração após perdas exageradas de solução aquosa. Enquanto não houver compensação externa, o volume e a concentração do compartimento extracelular (CE) diminuem, e a urina fica mais concentrada. Há compensação hídrica inicial à custa do compartimento intracelular (CI). O volume de ambos os compartimentos permanece diminuído enquanto a reposição não compensar a quantidade de água excretada.



COMPARTIMENTOS CORPORAIS-2

Varição do volume do compartimento intra – (CI) e extracelular (CE) por perdas exageradas de água e electrólitos. Há redução inicial do volume de CE e compensação transitória pelo CI, enquanto não houver reposição externa. Se a correcção for apenas de água, o volume perdido tende a ser recuperado mas mantém -se a carência de electrólitos, pelo que equilíbrio final é anormal. A situação só fica totalmente corrigida pela administração de água e electrólitos em quantidades equivalentes às da espoliação.



COMPOSIÇÃO ELECTROLÍTICA DE LÍQUIDOS GASTRO-INTESTINAIS

Local	Concentração (mEq/L)		
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Estômago	70	10	110
Bilis*	140	5	100
Intestino delgado	120	10	100
Intestino grosso (diarreia)	50	30	50
Recto (muco)	100	40	100

* Concentração semelhante nos líquidos pleural e peritoneal

LÍQUIDOS DOS ESPAÇOS POTENCIAIS
 (Cavidades pleural, pericárdica, peritoneal e túnica vaginal)

Volume: Mínimo (alguns ml) em condições normais

Função: Lubrificação das superfícies em contacto

Origem: Entrada por osmose dos capilares adjacentes;
remoção constante por drenagem para a rede linfática local

CARACTERIZAÇÃO DO LÍQUIDO CEFALO-RAQUIDIANO (LCR)

Localização: Cavidade craniana e canal raquidiano
(espaço subaracnoideu, ventrículos e cisternas cerebrais)

Funções: Protecção física do cérebro

Formação: 500 ml/d; secreção dos plexos coroideus ($\pm 2/3$) dos 4 ventrículos, superfícies ventriculares e cérebro: transporte activo de Na⁺, com co-transporte de Cl⁻ do epitélio coroideu para o LCR, e osmose aquosa. Drenagem através das vilosidades aracnoideias (do espaço subaracnoideu para os seios venosos)

Caracterização: Volume – 150 ml

Pressão – 70-180 mmH₂O (média 130 mmH₂O = 10 mmHg) em decúbito, superior à dos seios para onde drena

CARACTERIZAÇÃO DO SANGUE

- Sangue** Líquido circulante (num sistema fechado de vasos sanguíneos) constituído por elementos celulares (eritrocitos, leucócitos e plaquetas) em suspensão numa fase líquida, o plasma.
- Plasma** Fase líquida intravascular que contém os elementos celulares do sangue, em suspensão.
- Soro** Fase líquida que remanesce após a coagulação do sangue. Por conseguinte, o soro não tem os factores de coagulação presentes no plasma, consumidos na coagulação.

PROTEÍNAS DO LÍQUIDO CEFALO-RAQUIDIANO

Concentração: 0,1 – 0,4 g/L

Proteína predominante: albumina (> recém-nascido e idosos)

Anomalias:

- < [Glicose]
(N = 65% do valor da glicemia; diminuída na meningite bacteriana)
- > [Proteína]
(ex: meningites bacterianas, tumores do SNC)
- > Relação [IgG] ou [IgA]/albumina
(ex: doenças desmielinizante)

CARACTERIZAÇÃO DO LÍQUIDO OCULAR

Localização: Humor aquoso – Câmara anterior

Humor vítreo – Entre o cristalino e a retina

Funções: Distensão do olho na configuração esférica

Formação do humor aquoso:

Cerca de 1-2ml/min, por secreção dos corpos ciliares;
Transporte activo de Na^+ , com passagem associada de Cl^- e HCO_3^- do epitélio ciliar para os espaços intracelulares, e osmose aquosa.

Pressão intra-ocular:

16mmHg (variação: 12-20)

CARACTERIZAÇÃO DO SANGUE

- Sangue** Líquido circulante (num sistema fechado de vasos sanguíneos) constituído por elementos celulares (eritrocitos, leucocitos e plaquetas) em suspensão numa fase líquida, o plasma.
- Plasma** Fase líquida intravascular que contém os elementos celulares do sangue, em suspensão.
- Soro** Fase líquida que remanesce após a coagulação do sangue. Por conseguinte, o soro não tem os factores de coagulação presentes no plasma, consumidos na coagulação.

PROTEÍNAS DO LÍQUIDO CEFALO-RAQUIDIANO

Concentração: 0,1 – 0,4 g/L

Proteína predominante: albumina (> recém-nascido e idosos)

Anomalias:

- < [Glicose]
(N = 65% do valor da glicemia; diminuída na meningite bacteriana)
- > [Proteína]
(ex: meningites bacterianas, tumores do SNC)
- > Relação [IgG] ou [IgA]/albumina
(ex: doenças desmielinizante)

CARACTERIZAÇÃO DO LÍQUIDO OCULAR

Localização: Humor aquoso - Câmara anterior

Humor vítreo - Entre o cristalino e a retina

Funções: Distensão do olho na configuração esférica

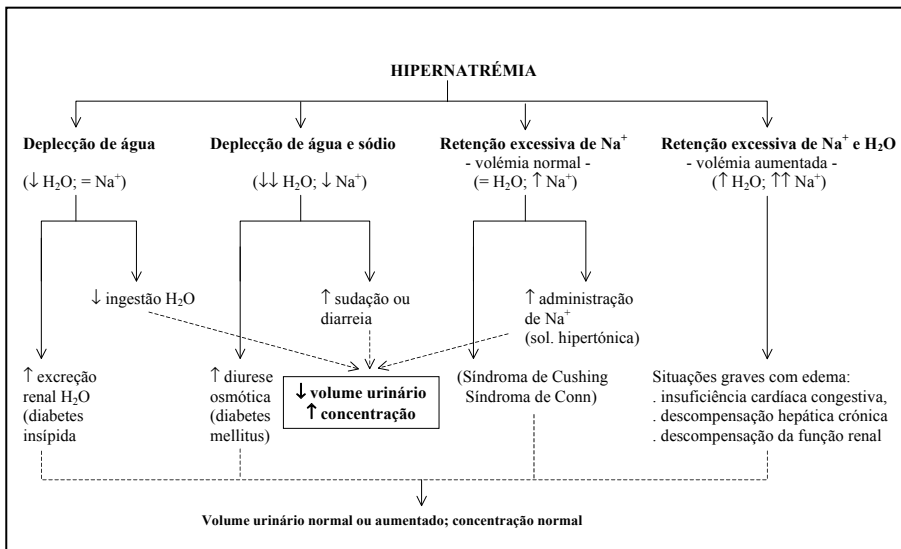
Formação do humor aquoso:

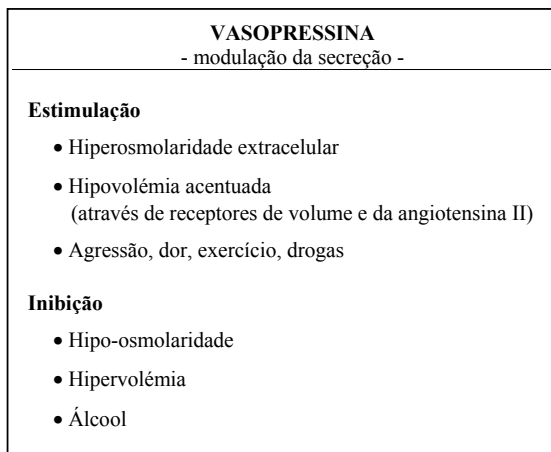
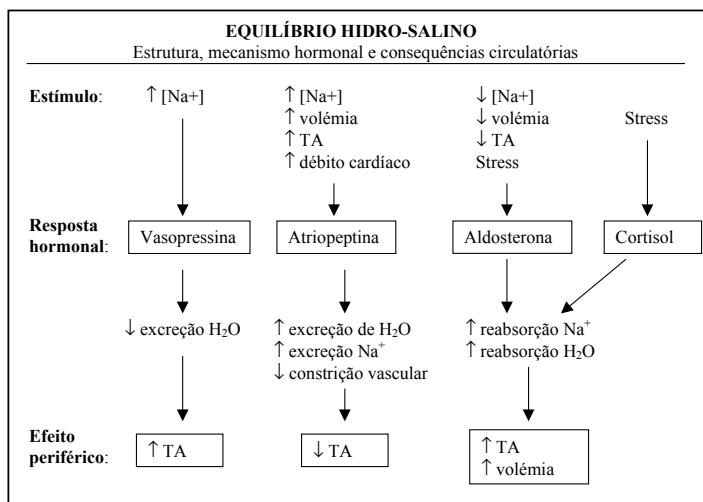
Cerca de 1-2ml/min, por secreção dos corpos ciliares;
Transporte activo de Na^+ , com passagem associada de Cl^- e HCO_3^- do epitélio ciliar para os espaços intracelulares, e osmose aquosa.

Pressão intra-ocular:

16mmHg (variação: 12-20)

HIPERPOTASSÊMIA - principais causas -
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal (a acidose acentua o $\uparrow K^+$) • Acidose • Deficiência de mineralocorticoides (ex: d.Addison; terapêutica com antagonistas de aldosterona) • Lesão celular (ex: rabdomiólise, traumatismos, cancro)
<p>Terapêutica</p> <p>Administração IV de insulina e glicose Administração IV de cálcio (cloreto de gliconato) Administração de resinas permutadoras de cátions</p>





EQUILÍBRIO HIDRO-ELECTROLÍTICO

Administração de líquidos

- Vias preferenciais** - Oral e endovenosa
- Tipos de solução**
- Dextose a 5% (reposição geral de água e nutrientes)
 - Soro fisiológico (NaCl 0,9; reposição do volume do compartimento extracelular - plasma e intersticial)
 - Plasma, sangue total de expansores de plasma (reposição do volume do compartimento extracelular - intravascular)
- Quantidade**
- Repor volume igual ao das perdas calculadas
 - mensuráveis (rigor especial nas crianças, idosos, doentes cardíacos ou renais)
 - insensíveis (\cong 800ml/dia em condições normais)
 - Antecipar perdas nas 24h seguintes
- Monitorização frequente na administração:**
- Avaliação clínica
 - Pulso, TA, pressão venosa jugular, pressão venosa central
 - Peso corporal
 - Balancete hidro-electrolítico
 - Determinação do ionograma

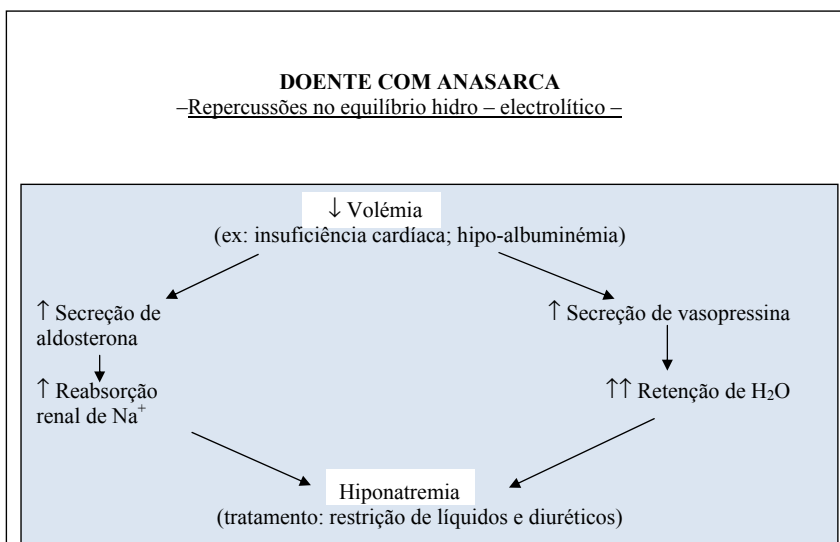
VALORES MÉDIOS NORMAIS (SORO)

Na ⁺	= 140 mmol/L
Cl ⁻	= 100 mmol/L
HCO ₃ ⁻	= 24 mmol/L
K ⁺	= 4 mmol/L
Ureia	= 5 mmol/L
Creatinina	= 90 μ mol/L
Glicose	= 5 mmol/L
Osmolalidade	= 290 mmol/Kg H ₂ O

$$\text{Osm calculada} = 2 \times [140] + 5 + 5 = 290 \text{ mmol/Kg H}_2\text{O}$$

(Na⁺) (ureia) (glic)

<u>MODIFICAÇÕES GRAVES DO EQUILÍBRIO HÍDRICO CORPORAL</u>		
Sinais clínicos	Em desidratação	Em retenção hídrica ou hiper-hidratação
Pulso	↑	=
Pressão arterial	↓	= ou ↑
Turgescência cutânea	↓	↑
Consistência dos olhos	↓ ou afundados	=
Mucosas	Secas	=
Volume urinário	↓	= ou ↑
Estado de consciência	↓	↓



(c) Equilíbrio ácido-base

<u>NÍVEIS FISIOLÓGICOS DA [H⁺] e pH</u>		
Parâmetros	Sangue Arterial	Sangue Venoso
pH	7,37-7,43	7,32-7,38
[H ⁺] nmol/L	37-43	42-48
PCO ₂ mmHg	36-44	42-45
[HCO ₃ ⁻] mEq/L	22-26	23-27

COMPOSIÇÃO TIPO DO PLASMA

$$[H^+] = 40 \text{ nmol/L} \quad (\text{pH} = 7,40)$$

$$[HCO_3^-] = 24 \text{ mmol/L}$$

$$PCO_2 = 40 \text{ mmHg}$$

$$[CO_2]_{\text{dis}} = 1,2 \text{ mmol/L} \quad (PCO_2 \times 0,03)$$

$$CO_2 \text{ total} = 25,2 \text{ mmol/L}$$

PRINCÍPIO ISO-HÍDRICO

$$[H^+] = K_{a1} \frac{[CO_2]_{\text{dis}}}{[HCO_3^-]} = K_{a2} \frac{[H_2PO_4^-]}{[HPO_4^{2-}]} = K_{an} \frac{[HA]}{[A^-]}$$

EXPRESSÃO CLÍNICA DO ESTADO ÁCIDO-BASE

$$[H^+] = 24 \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

INTERPRETAÇÃO DO pH E GASES DO SANGUE

– Sequência de análises –

- 1º. PaCO₂
 - Avalia a função respiratória
- 2º. Relacionar PaCO₂ com pH
 - Define a eventual existência de acidose ou alcalose, com ou sem compensação
- 3º. PaO₂
 - Define a existência de normoxemia ou hipoxemia

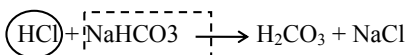
EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBACH

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

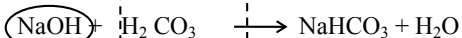
.....
 [HCO₃⁻] – dependente da regulação renal
 [CO₂] – dependente da regulação respiratória

TAMPÃO BICARBONATO (pK = 6,1)

Se

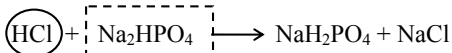


ou

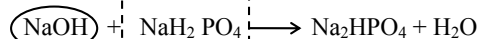


TAMPÃO FOSFATO (pK = 6,8)

Se



ou

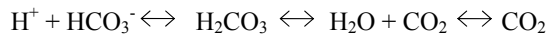


PRINCIPAIS SISTEMAS TAMPÃO**Extracelulares:**

HCO₃⁻ (24 mmol/L)
 Fosfatos inorgânicos (1 mmol/L)
 Proteínas

Intracelulares:

Proteínas (H⁺ + P ↔ HP)
 Hemoglobina (H⁺ + Hb⁻ ↔ HHb)
 Fosfatos orgânicos e inorgânicos

SISTEMA TAMPÃO HCO₃⁻/CO₂

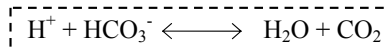
em que:

$$\text{CO}_2 \text{ total} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{CO}_2]_{\text{dis}} + \text{H}_2\text{CO}_3$$

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] / [\text{HCO}_3^-] = 1/6800$$

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] / [\text{CO}_2]_{\text{dis}} = 1/340$$

donde:



$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log [\text{H}^+]$$

CONSTANTE DE DISSOCIAÇÃO DOS PRINCIPAIS SISTEMAS TAMPÃO

	<u>Valor de pK</u>
$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$	6,1
$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$	6,7-7,2
$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{Proteína}^-]}{[\text{H proteína}]}$	5,6-7,0 (cadeia lateral da histidina) 7,6-8,4 (grupos aminados terminais)

VALORES FISIOLÓGICOS DO pH

- . Espaço intracelular = 6,0-7,4
- . Espaço intersticial = 7,35
- . Sangue
 - Arterial = 7,40
 - Venoso = 7,35
 (Valores extremos de pH sanguíneo compatíveis com a vida = 6,80 e 7,80)

PODER (OU FORÇA)TAMPÃO DE UM SISTEMA

Depende da:

- . Proporção relativa dos seus constituintes (até 8/1 ou 1/8 mantém alguma eficácia)
- . Concentração dos seus constituintes na solução (directamente proporcional)

VELOCIDADE DE ADAPTAÇÃO A VARIACÕES ACENTUADAS DA [H⁺]

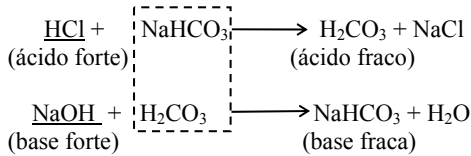
Sistemas tampão = imediato

Mecanismo respiratório = minutos a horas

Mecanismo renal = horas a dias

EXEMPLO DE ACTUAÇÃO DE UM SISTEMA TAMPÃO

Exemplo: Tampão bicarbonato (Na HCO₃ + H₂ CO₃) *



(* NaHCO₃ ou KHCO₃ ou Mg (HCO₃)₂)

PRODUÇÃO DE ÁCIDOS CORPORAIS/DIA
(QUANTITATIVAMENTE MAIS IMPORTANTES)

Volátil:

CO₂(H₂CO₃)

Não-voláteis

- Ácido clorídrico
- Ácido sulfúrico
- ácido. fosfórico
- Ácido. láctico
- Ácido. acetoacético
- Ácido. β-hidroxibutirato

Vias de eliminação

pulmonar e renal

FONTES ENDÓGENAS DE ÁCIDOS E BASES**ÁCIDOS:**

(a) **Metabolismo dos glicídios e lípidos** → CO_2

Cerca de 15.000 mmol CO_2 /dia

(b) **Metabolismo das proteínas** → H^+

Oxidação de AA com S (metionina e cisteína)

Oxidação de AA catiónicos (arginina e lisina)

(c) **Hidrólise do H_2PO_4^-**

BASES:

→ HCO_3^-

Metabolização de AA aniónicas (glutamato e aspartato)

Metabolização de aniões orgânicos (p.ex. citrato, lactato)

CONCENTRAÇÃO EXTRACELULAR DE H^+

40 mEq/L

PRODUÇÃO DIÁRIA DE H^+

50-100 mEq

(1-2 milhões de vezes superior ao $[\text{H}^+]$ extracelular)

FASES DE COMPENSAÇÃO CORPORAL AO DESEQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

1ª. Compensar desequilíbrio/para valores de pH compatíveis à vida

2ª. Eliminar/anular as causas

**PRINCIPAIS MECANISMOS DE ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA
(SECREÇÃO DE H⁺)**

	<u>Superfície de localização</u>	
	<u>Luminal</u>	<u>Capilar</u>
Proximal		
Contra-transportador Na ⁺ -H ⁺	x	
Bomba Na ⁺ , K ⁺ ATPase		x
Co-transportador Na ⁺ -3HCO ₃ ⁻		x
Distal		
Bomba H ⁺ -ATPase	x	
Bomba H ⁺ -K ⁺ -ATPase	x	
Contra-transportador Cl ⁻ -HCO ₃ ⁻		x

EXCREÇÃO RENAL DE H⁺

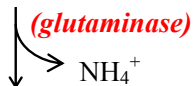
1ª Fase: Reabsorção de HCO₃⁻ filtrado

2ª Fase: Excreção (secreção de H⁺) em associação com:

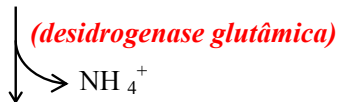
- . Tampão HPO₄²⁻/HPO₄⁻
- . NH₃ (→ NH₄⁺)

**PRODUÇÃO E EXCREÇÃO DE NH₄⁺
PELOS TÚBULOS DISTAIS RENAI**

GLUTAMINA



GLUTAMATO



α-CETOGLUTARATO

INTERVALO ANIÓNICO ("ANION GAP")

$$\Delta = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Como $[\text{K}^+]$ varia relativamente pouco, em comparação aos restantes iões:

$$\Delta = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Valores:

Normal = 12 ± 4 mEq/L

Alcalose = $< \Delta$

Acidose = $> \Delta$

CARACTERIZAÇÃO E SITUAÇÃO TIPO DO DESEQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

Indicadores		Situação	Causas comuns	Compensação
pH < 7,4	↑ PaCO ₂	Acidose respiratória	Hipoventilação alveolar	↑ [HCO ₃ ⁻]
pH > 7,4	↓ PaCO ₂	Alcalose respiratória	Hiperventilação alveolar	↓ [HCO ₃ ⁻]
pH < 7,4	↓ [HCO ₃ ⁻]	Acidose metabólica	↑ Produção de H ⁺ (ácidos não voláteis) ↑ Perdas HCO ₃ ⁻	↓ PaCO ₂
pH > 7,4	↑ [HCO ₃ ⁻]	Alcalose metabólica	Ingestão de substâncias alcalinas ↑ Perdas H ⁺	↑ PaCO ₂

ACIDOSE RESPIRATÓRIA**– Causas mais frequentes –**

- Obstrução das vias aéreas
(p.ex.: bronco-espasmo, aspiração de corpo estranho)
- Doença pulmonar
(p.ex.: pneumonia grave, fibrose pulmonar)
- Doença extrapulmonar torácica
(p.ex.: cifo-escoliose grave)
- Depressão do centro respiratório
(p.ex.: traumatismo, anestésicos)
- Doença neuromuscular
(p.ex.: poliomielite, tétano)

ACIDOSE METABÓLICA**– Causas mais frequentes –**

- Ingestão excessiva de substâncias ácidas
(p.ex.: ácidos, aminoácidos)
- Aumento da formação de H^+
(p.ex.: cetoacidose, acidose láctica, envenenamentos)
- Diminuição da excreção de H^+
(p.ex.: insuficiência renal grave)
- Perdas de HCO_3^-
(p.ex.: diarreia, fistulas gastrointestinais)

ACIDOSE LÁCTICA
– Causas mais frequentes –

Adquirida

- Hipóxia tecidual
(p.ex: diminuição da perfusão sanguínea tecidual, diminuição de PaO₂)
- Ingestão excessiva de drogas ou álcool
(p.ex: etanol, metanol, fenformina)
- Ingestão excessiva de frutose e/ou formação excessiva de sorbitol

Congénita

- Deficiência da desidrogenase da glicose 6-fosfato
- Outras deficiências enzimáticas incidentes na oxidação do piruvato ou na gliconeogénese

ALCALOSE RESPIRATÓRIA
– Causas mais frequentes –

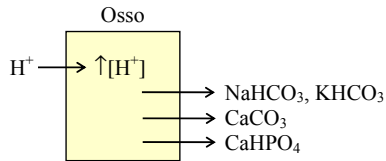
- Hipoxia
(p.ex: altitude elevada, anemia grave)
- Doença pulmonar
(p.ex: edema pulmonar)
- Hiperventilação
(p.ex: voluntária, mecânica, estimulação do centro respiratório)

ALCALOSE METABÓLICA
– Causas mais frequentes –

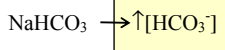
- Excreção ou perda excessiva de H⁺
 - Perdas gastrointestinais (p.ex.: vômitos persistentes)
 - Perdas renais (p.ex: excesso de mineralcorticoides)
- Ingestão excessiva de substâncias alcalinas
(p.ex: tratamento dos estados acidóticos)

ACÇÃO TAMPÃO NO OSSO

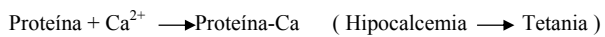
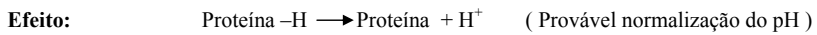
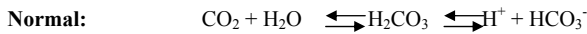
Sobrecarga ácida:



Sobrecarga alcalina:



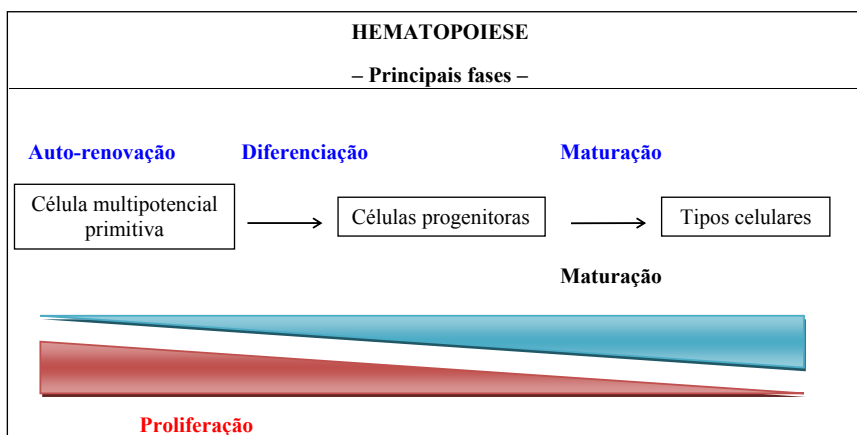
HIPOCALCEMIA NA ALCALOSE RESPIRATÓRIA AGUDA

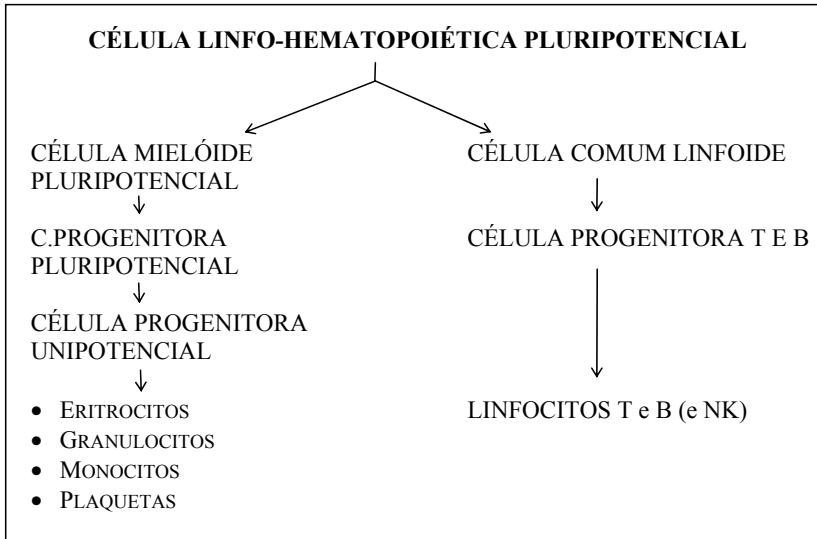


15 – BIOQUIMICA DO SANGUE E DA PAREDE VASCULAR

(a) Hematopoiese

<u>ACRÓNIMOS ANGLO-SAXÓNICOS</u>	
Hematopoiese	
BFU-E	– Burst Forming Unit-Erythroid
BFU-meg	– Burst Forming Unit-Megacaryocyte
CFC-GM	– Granulocyte-Macrophage Colony-Forming Cell
CFU-E	– Colony-Forming Unit-Erythroid
CFU-Eo	– Eosinophil Colony-Forming Cell
CFU-G	– Granulocyte Colony-Forming Cell
CFU-meg	– Colony-Forming Unit-Megacaryocyte
CFU-S	– Colony Forming Unit-Spleen
G-CSF	– Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF	– Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
Interface sangue-parede vascular	
PECAM	– Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (CD 31)
ICAM	– Intercellular Adhesion Molecule
VCAM	– Vascular Cell Adhesion Molecule

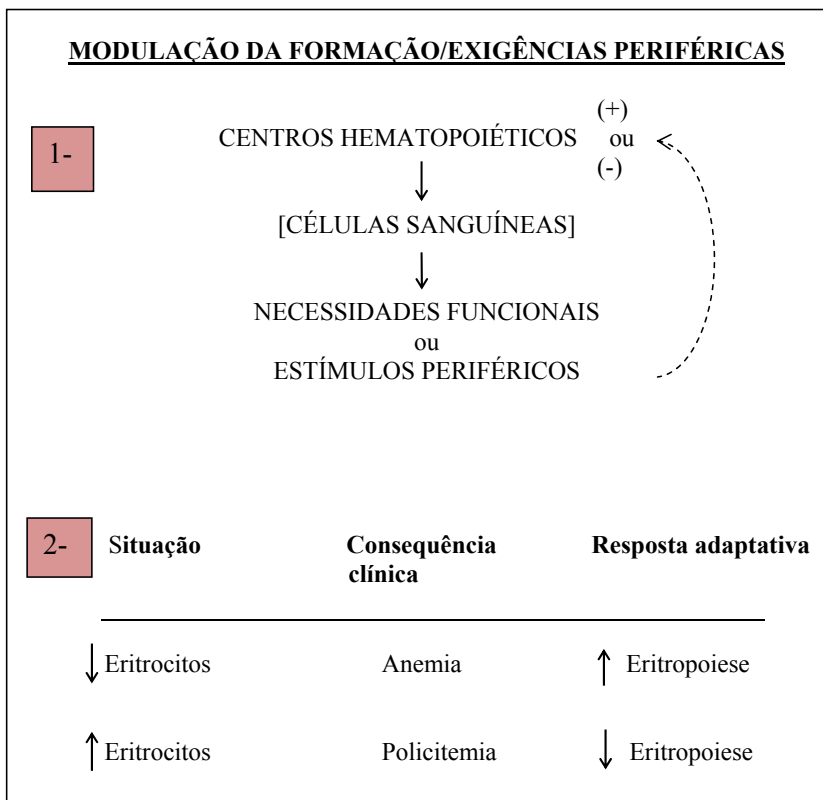




PIRÂMIDE ERITROIDE-ERITROCITÁRIA

	Proporção relativa (nº. células × 10 ⁸ /Kg peso corporal)
PRO-ERITROBLASTOS	1
ERITROBLASTOS	50
RETICULOCITOS	113
ERITROCITOS	3300

(Adaptado de Erslev AJ e Beutler E, In: Williams Hematology”, 5th Ed., E.Beutler, M.Lichtman, B.Coller (eds), 1995



LOCALIZAÇÃO DA ERITROPOIESE

– Durante o desenvolvimento humano –

- SACO VITELINO
- FÍGADO
- BAÇO
- CAVIDADES ÓSSEAS

CINÉTICA ERITROCITÁRIA

– Determinantes principais –

- VOLUME ERITROCITÁRIO TOTAL
- VALOR DA PRODUÇÃO ERITROCITÁRIA
- VALOR DA DESTRUIÇÃO ERITROCITÁRIA

SÉRIE ERITRÓIDE

CÉLULAS PLURIPOTENCIAIS PRIMITIVAS



CÉLULAS PROGENITORAS
(BFU-E e CFU-E)



CÉLULAS PRECURSORAS
(eritroblastos)



CÉLULAS MADURAS
(eritrocitos)

ERITRÃO

- Pro-eritroblastos
- Eritroblastos basófilos
- Eritroblastos policromáticos
- Eritroblastos ortocromáticos
- Reticulocitos

PRÓ-ERITROBLASTO

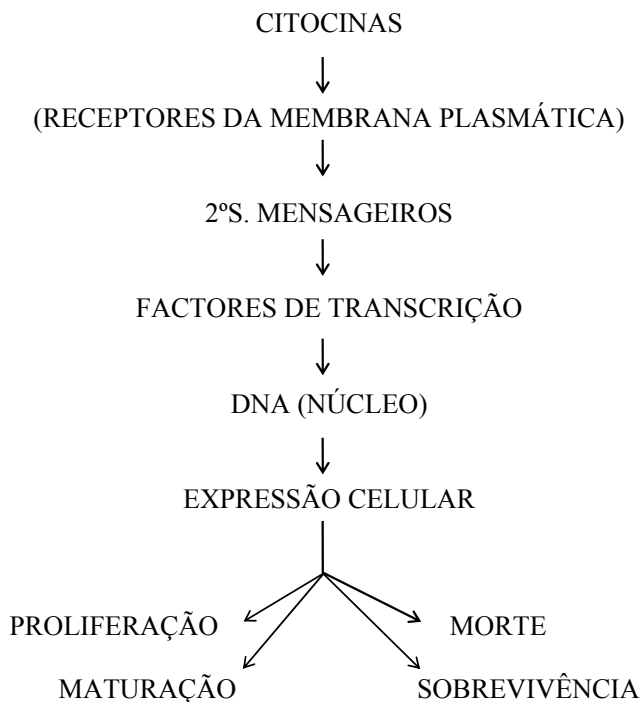
- PROLIFERAÇÃO
- PRODUÇÃO, ARMAZENAMENTO E PROTEÇÃO DE HEMOGLOBINA

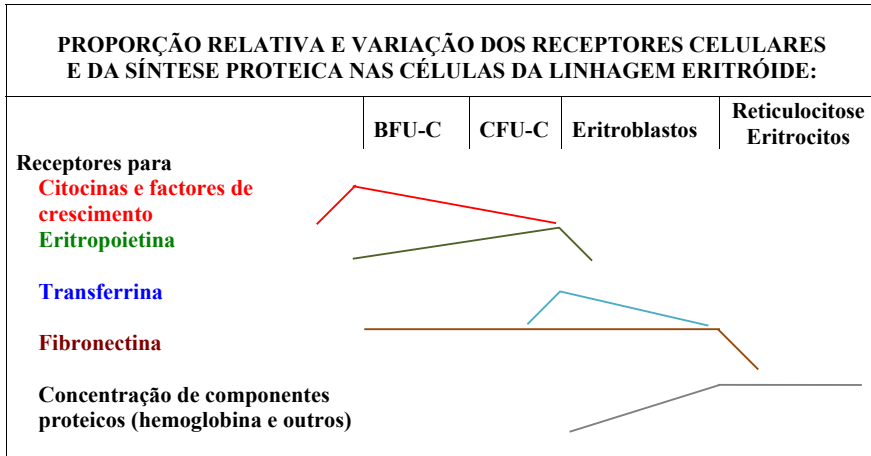
CITOCINAS LINFO-HEMATOPOIÉTICAS

- ERITROPOIETINA
- CITOCINAS DE ACÇÃO PRECOCE
- INTERLEUCINAS
- FACTORES DE ESTIMULAÇÃO EM COLÓNIA
- OUTROS FACTORES (DE ESTIMULAÇÃO, INIBIÇÃO OU MISTOS)

CITOCINAS HEMATOPOIÉTICAS

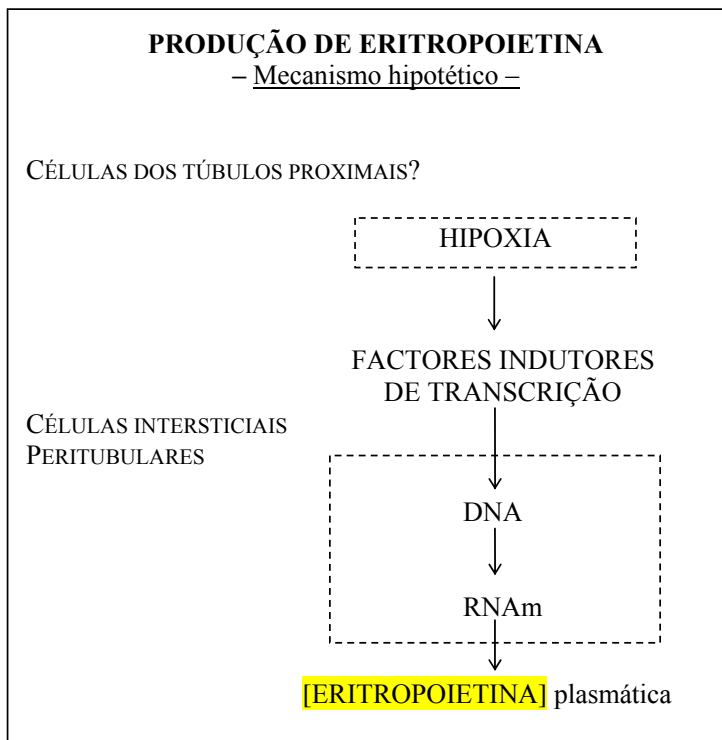
– Mecanismo de acção –





CARACTERIZAÇÃO DA ERITROPOIETINA E EFEITOS

Loca genética:	Cromossoma 7
Características bioquímicas:	Globulina α ; glicoproteína (60% resíduos glicídicos); cadeia simples com 2 ligações internas S-S, 34.000 Dalton PM, 200.000 UI/mg (actividade)
Locais de produção	
(a) <i>Principal:</i>	· Células intersticiais peritubulares do rim
(b) <i>Secundária:</i>	· Células tubulares renais · Hepatocitos · Macrófagos da medula óssea
Concentração plasmática:	Varia com o número de células produtoras em actividade
Célula – alvo/receptores:	· Pro-eritroblastos e eritroblastos basófilos (CFU-E e BFU-E) · 2 Tipos de receptores (elevada e baixa afinidade)
Mecanismo de acção:	
(a) <i>Aumento da síntese da hemoglobina</i>	Internalização do complexo receptor-eritropoietina Aumento do Ca^{2+} intracelular Indução da transcrição genética das cadeias de globina
(b) <i>Prevenção da apoptose dos progenitores eritroides</i>	

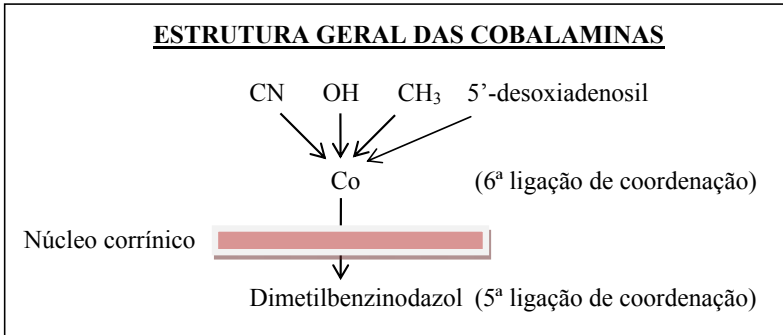


EXEMPLOS DE COMPOSTOS CORRINOIDES

Cobalaminas: anel corrínico + nucleótido (5,6 dimetilbenzimidazol)

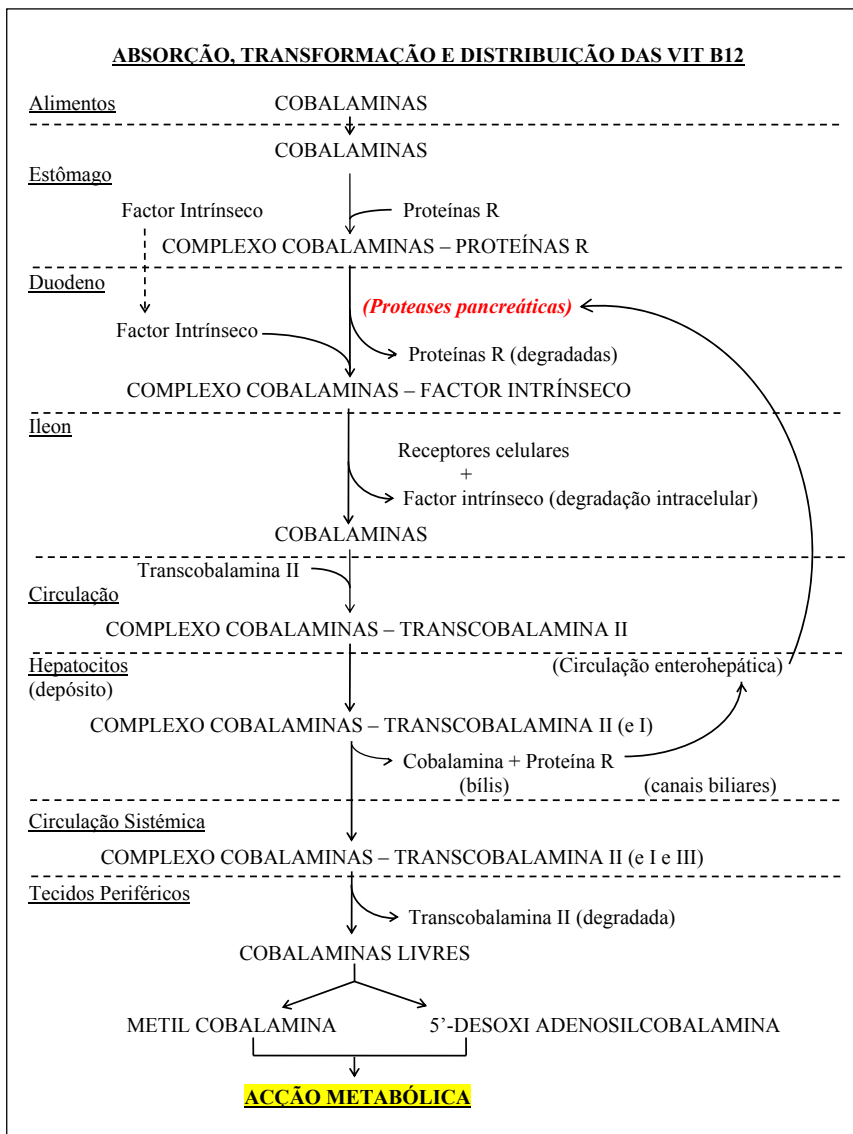
- Cianocobalamina (CN; Vit B12)
- Hidroxicobalamina (OH) e derivados (coenzimas):
 - . 5' Desoxiadenosilcobalamina
(OH substituído por 5' desoxiadenosilo)
 - . Metilcobalamina
(OH substituído por CH₃)

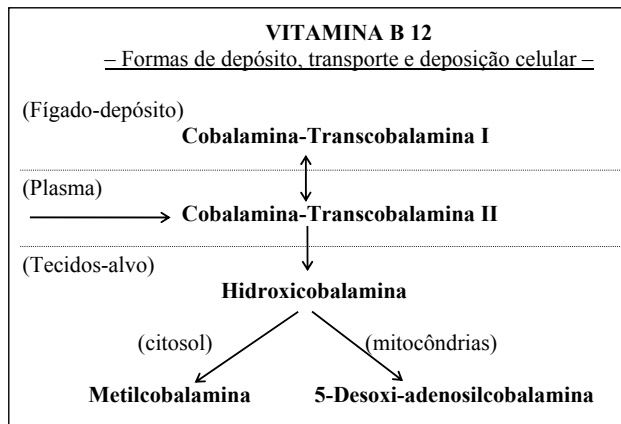
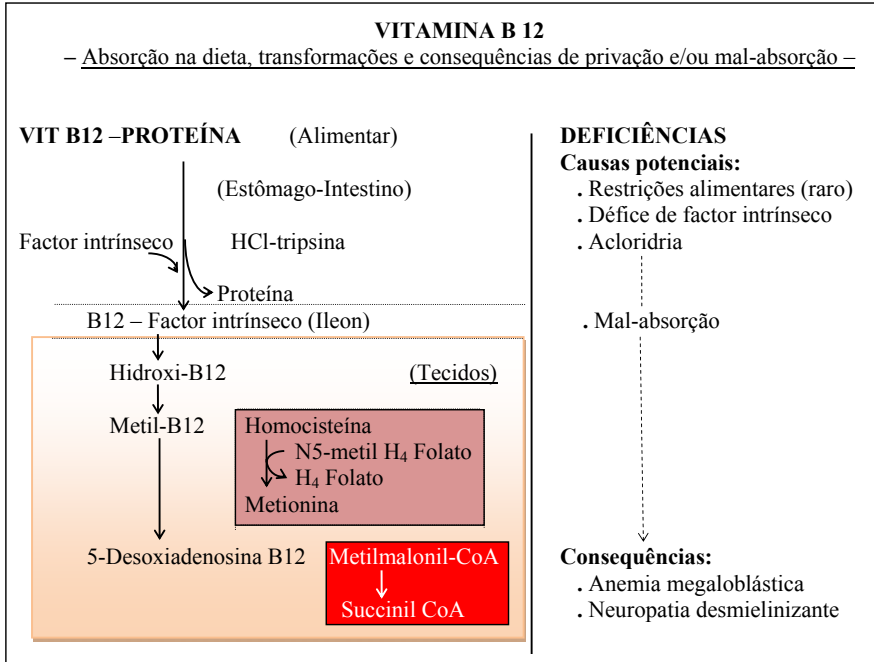
ESTRUTURA GERAL DAS COBALAMINAS

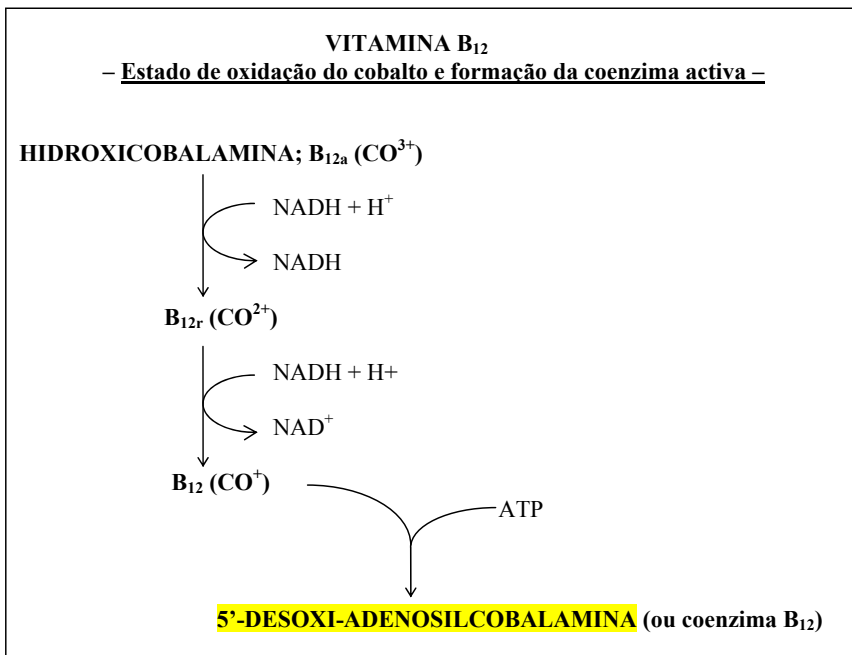


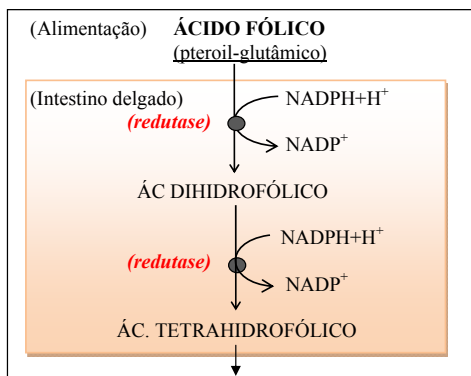
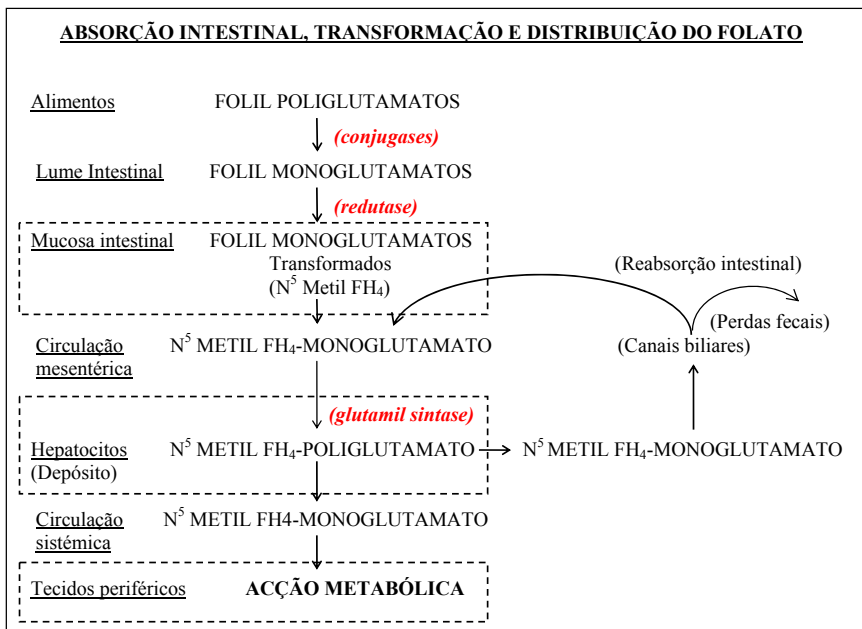
COBALAMINA – VALORES NUTRICIONAIS

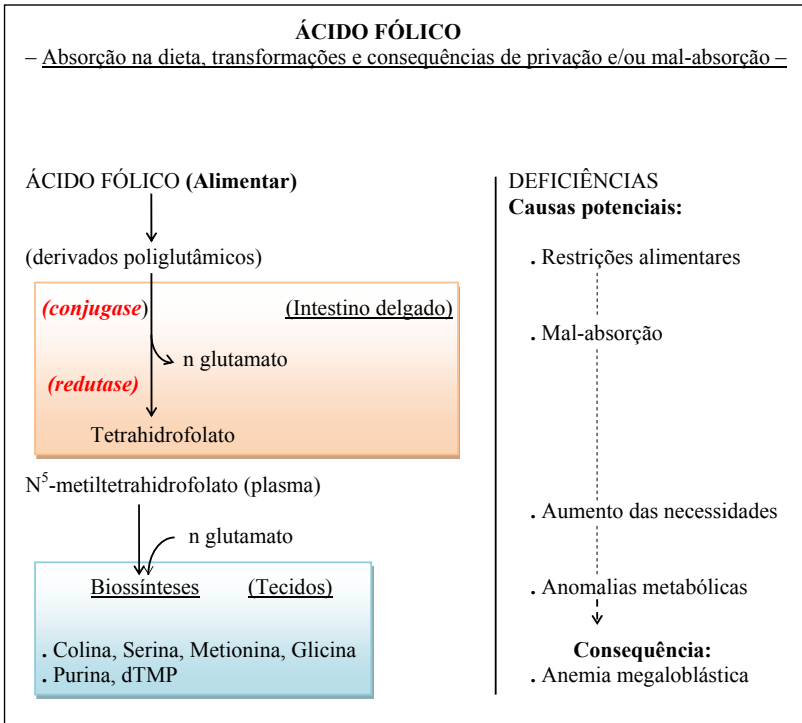
Reservas Corporais	2-5 mg (1 mg no fígado)
Necessidades mínimas	5 µg/dia (15 µg/dia nos estados carenciais)
Quantidades médias na dieta	5-30 µg/dia
Quantidades médias absorvidas	1-5 µg/dia
Excreção (urinária)	0,1%/dia (das reservas corporais)
Situações potencialmente carenciais: Crescimento, gravidez, hiperactividade metabólica)	

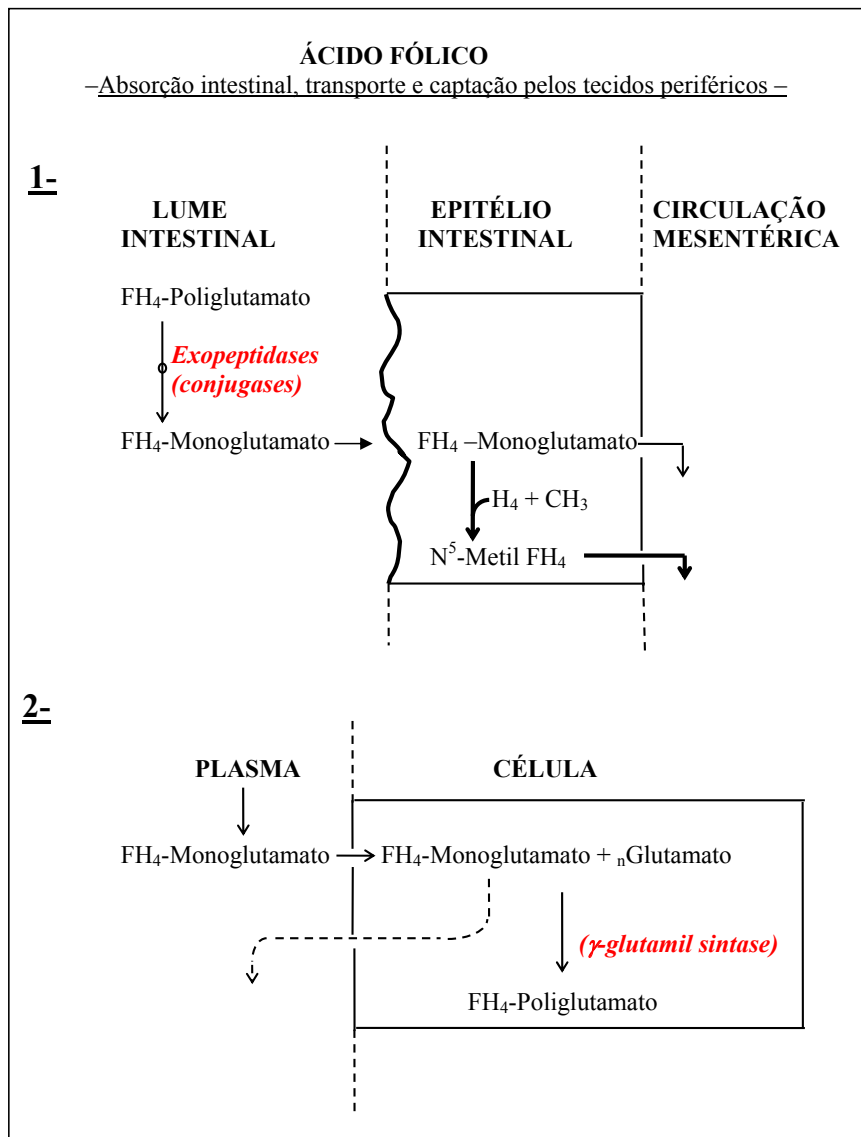


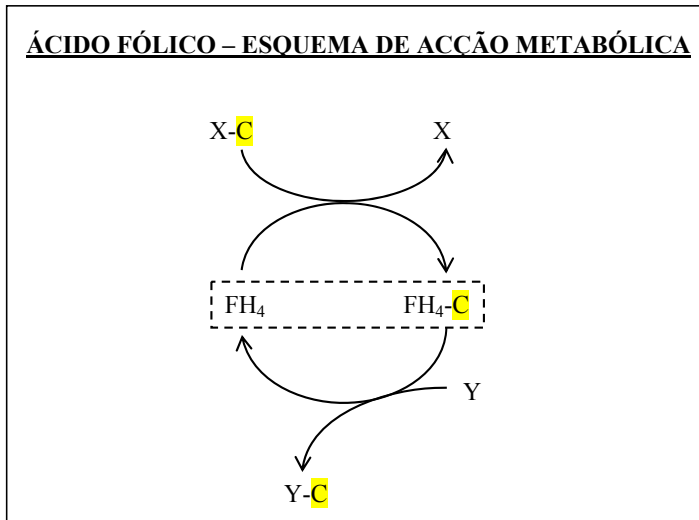
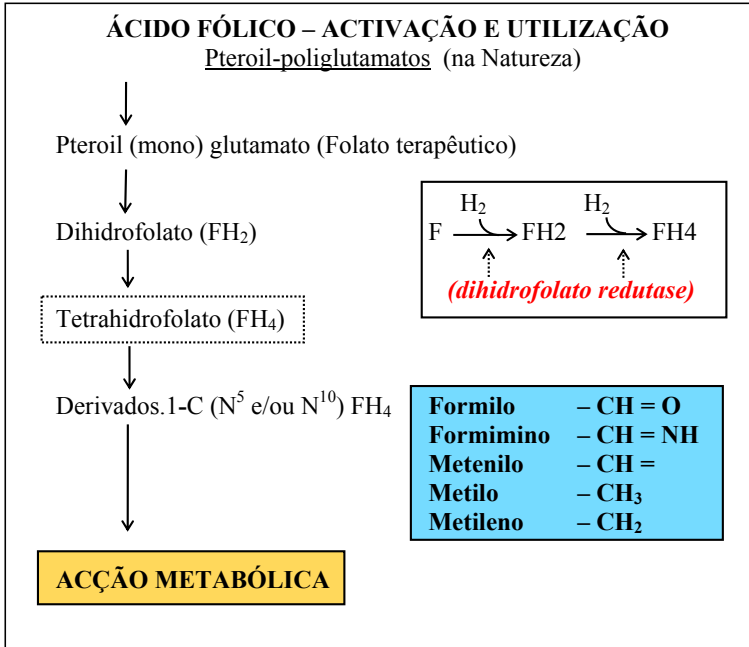


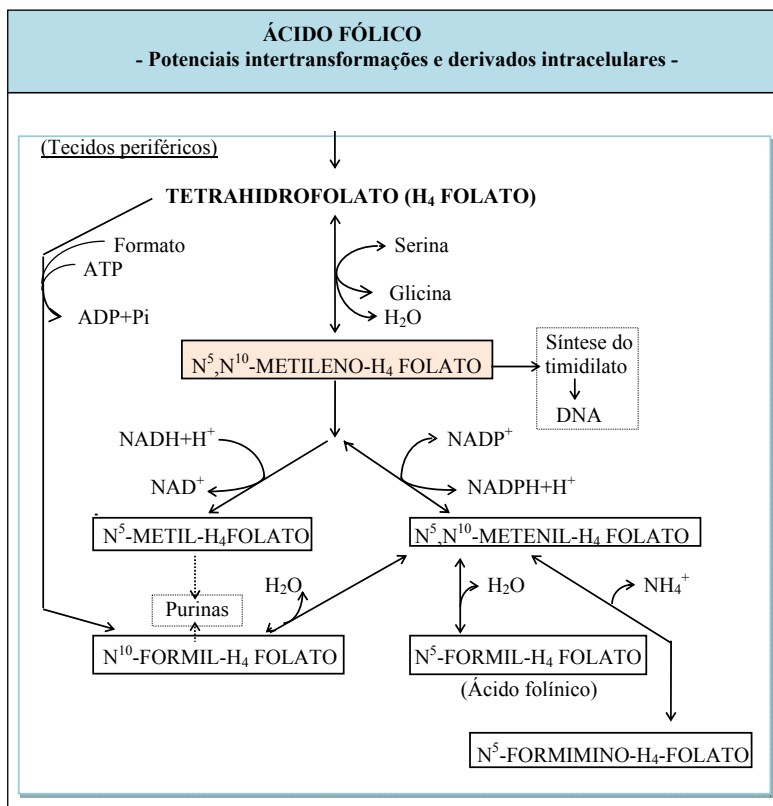






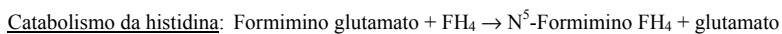
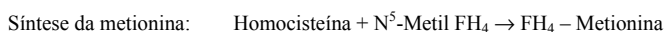






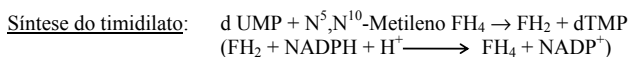
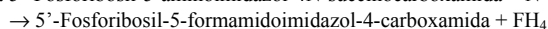
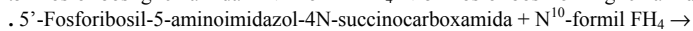
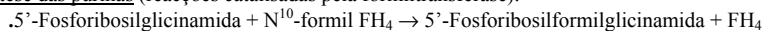
ÁCIDO FÓLICO – ACCÕES METABÓLICAS MAIS IMPORTANTES

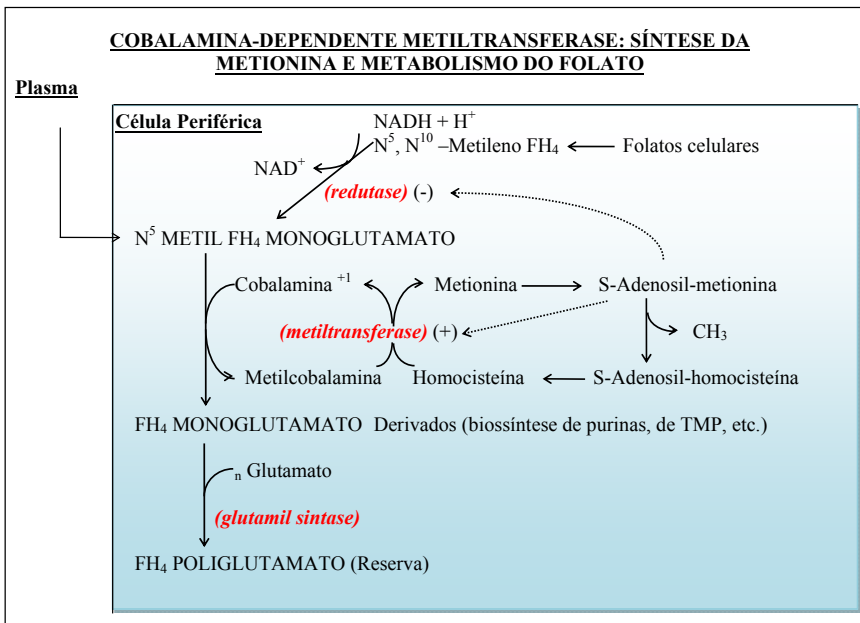
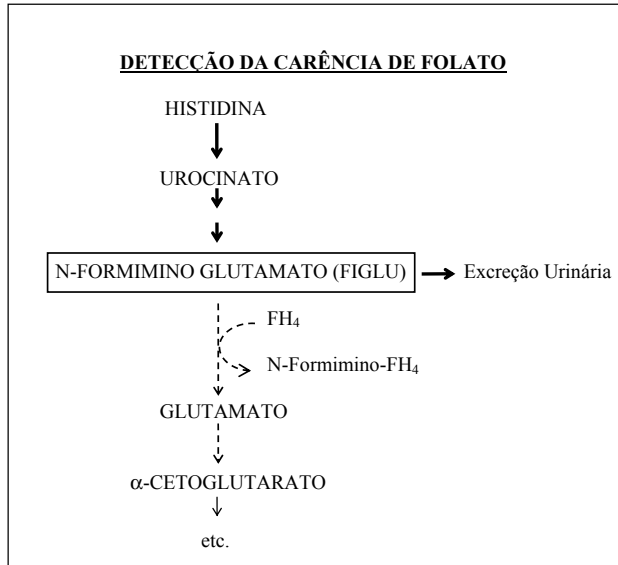
Metabolismo dos aminoácidos

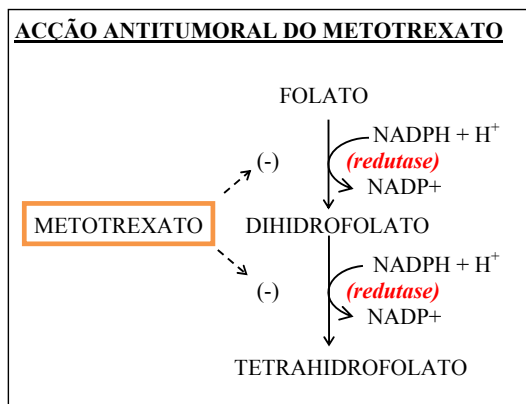


Metabolismo das purinas e nucleótidos

Síntese das purinas (reações catalisadas pela formiltransferase):







METABOLISMO DO FERRO E DAS ANEMIAS POR CARÊNCIA ESPECÍFICA

– Léxico –

Siderémia	Concentração de ferro em circulação no soro ou plasma sanguíneo.
Sideroblastos	Eritroblastos contendo grânulos de ferritina em depósito nos siderossomas; representam 20 a 50% de precursores eritroides medulares.
Sideroblastos em anel	Eritroblastos patológicos com agregados amorfos de ferro acumulado nas mitocôndrias, em redor do núcleo.
Siderocito	Eritrocitos contendo grânulos de ferro.
Siderossomas	Lisossomas com agregados de ferritina.
Sideropenia	Carência em ferro
Sideroblástica ou Sideroacrética (anemia)	Anemia por não aproveitamento metabólico de ferro (depositado em excesso nas mitocôndrias dos sideroblastos em anel).

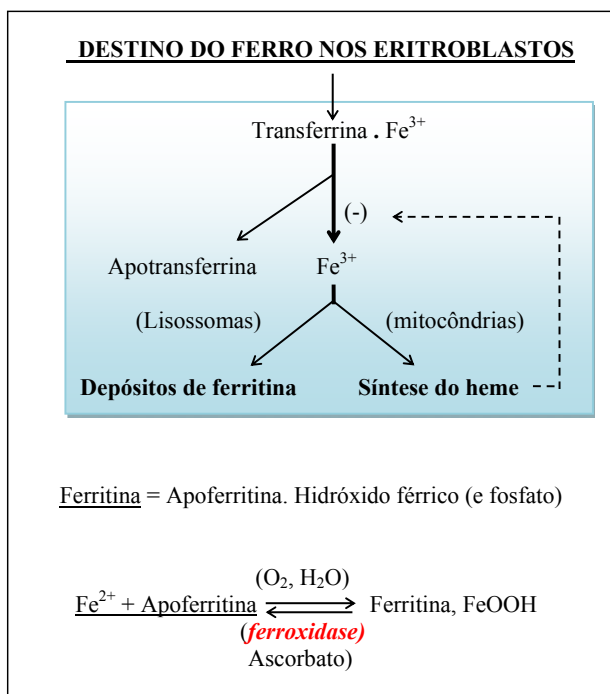
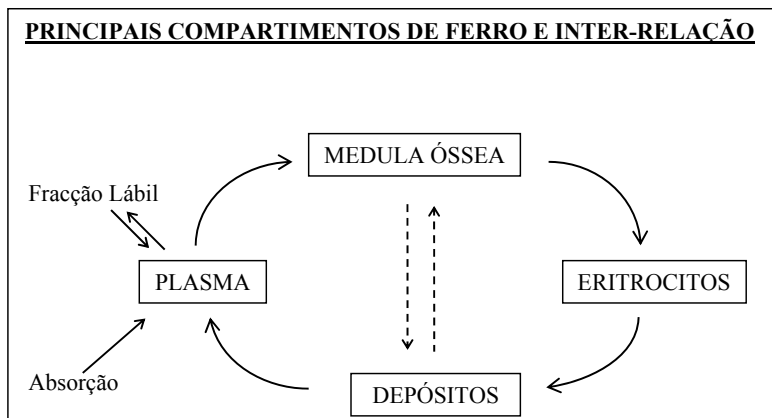
PRINCIPAIS SECTORES DE DISTRIBUIÇÃO DO FERRO NO ADULTO NORMAL	
Localização	% (em 3,2-4,0g)
Hemoglobina	67
Depósito (Ferritina, Hemossiderina)	27
Mioglobina	3,5
Lábil (nas proteínas intracelulares, membranares)	2,2
Outras formas teciduais (nos citocromos, enzimas)	0,2
Transporte (Transferrina)	0,08

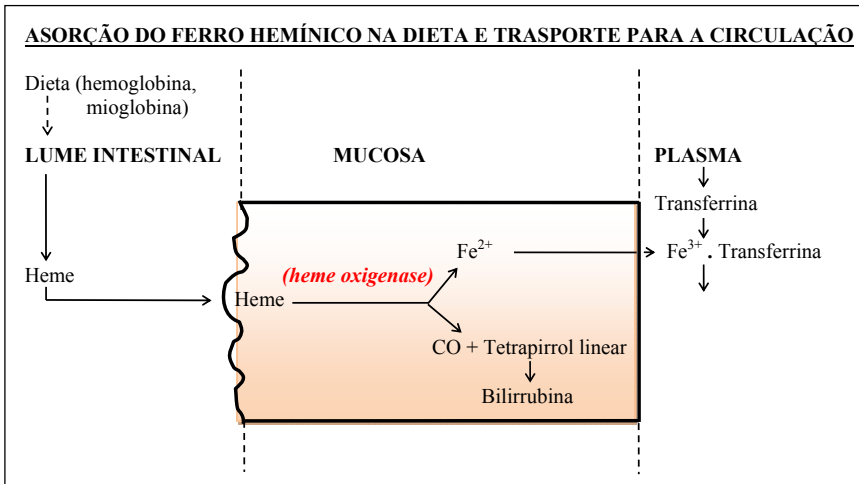
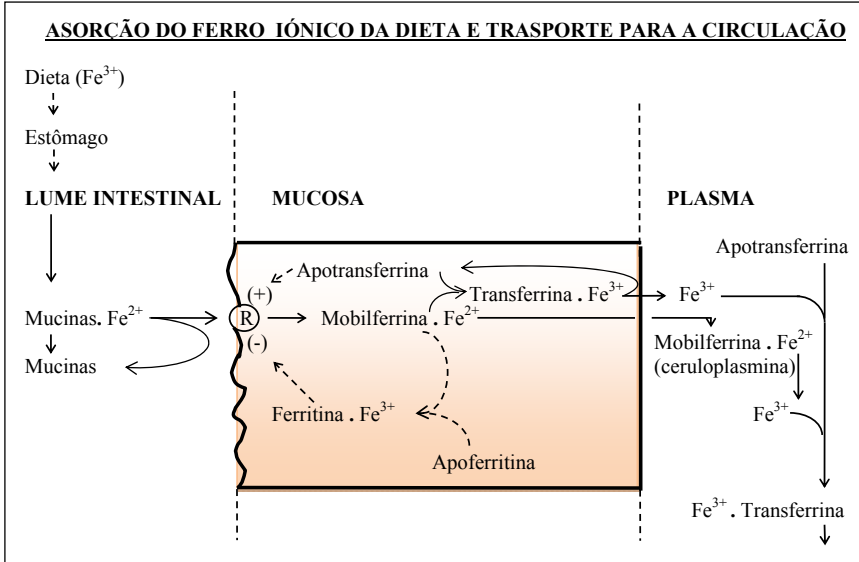
FERRO – NECESSIDADES MÍNIMAS DIÁRIAS

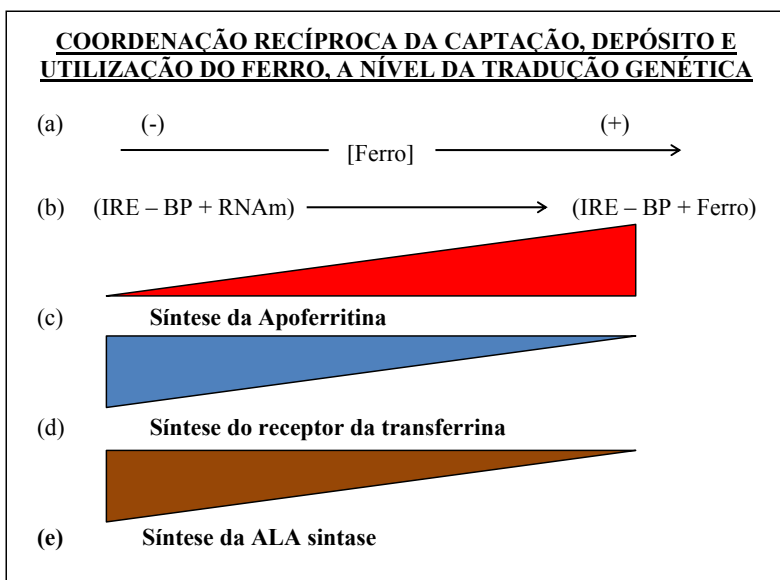
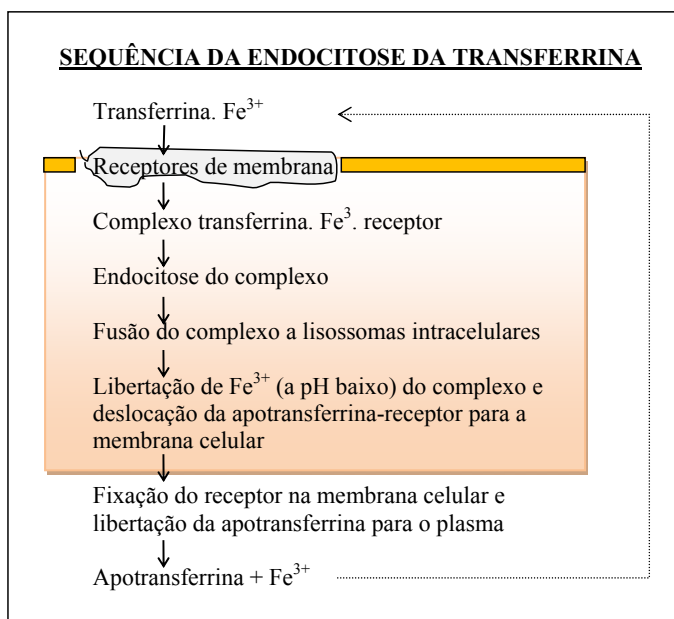
	DIETA (mg)	% ABSORVIDA (mg)
Crianças	5-10	0,5-1
Adolescentes	20	2
Grávidas	30	3
Adultos	10	1

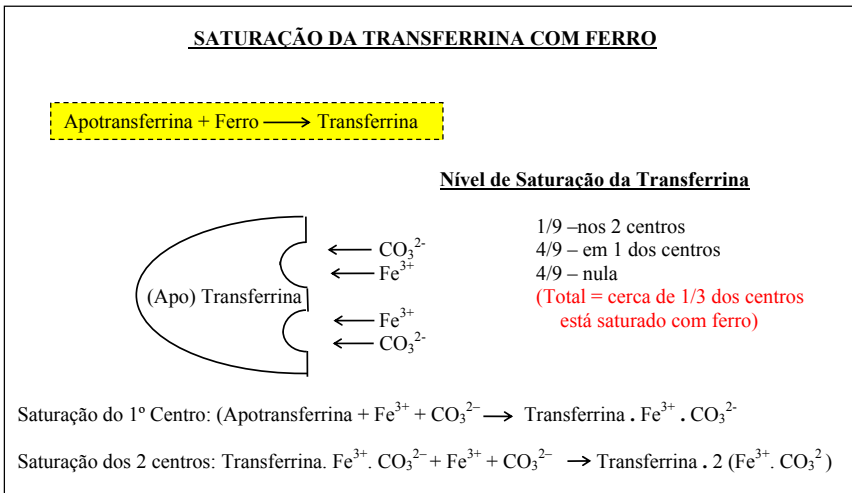
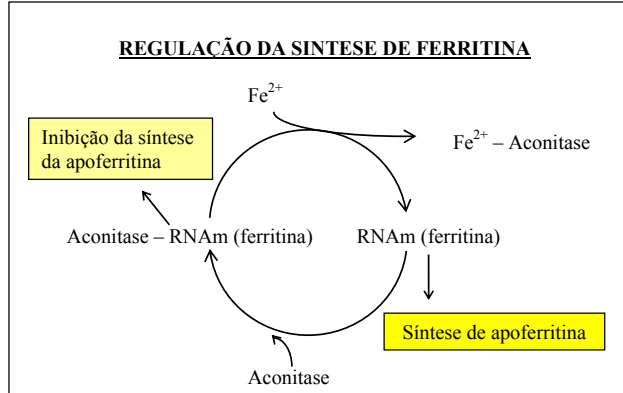
FORMAS DE FERRO NOS TECIDOS VIVOS

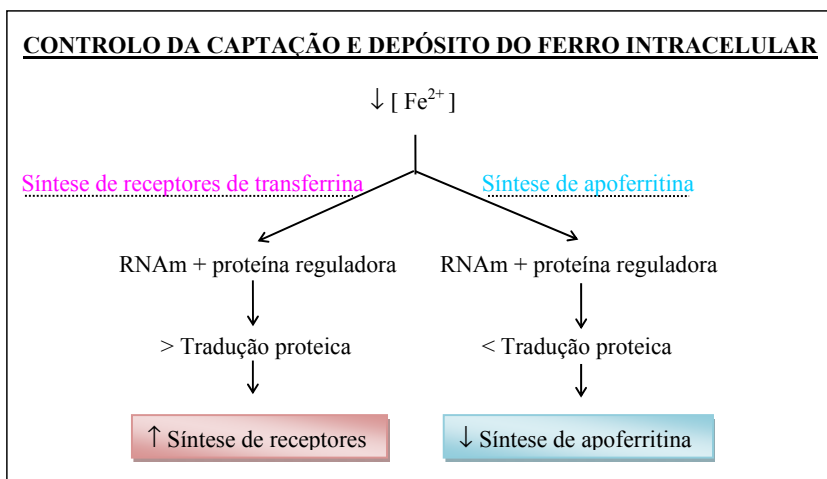
- . Ferro no estado catiónico (Fe^{2+} ou Fe^{3+}) – transitório
- . Ferro hemínico (p.ex: hemoglobina, mioglobina, citocromos)
- . Ferro não hemínico
 - Associado a flavoproteína (p.ex: xantina-oxidase)
 - Associado a outras proteínas (p.ex: proteínas Fe-S)











TIPOS E CARACTERÍSTICAS DAS FORMAS DE DEPÓSITO DO FERRO CORPORAL EM CONDIÇÕES NORMAIS

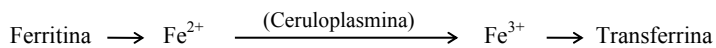
Ferritina

- Hidrossolúvel
- Polímeros proteicos esféricos com núcleo central cristalino de FeOOH
- Presente na generalidade dos tecidos e líquidos orgânicos

Hemossiderina

- Insolúvel na água
- Agregados de FeOOH, com pouca ou nenhuma apoferritina

**MOBILIZAÇÃO DO FERRO DOS DEPÓSITOS
(utilização)**



(b) Eritrocito

PRINCIPAIS GRUPOS SANGUÍNEOS

– Natureza química dos determinantes –

Sistema AB0 – Glicoesfingolípidos

Sistema Lewis – Oligossacáridos

Sistema MN – Glicoproteínas

GRUPOS SANGUÍNEOS AB0

Produtos e alelos: A – Gal NAc transferase

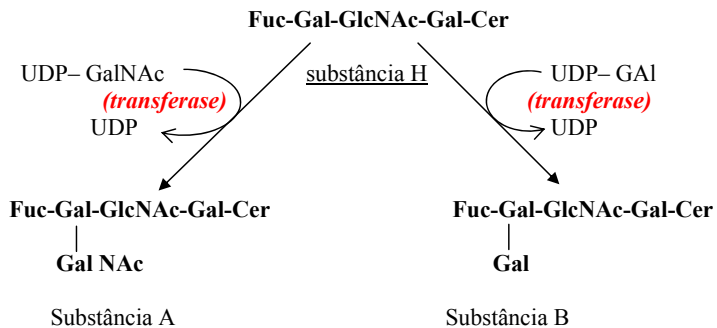
B – Gal transferase

0 – Enzima inactiva

<u>Grupos AB0</u>	<u>Genotipo</u>	<u>Fenotipo</u>
	AA, A0	A (40-45%)
	BB, B0	B (10%)
	00	0 (40-45%)
	AB	AB (5%)

GRUPOS SANGUÍNEOS AB0

– Especificidades antigénicas – monossacárido terminal –



ERITRÓCITO**- Actividades Metabólicas Principais -****Via Glicolítica**

Captação da glicose (GLUT 1)

Actividade e pH (\uparrow a pH ácido)

ATP/ADP

2,3 BPG $\left\{ \begin{array}{l} \uparrow \text{ a pH alcalino} \\ \uparrow \text{ c/ MetaHb} \end{array} \right.$

NADH/NAD $\left\{ \begin{array}{l} \text{Meta/Hb} \\ \text{Piruvato/Lactato} \end{array} \right.$

Via das Fosfopentoses

NADPH/NADP⁺

2 GSH/GSSG

Glutatião redutase

Glutatião peroxidase

Redução da Metahemoglobina

Redutase NADH dependente (diaforase; citocromo b5)

Redutase NADPH dependente

Metabolismo do Glicogénio

UDPG- glicogénio glicosiltransferase $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{UDPG- glicogénio} \\ \text{glicosiltransferase} \end{array}} \right\} \text{ G1-P} \rightarrow \text{glicogénio}$

Enzima ramificante

Glicogénio fosforilase

Enzima desramificante $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{Glicogénio} \\ \text{fosforilase} \end{array}} \right\} \text{ Glicogénio} \rightarrow \text{G1-P}$

Síntese dos Nucleótidos (púricos)

Via de recuperação (fosforribosiltransferase da alanina e guanina-hipoxantina)

Síntese do NAD e NADP

Outras enzimas e transformações relevantes

Adenosina \rightarrow Inosina, Ribose 1-P e Hipoxantina

Galactose \rightarrow Glicose 1-P

Manose e Frutose \rightarrow Frutose 6-P

Gliceraldeído e Diidroxiacetona \rightarrow G-3-P e DHAP

Superóxido dismutase ($2 \text{ O}_2^- + 2 \text{ H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$)

Catalase ($2 \text{ H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{O}_2$)

Acetilcolinesterase

Desaminase da adenosina 3',5'-monofosfato

Proteínas-cinase

Enzimas proteolíticas

ATPases (Na^+ , K^+ , Ca^{2+})

<u>PRINCIPAIS DETERMINANTES DA FORMA GLOBULAR</u>	
	<u>Exemplos</u>
Concentração Lipídica Membranar	
Reduzida	Esferocitos
Aumentada –	
no folheto externo:	Equinocitos
no folheto interno:	Estomatocitos
Deformação do Citoesqueleto	
Transitória	Eliptocitos
Permanente	Drepanocitos irreversíveis

DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA
<u>–Principais factores determinantes –</u>
Intrínsecos
▪ Relação área superficial/volume
▪ Viscoelasticidade da membrana
▪ Viscosidade intraglobular
Extrínsecos
▪ Tensão de cisalhamento

<u>PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS DE ACUMULAÇÃO DA Ca²⁺ INTRAGLOBULAR</u>
· Perturbação do “flip-flop” fosfolipídico entre os folhetos membranares (com aglutinação e mistura dos fosfolípidos, por inibição das flipases e activação de sistema de trocas alternativas)
· Ligações oxidativas entre proteínas membranares (por transglutaminase)
· Separação entre bifolheto lipídico e citoesqueleto (em sectores limitados de membranas, por ex. espículas de drepanocitos)
· Estimulação de proteases endógenas
· Perda selectiva de potássio intraglobular (com desidratação subsequente)

BIFOLHETO LIPÍDICO – LOCALIZAÇÃO ASSIMÉTRICA DOS PRINCIPAIS FOSFOLÍPIDOS E FACTORES DETERMINANTES

(a) Distribuição predominante	Proporções relativas
. Folheto externo	
Fosfatidilcolina (PC)	28%
Esfingomiéline (SM)	26%
. Folheto interno	
Fosfatidiletanolamina (PE)	27%
Fosfatidilserina (PS)	13%
Fosfatidilinositol (PI)	2-5%
(b) Factores determinantes da assimetria (dinâmica) por trocas interfolhetos	
. Translocação passiva e lenta dos fosfolípidos	
. Translocação activa ATP dependente por translocase ou flipase (PE e PS do folheto externo para o interno)	
. Estabilização pelas proteínas do citoesqueleto (interacção com fosfatidilserina)	

PERMEABILIDADE DA MEMBRANA ERITROCITÁRIA

1. Características membranares

Impermeável (virtual) a catiões e moléculas fosforiladas

Permeável a . Aniões – proteína transportadora
 . Água – canais proteicos
 . Glicose – proteína transportadora

2. Sistemas de transporte com acção determinante no volume globular

. Cotransporte $K^+ - Cl^-$
 . Efeito Gardos

3. Bombas catiónicas (dependentes de ATP)

. Na^+, K^+ -ATPase (ouabaina sensível)
 . Ca^{2+} -ATPase (activada pela calmodulina)

FACTORES DETERMINANTES DA FLUIDEZ LIPÍDICA MEMBRANAR

- . Temperatura (determina a fase de transição entre estado líquido e estado gel)
- . Conteúdo em colesterol livre
- . Comprimento e grau de insaturação das cadeias dos ácidos gordos de fosfolípidos

MODULAÇÃO E MODIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS MEMBRANARES

(a) Modificação pós-tradução

. Dinâmicas:

Fosforilação (por proteína-cinase e fosfatases)

. Relativamente irreversíveis:

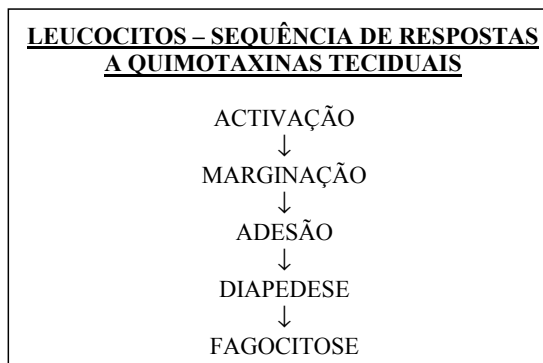
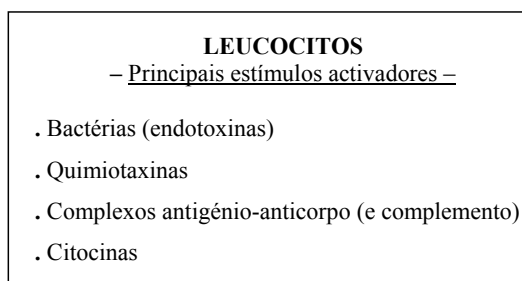
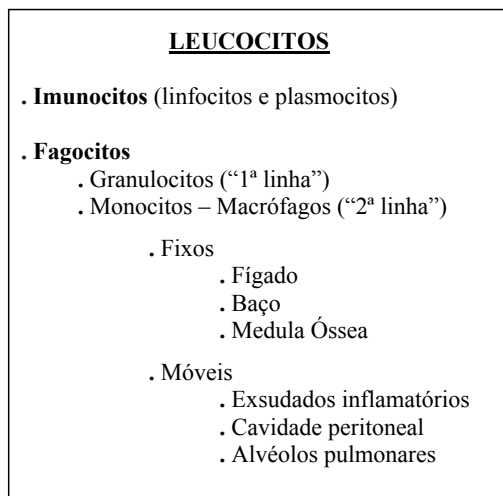
- Metilação
- Glicosilação
- Desaminação
- Oxidação
- Proteólise

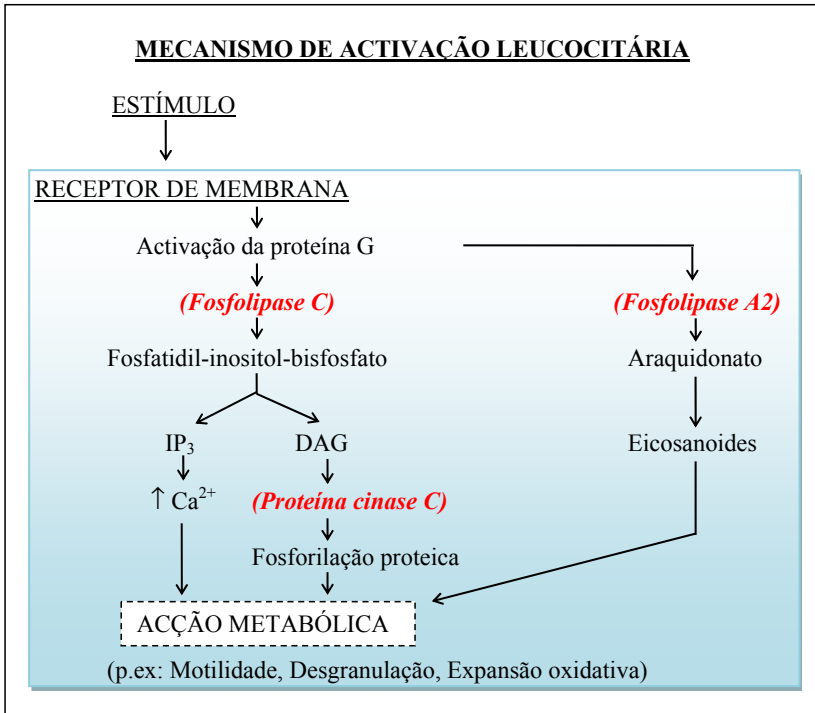
(b) Outros factores moduladores

- Cálcio e calmodulina
- Fosfoinosítois
- Poli-aniódes (2,3-BPG, ATP)

PRINCIPAIS EIXOS DE INTERACÇÃO PROTEICA MEMBRANAR E ANOMALIAS RESULTANTES

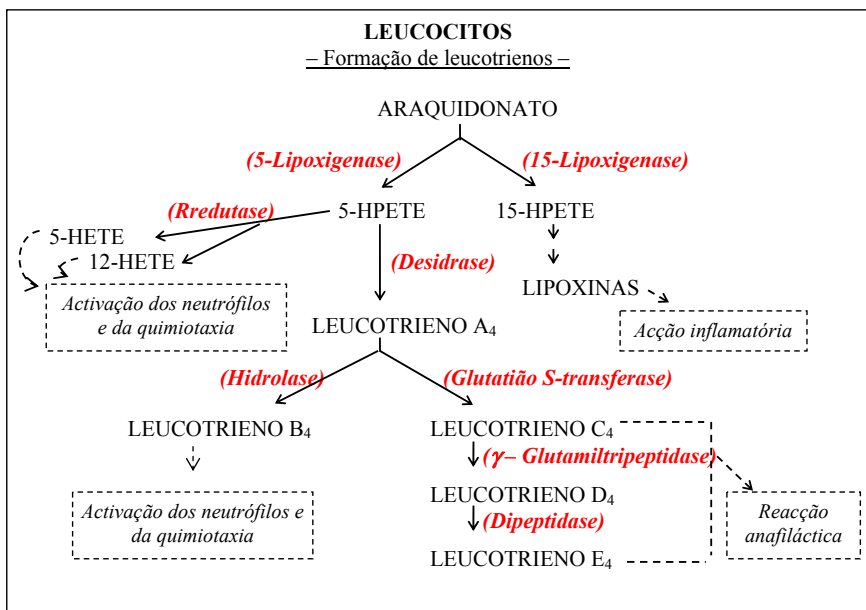
Interações Verticais	Defeitos moleculares – Consequências
. Espectrina – Proteína 4.1 – Glicoforinas	↓ Instabilização do bífalseto lipídico
. Espectrina – Anquirina – Banda 3	↓ Perda de microvesículas lipídicas
. Espectrina – Proteína 4.1 – Fosfatidilserina	↓ Redução da área superficial
	↓ <u>Esferecítose</u>
Interações Horizontais	
. Espectrina – Proteína 4.1 – Actina – Aducina	Perda da integridade do citoesqueleto
. Dímeros – Dímeros da espectrina	↓ Instabilidade membranar
	↓ <u>Fragmentação</u>
	ou
	<u>Anomalias globulares definitivas (eliptocitose)</u>

(c) Leucocitos



INTERACÇÕES LEUCOCITO-ENDOTÉLIO
– Proteínas de adesão –

<u>Integrinas</u>	Proteínas transmembranares leucocitárias (CD _{11 a, b ou c} / C ₁₈)
<u>Selectinas</u>	Proteínas das membranas dos leucocitos (L) e endotélio (P e E)
<u>Moléculas de adesão intercelular</u>	(ICAM-1 e 2 e PECAM-1) Ligandos endoteliais das integrinas



SEQUÊNCIA DA GRANULOPOIESE

CÉLULAS PLURIPOTENCIAIS PRIMITIVAS



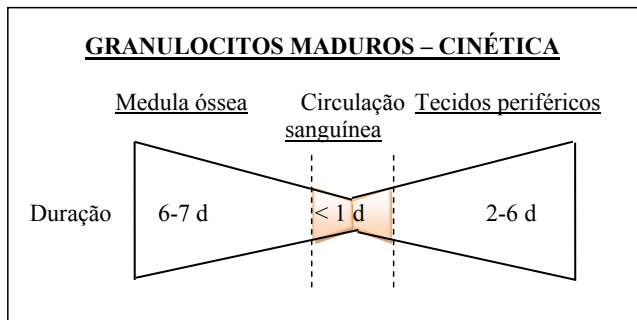
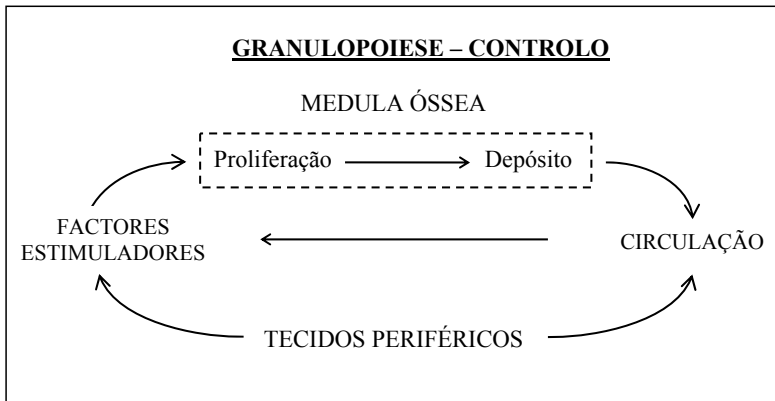
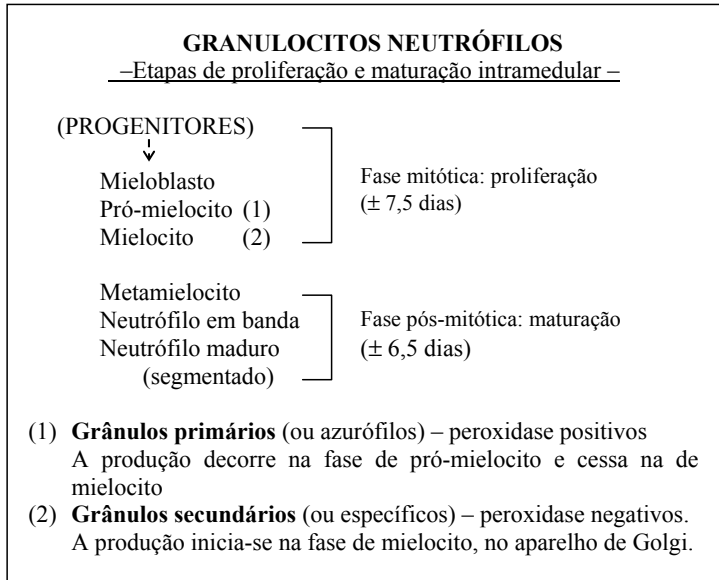
CÉLULAS PROGENITORAS
(CFU-GM e CFU-G)



CÉLULAS PRECURSORAS



CÉLULAS MADURAS
(neutrófilos, basófilos, eosinófilos)



GRANULOCITOS	
– Compartimentos corporais e cinéticos –	
Localização/tipo	Nº/10 ⁹ células/kg peso corporal
<u>Medula</u>	
Células proliferantes	3,0
Reserva (depósito transitório)	7,5
<u>Circulação sanguínea</u>	
Circulantes	0,4
Marginados	0,3
Produção e destruição/dia	
	1,5

GRANULOCITOS	
<u>-Localização <i>in vivo</i> –</u>	
Neutrófilos	
. Medula (proliferação, maturação final e depósito transitório)	
. Sangue (transito)	
. Tecidos (funções)	
Eosinófilos	
. Sangue	
Basófilos (e Mastocitos)	
. Sangue (basófilos)	
. Tecido conjuntivo (basófilos e mastocitos)	

<u>GRANULOCITOS – ANOMALIAS FISIOPATOLÓGICAS</u>	
Quantitativas	
. Granulocitopenia (< 3.000/mm ³)	
. Granulocitose (> 10.000/mm ³)	
Qualitativas	
. Resposta lenta	
. Fagocitose deficiente	
. Deficiente acção bactericida	
Mieloproliferativas	
. Policitemia vera	
. Leucemia (aguda e crónica)	
. Eritroleucemia	
. Trombocitemia	
. Mielofibrose	

NEUTRÓFILOS – CONTEÚDO E FUNÇÕES DOS GRÂNULOS**Grânulos primários**Conteúdo

- P.ex: . Mieloperoxidase
. Proteases neutras (Elastase, Catepsina G, Catepsina D)
. Hidrolases ácidas (β -Glicuronidase, Fosfatase ácida, α -Manosidase)
. Defensinas
. Proteína estimuladora da permeabilidade (BPI)

Funções principais

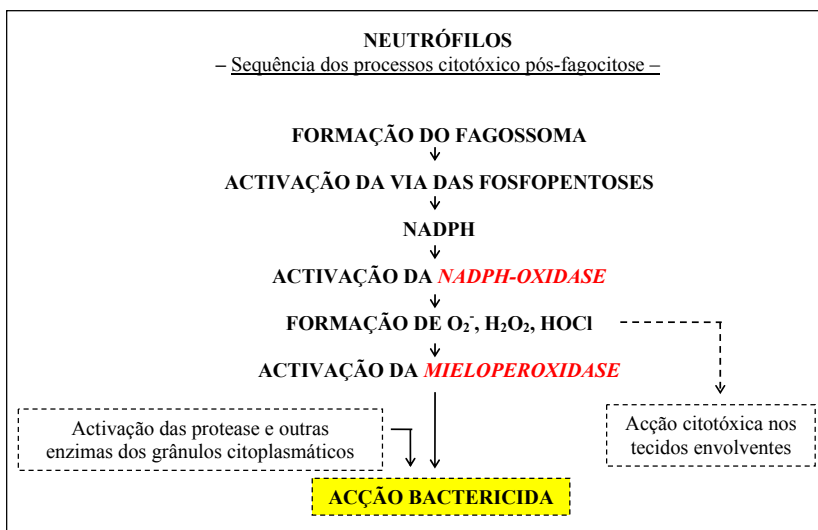
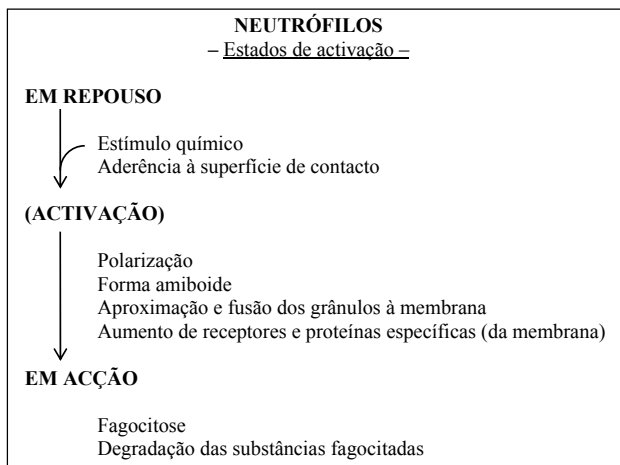
- . Acção microbicida
- . Lise celular

Grânulos secundários (ou específicos)Conteúdo

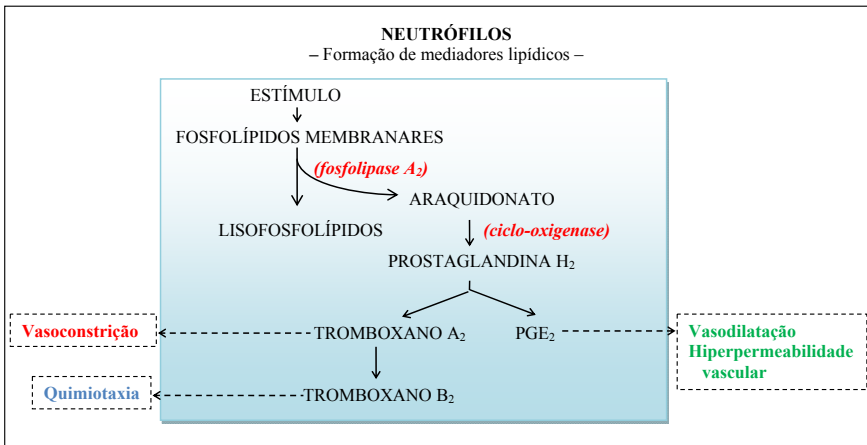
- P.ex:
- . Lisozima
 - . Lactoferrina
 - . Colagenase
 - . Proteína de fixação da Vit B 12
 - . Heparanase
 - . Activadores do complemento
 - . Outras

Funções principais

- . Acção microbicida
- . Modulação da resposta inflamatória
- . Lise celular



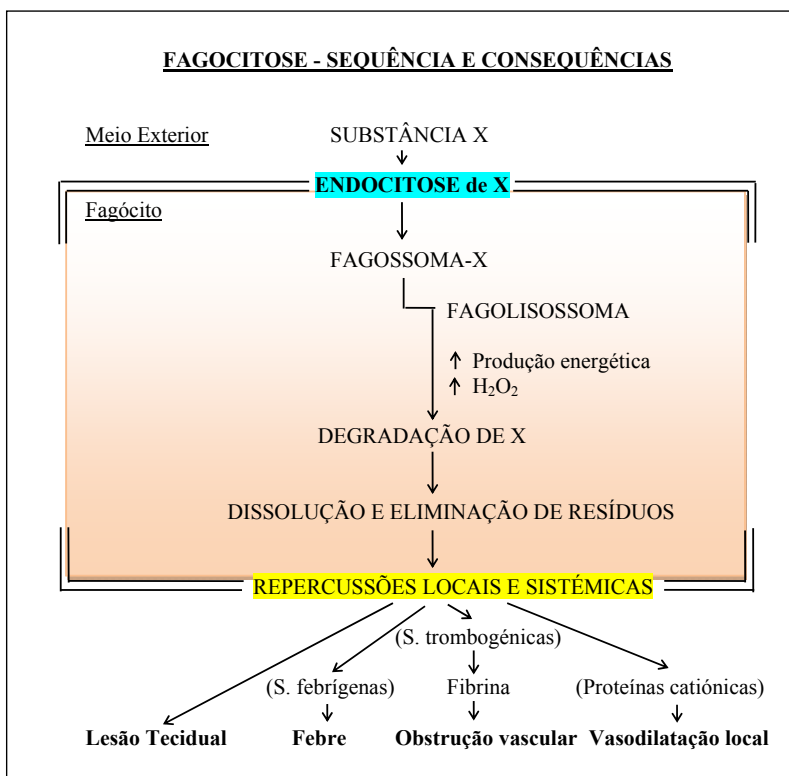
NEUTRÓFILOS – Vias metabólicas principais –
<ul style="list-style-type: none"> . Glicólise (aeróbia e anaeróbia) . Respiração celular . Via das fosfopentoses (cerca de 2-3% consumo de glicose) . Glicogênese/glicogenólise . Biossíntese de DNA, RNA e proteínas . Biossíntese e catabolismo de nucleótidos . Biossíntese de ácidos gordos e fosfolípidos . Catabolismo lipídico (esterases) . Síntese de transdutores celulares de natureza lipídica



FAGOCITOSE – COMPONENTES DA ACCÃO BACTERICIDA

- pH
- Formas activas do oxigénio (H_2O_2 , OH^- , O_2^- , $HOCl$)
- Péptidos e proteínas
 - . Defensinas
 - . Catepsinas
 - . Proteínas catiónicas

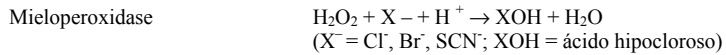
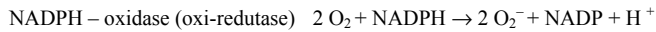
FAGOCITOSE - SEQUÊNCIA E CONSEQUÊNCIAS



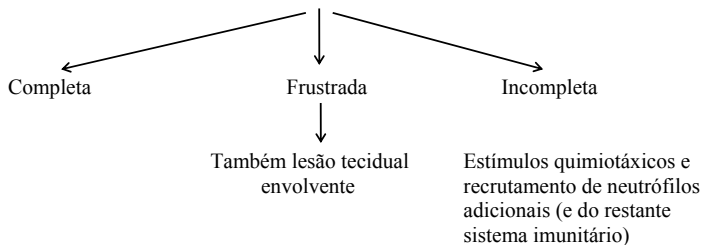
FAGOCITOS – ETAPAS DA FAGOCITOSE/PINOCITOSE

- . Acumulação nos locais próprios
- . Ligação ao material não-viável ou estranho
- . Endocitose
- . Destruição do material fagocitado
- . Eliminação dos resíduos

FAGOCITOSE – COMPONENTES DA EXPANSÃO OXIDATIVA E MECANISMOS DE PROTECÇÃO (*RESPIRATORY BURST*)



FAGOCITOSE E LISE DAS SUBSTÂNCIAS FAGOCITADAS



FUNÇÕES DOS MACRÓFAGOS

- . Protecção e reparação tecidual
- . Destruição de células tumorais
- . Fagocitose e destruição de agentes microbianos, restos celulares e complexos imunitários
- . Apresentação de antígenos aos linfócitos T
- . Produção de reguladores e mediadores celulares de acção imunológica (citocinas e factores de crescimento)

MONOCITOS E MACRÓFAGOS – ANOMALIAS FISIOPATOLÓGICAS

Quantitativas

- . Monocitose reactiva
- . Hiperplasia reticuloendotelial

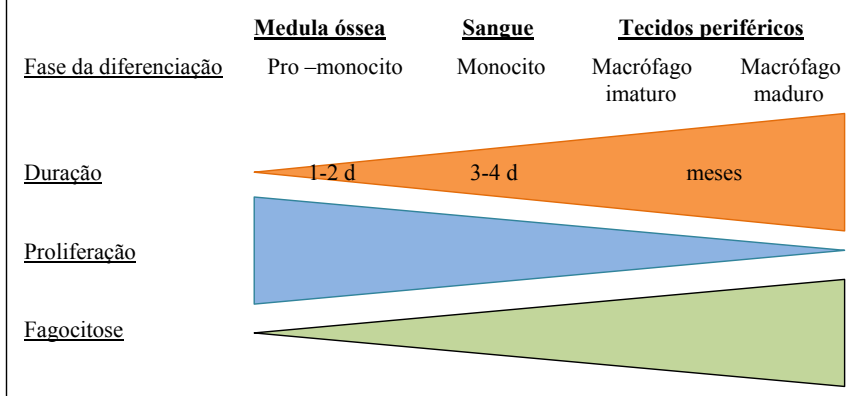
Qualitativas

- . Doença de Gaucher (acumulação de glicoesfingolípidos)
- . Doença de Niemann-Pick (acumulação de esfingomiéline)

Malignas

- . Leucemia monocítica (aguda e crónica)
- . Sarcoma reticular

MONOCITOS – MACRÓFAGOS: CINÉTICA E FUNÇÕES



EOSINÓFILOS – CONTEÚDO E FUNÇÕES DOS GRÂNULOS

Conteúdo

Funções

<ul style="list-style-type: none"> – Proteína principal básica – Peroxidase – Proteína catiónica 	Citotóxica para os ovos do parasita <i>Shistosoma mansoni</i> Estimuladora da activação de outros leucocitos e plaquetas Citotóxica (epitélio respiratório, parasitas) Lise celular Citotóxica para parasitas
---	---

BASÓFILOS E MASTOCITOS – CONTEÚDO E FUNÇÕES DE GRÂNULOS

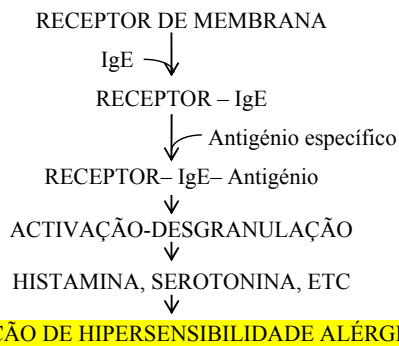
Conteúdo

Funções

<ul style="list-style-type: none"> – Proteoglicanos – Histamina – Substâncias lipídicas e citocinas Leucotrieno C4 Interleucina 4 Factor de necrose tumoral 	<ul style="list-style-type: none"> – Incerta – Reacções de hipersensibilidade – Mediação de reacções inflamatórias
---	---

BASÓFILOS

–Desenvolvimento da reacção de hipersensibilidade –



LINFOCITOS

– Locais de formação, diferenciação e compartimentos –

Primários (diferenciação)

- . Medula óssea
- . Timo

Secundários (resposta imunitária)

- . Baço
- . Gânglios
- . Subepitélio gastrointestinal
- . Sangue e linfa

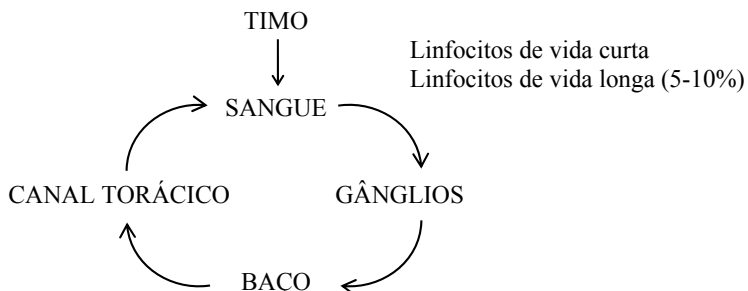
LINFOCITOS

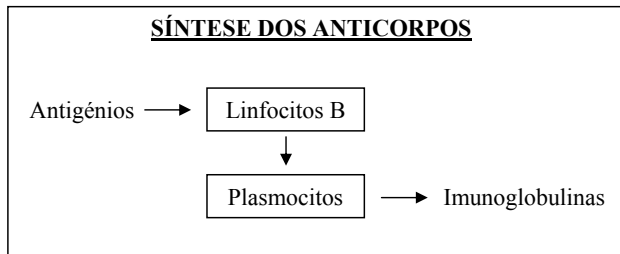
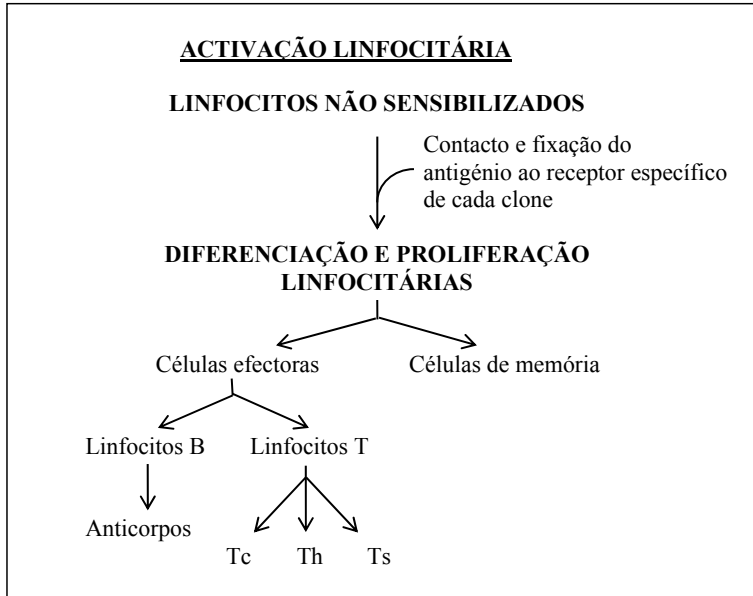
– Funções e tipos de resposta –

Funções – Defesa do organismo contra substâncias estranhas

Tipos de Resposta:

- . **Celular** (linfócitos, T)
 - . Maturação no timo
 - . Circulantes
 - . Resposta tardia
- . **Humoral** (linfócitos B e plasmócitos)
 - . Origem e maturação na medula óssea
 - . Geralmente fixos no tecido linfático secundário
 - . Resposta imediata
 - . Produtores de anticorpos (IgM, IgA, IgG, IgD, IgE)

LINFOCITOS T – RECIRCULAÇÃO CORPORAL



IMUNOGLOBULINAS

– Composição e nomenclatura –

Composição		Designação
Cadeias leves	Kapa (κ)	–
	Lambda (λ)	–
Cadeias pesadas	alfa (α)	IgA
	Gama (γ)	IgG
	Delta (Δ)	IgD
	Epsilon (ϵ)	IgE
	m μ (μ)	IgM

IMUNOGLOBULINA (IgG)

Constituição	PM – 150 KDa
Valência funcional	Cada IgG fixa duas moléculas de antígeno
Localização	Líquidos orgânicos; 70-80% no soro ($T_{1/2}$ = 23 dias)
Funções principais	<ul style="list-style-type: none"> . Opsonização . Citotoxicidade dependente de anticorpos . Fixação do complemento . Neutralização de toxinas . Imobilização bacteriana

IMUNOGLOBULINA M (IgM; MACROGLOBULINA)

Constituição	Cinco moléculas de IgG unidas por uma cadeia J; cada molécula contém um extra –domínio de cadeias H; PM – 900 KDa
Valência funcional:	Teórica – 10; real – 5
Funções principais:	Fixação do complemento

IMUNOGLOBULINA A (IgA)

Constituição	Duas moléculas IgG ligadas por uma cadeia J, e uma cadeia (secretora) enrolada no dímero; PM 400 KDa
Valência funcional	4
Localização	Secreções orgânicas (secretadas pelos plasmócitos junto dos epitélios); 10-20% do total de Ig; $T_{1/2}$ = 6 dias
Funções principais	Neutralização dos antígenos, dispensando complemento (a nível das mucosas)

IMUNOGLOBULINA D (IgD)

PM	180 KDa
Localização	Componente superficial das células B

IMUNOGLOBULINA E (IgE)

PM	200 KDa
Localização	Fixação electiva aos mastocitos e basófilos

HIPOGAMAGLOBULINÉMIA**– Principais causas –**

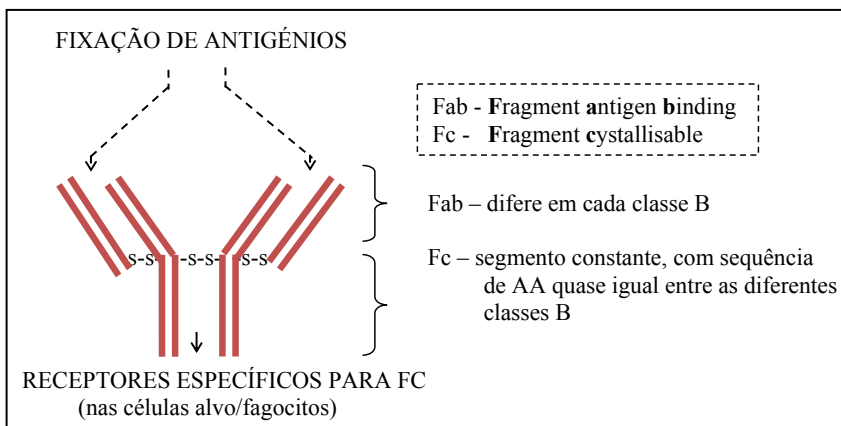
Fisiológica	IgA e IgM (valores diminuídos no nascimento)
Genética	Agamaglobulinopatia (ligada ao cromossoma X)
Adquirida	Malnutrição Infecção Doença neoplásica Terapêutica imunossupressora

COMPLEMENTO

Constituição	18 proteínas (plasmáticas)
Localização	Plasma e outros líquidos corporais
Activação	Em cascata de reacções: Via clássica – requer anticorpos Via alternativa – não requer anticorpos

SISTEMA DO COMPLEMENTO– Funções principais –

- . Mediação quimiotáctica
- . Indução da permeabilidade vascular
- . Opsonização
- . Activação fagocitária
- . Citólise

**FUNÇÕES PRINCIPAIS DOS ANTICORPOS**

- . Neutralização e precipitação de antígenos
- . Activação do complemento
(induzindo a lise da célula-alvo com anticorpos)
- . Desgranulação dos mastocitos

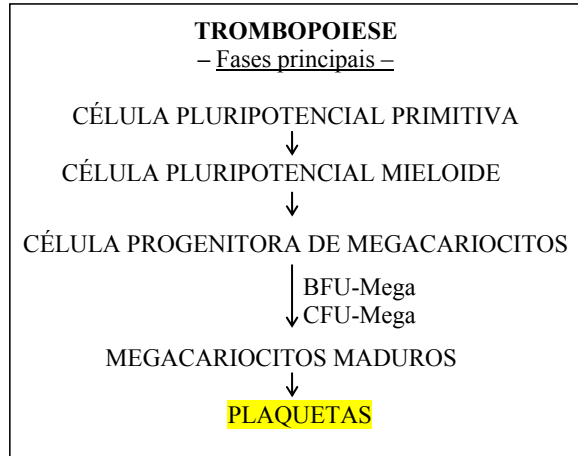
LINFOCITOS – ANOMALIAS FISIOPATOLÓGICAS**Quantitativas**

- . Linfocopenia – primárias e secundárias
- . Linfocitose – reactiva e imunoproliferativa

Qualitativas**Imunoproliferativas**

- . Leucemia
- . Linfoma
- . Paraproteinemias

(d) Plaquetas e hemostase



PLAQUETAS Compartimentos corporais e cinética	
Localização	Nº/10 ⁹ células/kg peso corporal
Medula	
Células proliferantes	0,006
Na circulação	
Sanguínea	15,0
Esplénica	5,0
Produção e destruição/dia	2,5
Vida média (dia)	8-10

<u>PLAQUETAS – CINÉTICA E DISTRIBUIÇÃO</u>	
Duração em circulação	10 dias
Mecanismo de remoção	por senescência ou casual, pelo SRE
Distribuição corporal	1/3 sequestrada transitoriamente no baço

PLAQUETAS – FUNÇÕES ESSENCIAIS

- . Componentes do sistema de coagulação
- . Assegurar a hemostase
- . Suporte da integridade vascular

PLAQUETAS

Principais inibidores fisiológicos da adesão e da agregação

- Fluxo sanguíneo
- Inibição da síntese e actividade da trombina
- PGI₂
- EDRF/NO
- Interações plaqueta-leucocito
- ADPase (endotelial)

INTERVENIENTES NA HEMOSTASE**Principais:**

- . Parede vascular
- . Plaquetas
- . Proteínas da coagulação e fibrinólise

Secundários:

- . Leucócitos e eritrocitos
- . Forças hemodinâmicas

FASES DA HEMOSTASE

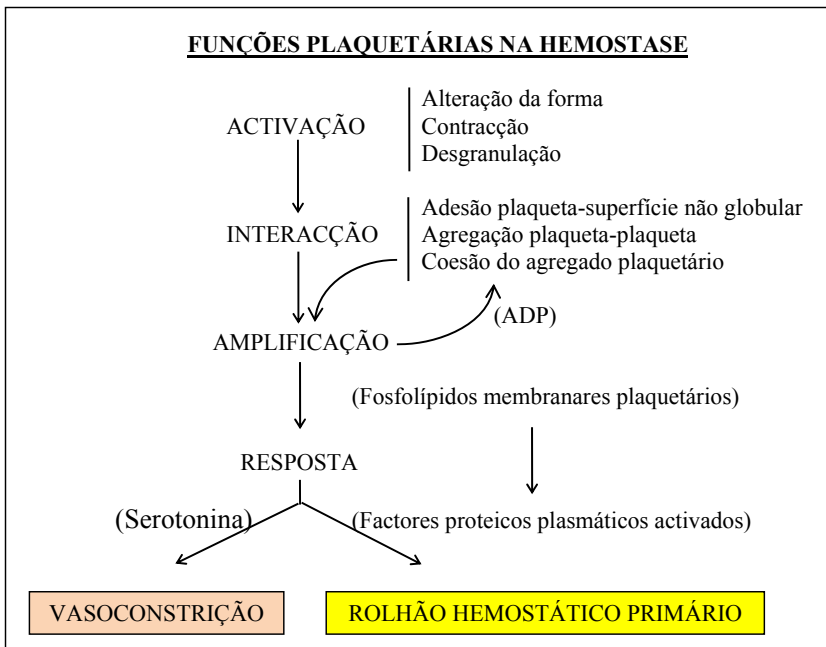
- . Constrição do vaso lesado
- . Formação do rolhão plaquetário
- . Formação da rede de fibrina e do coágulo/trombo
- . Dissolução (parcial ou completa) do coágulo/trombo

COAGULAÇÃO
– Origem e mecanismos –

- Via extrínseca (por rotura da parede arterial)
- Via intrínseca (intravascular, por estase ou lesão da parede, sem rotura)
- Tronco comum final

PLAQUETAS
– Fases sequenciais na hemostase –

1. Adesão
2. Desgranulação
3. Agregação



ACTIVAÇÃO PLAQUETÁRIA

– Produtos da desgranulação –

. Aminas biogénicas

Serotonina
Histamina
Catecolaminas

. Nucleótidos adenílicos

ADP, ATP, AMP_c

. Cátions

Ca²⁺, Mg²⁺, K⁺

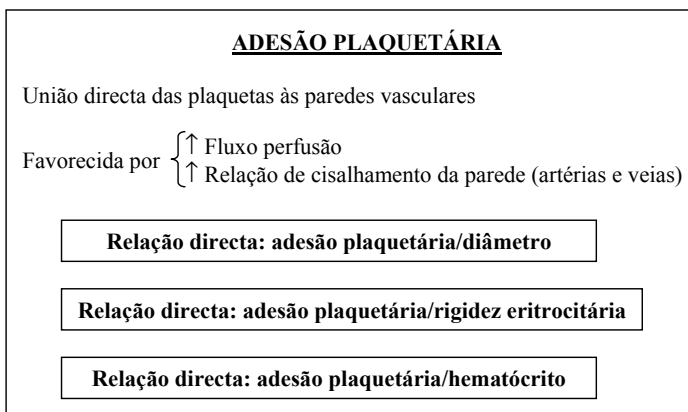
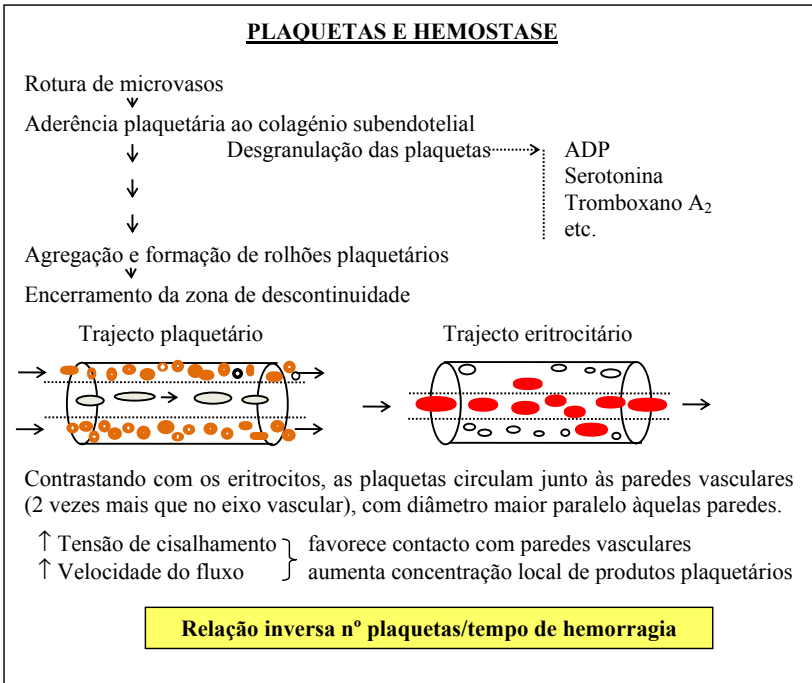
. Factores plaquetários e proteínas

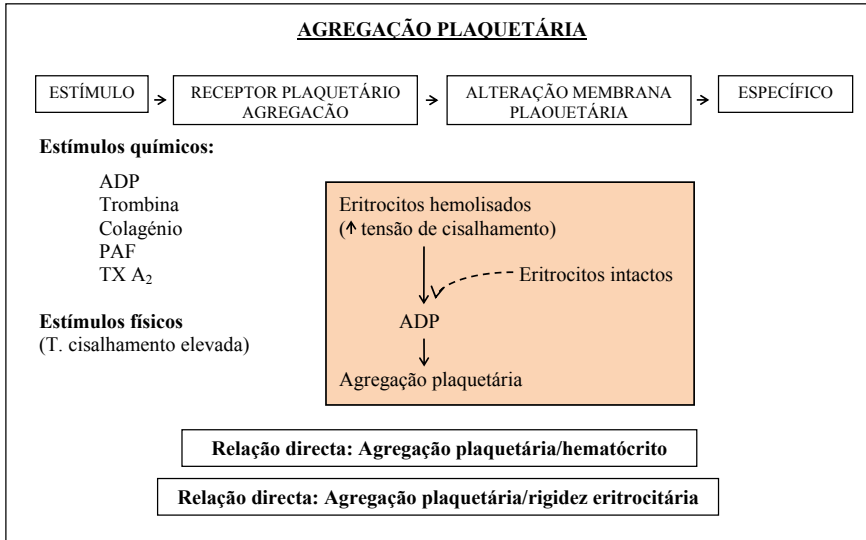
PF₃, PF₄
β-tromboglobulina
Albumina
Fibrinogénio

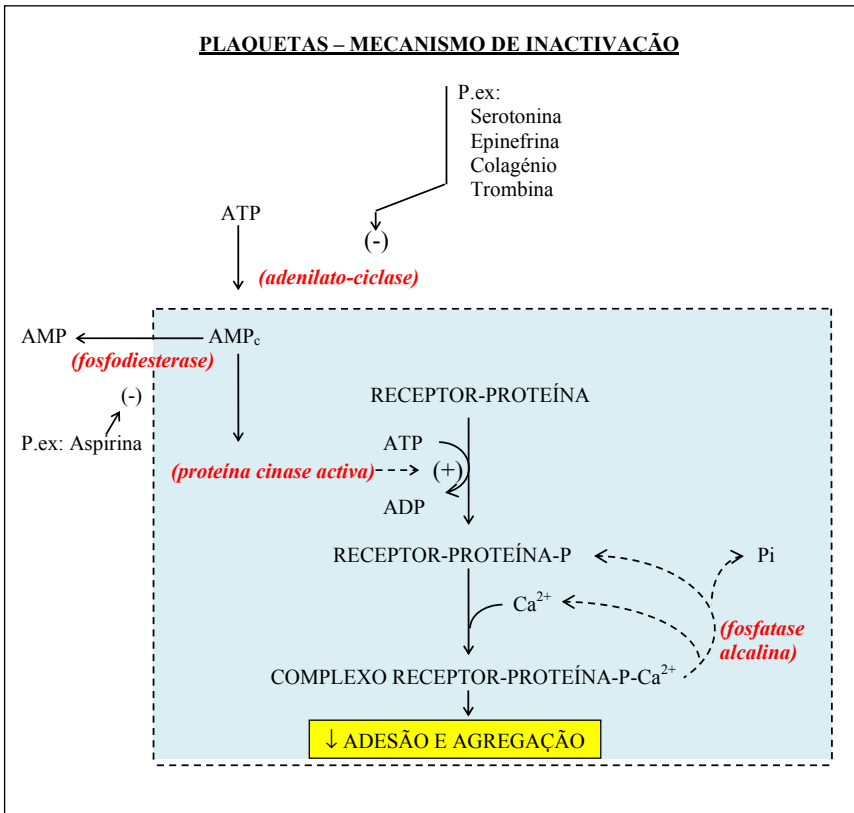
. Tromboxanos**ACTIVAÇÃO PLAQUETÁRIA**

– Principais estímulos indutores –

- . Colagénio e membrana basal
- . Trombina
- . Fibrina (monómero e produtos de degradação)
- . Endoxinas e vírus
- . Complexos antigénio-anticorpo em circulação
- . ADP
- . Catecolaminas
- . Ácidos gordos livres
- . Superfícies revestida com globulina gama







TIPOS DE TROMBOS

T. Brancos	Constituídos principalmente por fibrina e plaquetas
T. Vermelhos	Constituídos principalmente por fibrina
T. de Fibrina	Depósitos disseminados de fibrina nos microvasos

FACTORES PROMOTORES DA TROMBOGÉNESE**Triade de Virchow (1856):**

- 1. Alterações na íntima (endotélio)**
 - . Lesões, inflamações, neoplasias
 - . Aterosclerose

- 2. Alterações dos constituintes do sangue**
 - . Plaquetas (função, total)
 - . Outros componentes celulares
 - . Factores humorais (Txa₂, PGI₂)
 - . Lípidos (LDL/HDL, colesterol)

- 3. Alterações do fluxo sanguíneo**
 - . Na velocidade fluxo laminar – estase
 - . Por outros tipos de fluxos – turbulento

TROMBOCITOPATIAS**Anomalias quantitativas****Trombocitopenia**

Por diminuição da produção

- Congénita
- Adquirida

Por aumento da destruição

- Imunológica
- Hiperconsumo

Por distribuição irregular

- Hiperesplenismo

Trombocitose**Anomalias qualitativas**

Congénitas

Adquiridas

PÚRPURA

Púrpura – Extravasão do sangue para fora dos capilares da pele e/ou mucosas, manifestando-se como petéquias ou equimoses.

Tipos:

- (a) **P. Trombopática** – (primitiva ou secundária) causada por anomalias funcionais das plaquetas, sem alteração quantitativa
- (b) **P. Trombopénica** – causada por diminuição relevante das plaquetas
- (c) **P. Vascular** – causada por anomalias no endotélio vascular

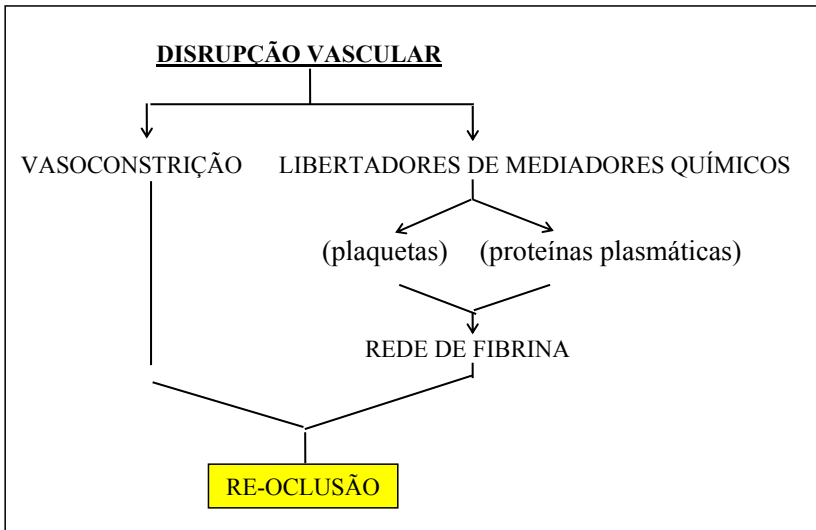
LESÃO VASCULAR – MECANISMOS DE RESPOSTA

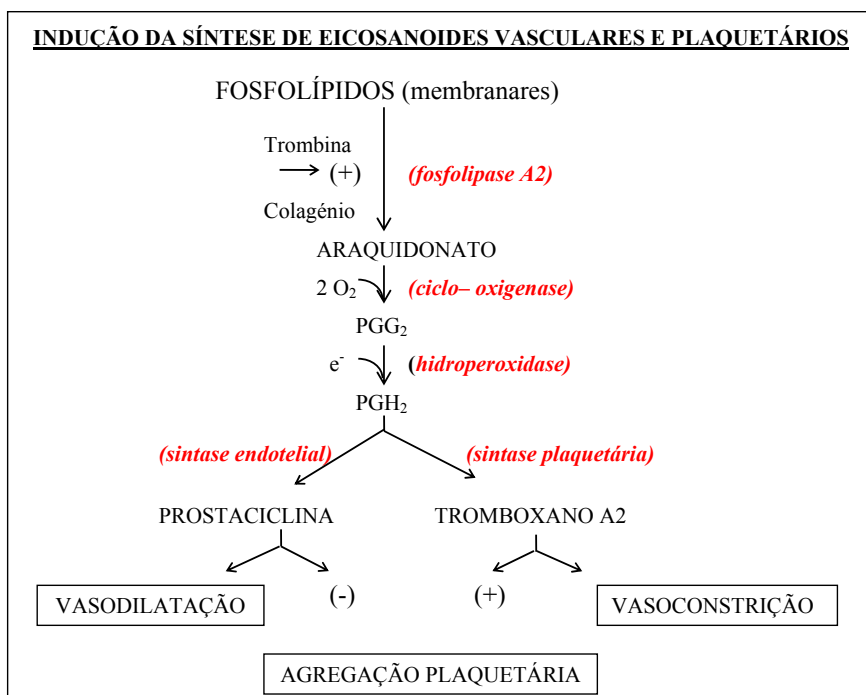
Principais intervenientes

- Corpúsculos sanguíneos (plaquetas)
- Parede vascular (endotélio)
- Tecidos envolventes
- Proteínas plasmáticas (factores da coagulação e fibrinólise)

Tipos de resposta

- Controlo da hemostase
- Hemorragia
- Trombose





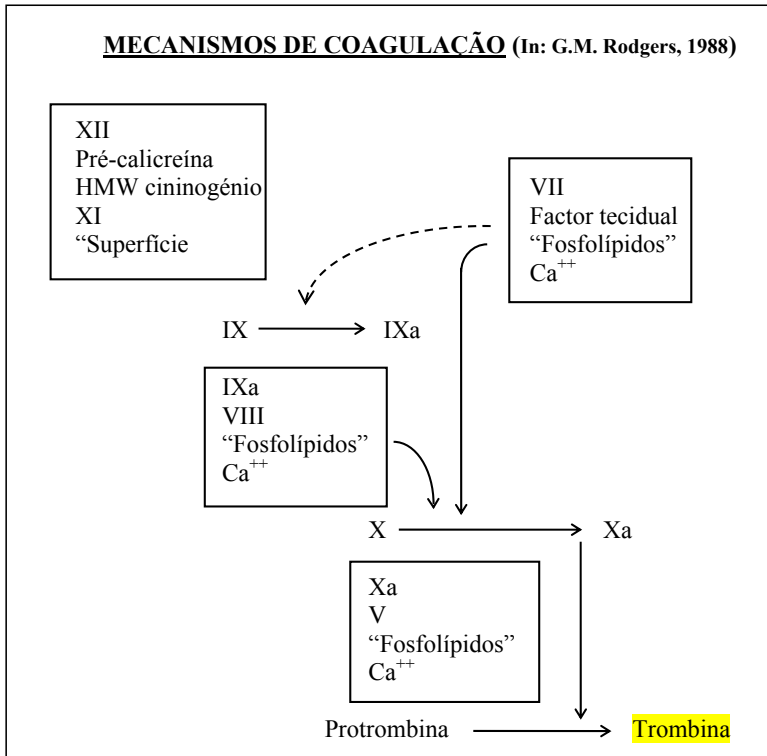
ALGUMAS PROPRIEDADES DO ENDOTÉLIO E SUBENDOTÉLIO

Endotélio

1. Contráctil
2. Formador de factores hemostáticos
 - . Factor von Willebrand
 - . Activador do plasminogénio
 - . Trombomodulina
 - . Inibidor da proteína C
 - . Prostaglandinas

Subendotélio

- . Atrai e activa plaquetas



COAGULAÇÃO
-Proteínas plasmáticas intervenientes -

Enzimas	
. Serina proteases (zimogénios):	Factores II, VII, IX, X, XI e XII
. Transglutaminase:	Factor XIII
Cofactores	Factores III (tromboplastina), V, VIII
Outras proteínas	Fibrinogénio (Factor I) e fibrina

PRINCIPAIS PROTEÍNAS COM ACÇÃO NA COAGULAÇÃO *			
Proteína	Local da síntese	Características	Observações
(a) Coagulantes			
Fibrinogénio (Factor I)	Hepatocitos	PM – 330.000, com 3 pares de cadeias peptídicas diferentes	
Protrombina (Factor II)	Hepatocitos	PM – 72.000; serina-protease, depende da Vit. K	
Factor tecidual ou tromboplastina tecidual (Factor III)	Múltiplos tipos celulares	PM – 37.000; glicoproteína transmembranar-	
Pro-acelerina (Factor V)	Hepatocitos, Endotélio, Megacariocitos	PM – 330.000; cofactor do Factor Xa	
Pro-convertina (Factor VII)	Hepatocitos	PM – 55.000; serina-protease; depende da Vit. K	
Factor anti-hemofílico A (Factor VIII)	Hepatocito, Endotélio, Megacariocito	PM – 330.000; cofactor do Factor IXa	O Factor VIII é transportado no plasma pelo Factor de von Willebrand (sintetizado pelo endotélio e megacariocitos)
Factor anti-hemofílico B (Factor IX)	Hepatocitos	PM – 55.000; serina-protease; depende da Vit. K	
Factor Stewart-Prower (Factor X)	Hepatocitos	PM – 55.000; serina protease; depende da Vit. K	
Tromboplastina plasmática (PtA) (Factor XI)	Hepatocitos	PM – 160.000; homodímero serina-protease	
Factor Hageman (Factor XII)	Hepatocitos	PM – 80.000; serina-protease	
Factor estabilizador da fibrina ou fibrinoligase (Factor XIII)	Hepatocitos	PM – 320.000 tetrâmero de 2 pares de cadeias diferentes	

Nota: Factor IV não é proteína: é o Ca^{2+} ; não há factor VI

PRINCIPAIS PROTEÍNAS COM ACÇÃO NA COAGULAÇÃO *			
Proteína	Local da síntese	Características	Observações
(b) Inibidores da coagulação			
Proteína C	Hepatocitos	PM – 62.000; serina-protease; depende da Vit. K	–
Proteína S	Hepatocitos	PM – 80.000; depende da Vit. K, cofactor da proteína C	–
Trombomodulina	Endotélio	PM – 63.000; expressão na superfície endotelial	–
Antitrombina III	Hepatocitos	PM – 60.000; neutraliza a trombina, formando complexos	–
Inibidor da via do factor tecidual (TFPI)	Endotélio	PM – 33.000; apoproteína das lipoproteínas; inibe a actividade do complexo tromboplastina tecidual Factor VIIa	–
Cofactor II da heparina	Hepatocitos	PM – 66.000; neutraliza a trombina, formando complexos	–
α_1 -Macroglobulina	Hepatocitos	PM – 725.000; homodímero, antiprotease	–
α_1 -Antitripsina (α_1 -antiproteínase)	Hepatocitos	PM – 53.000; antiprotease	–

* Adaptado de Larson PJ, High KA, In: "Molecular Basic of Thrombosis and Hemostasis", KA High, HR Roberts (eds), Merceel Dekker Inc, New York, 1995.

**PROTEÍNAS DE COAGULAÇÃO E ANTICOAGULANTES
DEPENDENTES DA VITAMINA K**

. Protrombina (Factor II)

. Factor VII

. Factor IX

. Factor X

.....
. Proteína C

. Proteína S

VITAMINA K

Formas activas: Fitilmenaquinona (K1), Multiprenilrmenaquinona (K2), Menadiona (K3)

Locais de depósito: Fígado

Funções biológicas: Activação dos factores da coagulação (p.ex. II, VII, IX, X)

Sinais de deficiência: Hemorragias (por aumento do tempo de coagulação)

Alimentos mais ricos: Vegetais verdes (K1); síntese intestinal bacteriana (K2)

TROMBINA

– Funções principais na coagulação –

- . Conversão do fibrinogénio em fibrina
- . Activação do factor XIII (transglutaminase)
- . Activação dos factores V, VII, VIII e IX
- . Activação das plaquetas

TROMBINA

– Inibidores plasmáticos –

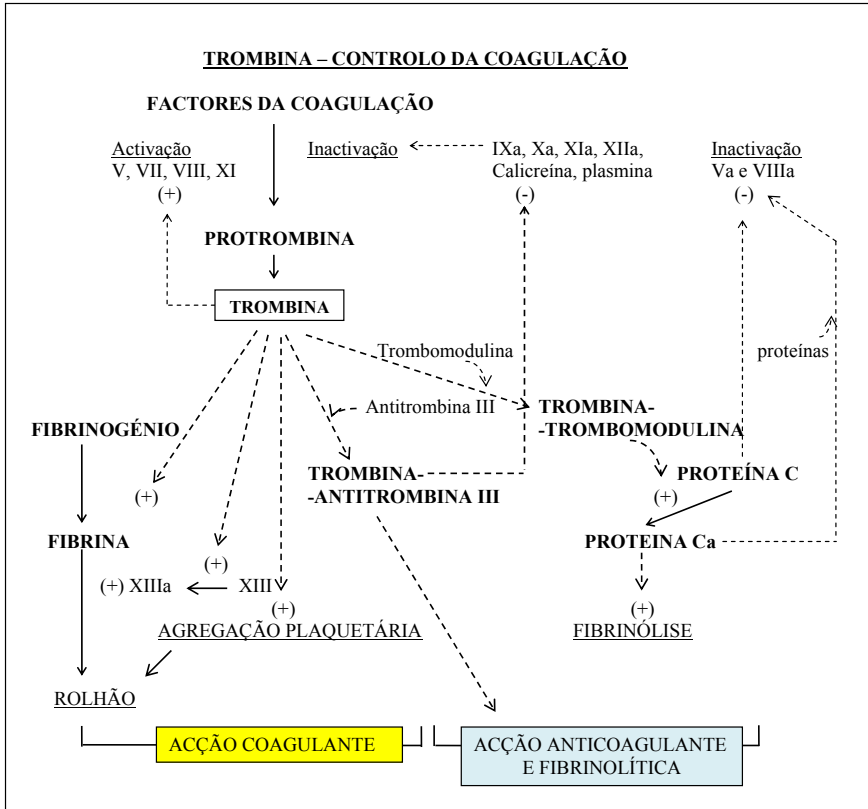
- Antitrombina III *
- α_2 -Macroglobulina
- Cofactor II da heparina
- α_1 -Antitripsina

* Potenciada pelos proteoglicanos ácidos da parede vascular, p.ex. heparina)

FACTOR ACTIVADOR DAS PLAQUETAS (PAF)

– Principais funções –

- . Activador celular (plaquetas, monocitos e neutrófilos)
- . Induz a adesão dos neutrófilos ao endotélio e a quimiotaxia
- . Aumenta a permeabilidade microvascular

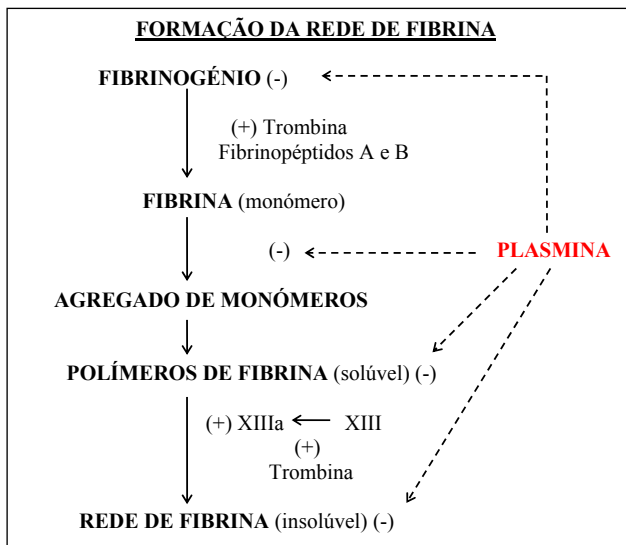


FIBRINOGENIO: SÍNTESE	
Codificação	Genes no cromossoma 4
Locais de síntese	Hepatocitos
Etapas limitativas da síntese	Formação das cadeias β
Indutores da síntese	Citocinas (IL-6)
Controlo da síntese	Fragmentos de fibrina

FIBRINOGÉNIO: FUNÇÕES HEMOSTÁTICAS

Fibrinogénio → Fibrina → Polimerização da fibrina

Fibrinogénio + Plaquetas → Agregação plaquetária



MECANISMOS DE CONTROLO NEGATIVO DA COAGULAÇÃO

Substâncias-Alvo

Inibidores das proteases

Antitrombina III

Trombina, Factor XIa, Factor IXa

α₂-Macroglobulina

Trombina, XIa

Cofactor II da Heparina

Trombina

Inibidores da Via do Factor Tecidual (TFPI)

Complexo Factor Tecidual – Factor VIIa

Factor VIIa

(Estabilidade do sistema)

Proteína C

Factor Va e VIIIa

MECANISMOS DE CONTROLO POSITIVO DA COAGULAÇÃO

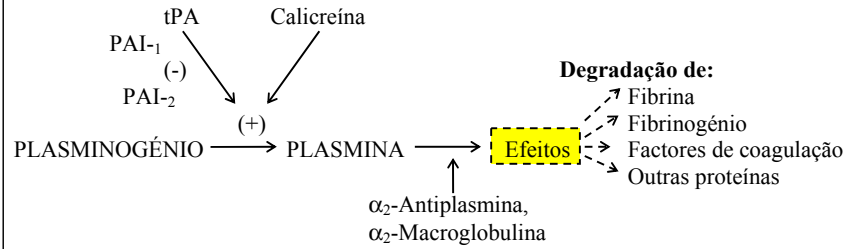
	<u>Efectores principais</u>
. Activação plaquetária	Trombina
. Activação do Factor VII	Factor Xa
. Activação dos Cofactores V e VIII	Trombina, Factor Xa
. Activação do Factor XI	Trombina

COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

–Sistemas de proteínas plasmáticas –

- Sistema da Coagulação
- Sistema da Fibrinólise
- Sistema das Cinas
- Sistema do Complemento
- Inibidores (dos sistemas referidos)

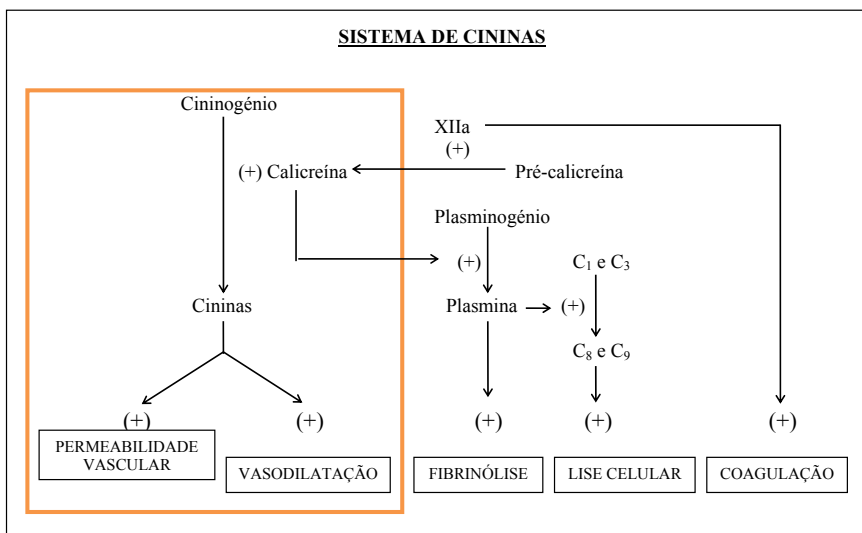
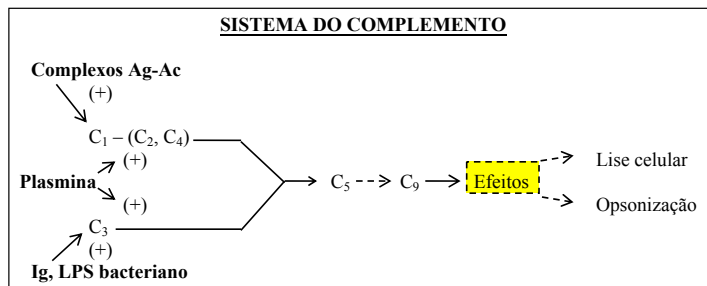
SISTEMA FIBRINOLÍTICO



SISTEMA DO COMPLEMENTO

–Funções principais –

- . Mediação quimiotáctica
- . Indução da permeabilidade vascular
- . Opsonização
- . Activação fagocitária
- . Citólise



PRINCIPAIS PROTEÍNAS COM ACÇÃO NA FIBRINÓLISE *		
Proteína	Local de síntese	Características
Plasminogénio	Hepatocitos	PM – 90.000; zimogénio
Plasmina	Plasma (activação do plasminogénio)	PM – 38.000-88.000; endopeptidase
(a) Activadores do Plasminogénio		
Activador tecidual do plasminogénio (tPA)	Endotélio	PM – 68.000, serina-protease
Pró-urocinase (Scu-PA)	Epitélio tubular do rim	PM – 54.000, serina protease
Urocinase-activador do plasminogénio (tcu-PA)	Epitélio tubular do rim; presente na urina	PM – 33.000, serina protease
(b) Inibidores do Plasminogénio		
α_1 -Antiplasmina	Hepatocitos, Endotélio	PM – 70.000; inibidor das serina- proteases; forma complexo irreversível no centro catalítico; impede a fixação da plasmina à fibrina
Inibidor do activador do plasminogénio 1 (PAI-1)	Endotélio	PM – 52.000 ; inibidor das serina-proteases; forma complexos com o centro catalítico do tPA, inactivando-o
Inibidor do activador do plasminogénio 2 (PAI-2)	Placenta humana, Leucocitos	PM – 47.000; inibidor das serina-proteases

* Adaptado de Francis CW, Marder VJ, In: Williams Haematology”, E. Beutler, MA Lichtman, BS Coller, TJ Kipps (eds), Int. Edition McGraw-Hill Inc, 1995, pp 1253-1260

(e) Parede vascular**VASOS SANGUÍNEOS****– Funções principais –**

- Transporte em circuito fechado
- Preservação da fluidez sanguínea

SISTEMA CIRCULATORIO**– Principais mecanismos antitrombogénicos –**

- Manutenção do fluxo sanguíneo
- Inibição da activação plaquetária
- Inibição da cascada da coagulação
- Preservação da integridade morfológica e funcional do endotélio

CAMADAS ESTRUTURAIS DO VASO SANGUÍNEO-TIPO**Íntima**

Endotélio e
Membrana basal subendotelial

Média

Células do músculo liso
Matriz extracelular

Adventícia

Fibroblastos
Matriz extracelular

ENDOTÉLIO**– Características principais –**

- Superfície de células finas
- Resistência à pressão e à fricção
- Permeabilidade selectiva
- Acção metabólica
- Acção hemostática

ENDOTÉLIO

– Permeabilidade selectiva –

- Permeável aos gases
- Permeabilidade restrita aos líquidos (até 2,5 L/dia)
- Impermeabilidade à transferência passiva de todos os elementos celulares do sangue

ENDOTÉLIO

– Mecanismos antitrombogénicos –

- Modulação activa do tónus vascular e do vasomotricidade
- Síntese e secreção de substâncias antiplaquetárias
- Síntese e secreção e/ou activação de substâncias anticoagulantes

ENDOTÉLIO

– Comportamento geral –

ESTÍMULOS

(locais ou sistémicos)



ENDOTÉLIO

(sensor e modulador)



ALTERAÇÕES

(morfológicas e/ou funcionais)



ADAPTAÇÃO

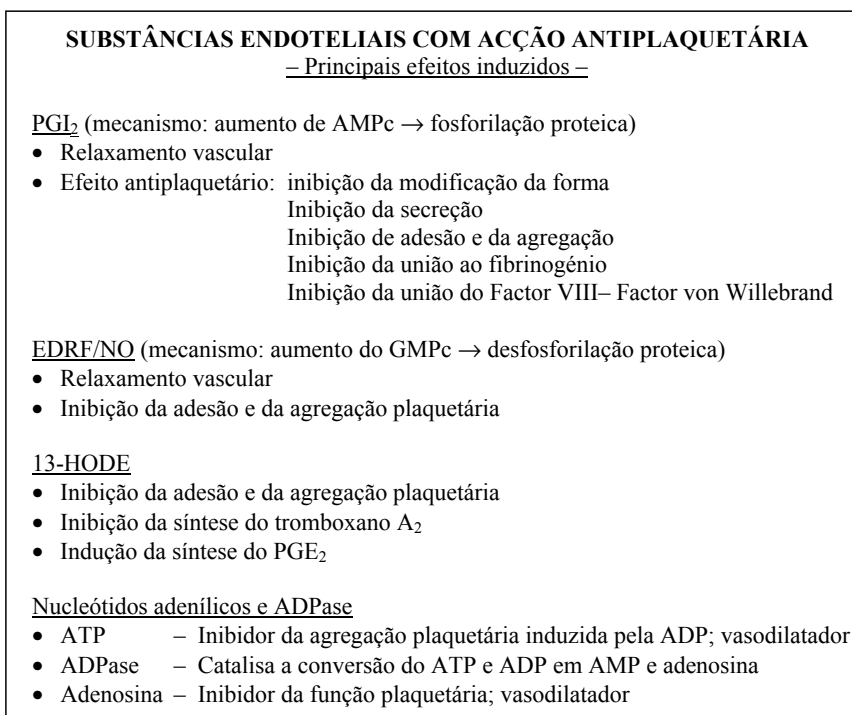
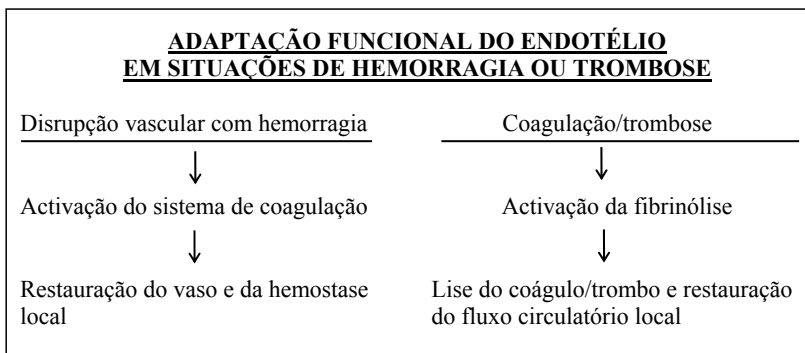
ANOMALIA

(Aguda ou crónica)



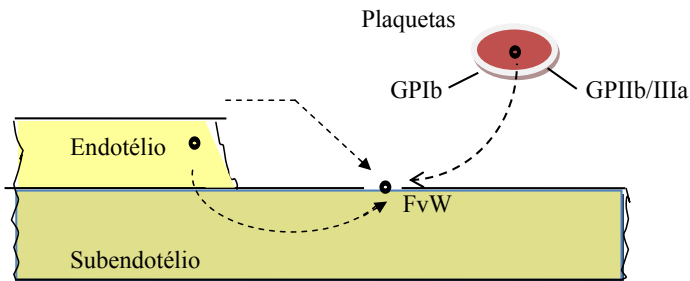
REPOSIÇÃO DA HOMEOSTASE

DISFUNÇÃO OU DOENÇA



ADESÃO PLAQUETÁRIA AO ENDOTÉLIO

– Acção do factor von Willebrand –



A adesão das plaquetas ao endotélio é mediada pelo Factor von Willebrand. Este pode provir do plasma circulante, das plaquetas ou ser secretado do endotélio, fixando-se no subendotélio (principalmente no) colagénio VI de miofibrilhas e outros componentes da matriz extracelular). As plaquetas, através de dois tipos de receptores (glicoproteína Ib e Iib/IIIa) aderem ao FvW fixado no subendotélio.

FACTOR ACTIVADOR DAS PLAQUETAS (PAF)

– Principais funções –

- Activador celular (plaquetas, monocitos e neutrófilos)
- Induz a adesão dos neutrófilos ao endotélio e a quimiotaxia
- Aumenta a permeabilidade microvascular

MECANISMOS ANTITROMBOGÉNICOS DO ENDOTÉLIO

1. PRINCIPAIS MODULADORES DA VASOMOTRICIDADE LOCAL E SISTÊMICA

Substâncias vasoconstritoras

- Renina
- Enzima conversora da angiotensina (ECA)
- Peptidases (carboxi- e amino-)
- Endotelina

Substâncias vasodilatadoras

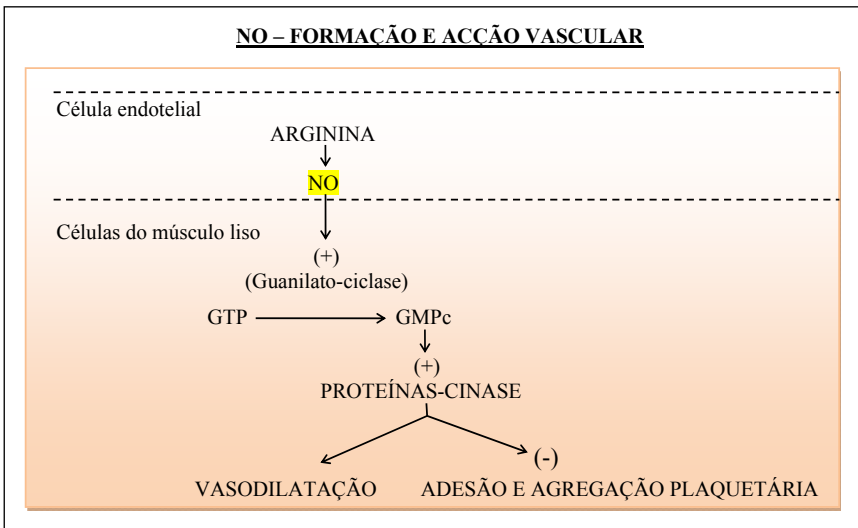
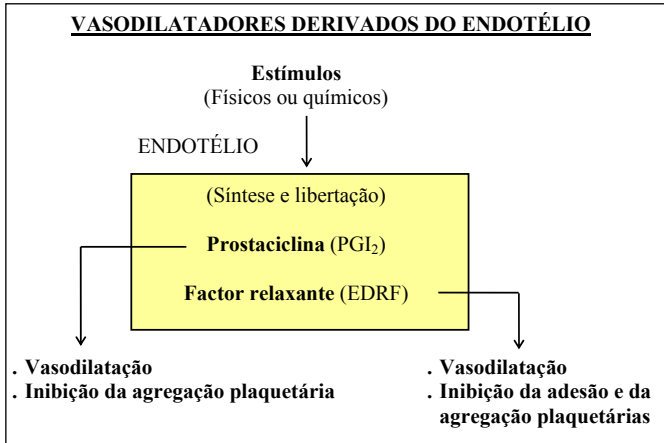
- Adenosina
- Prostaciclina (PGI₂)
- Factor relaxante do endotélio (EDRF/NO;
Factor hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)

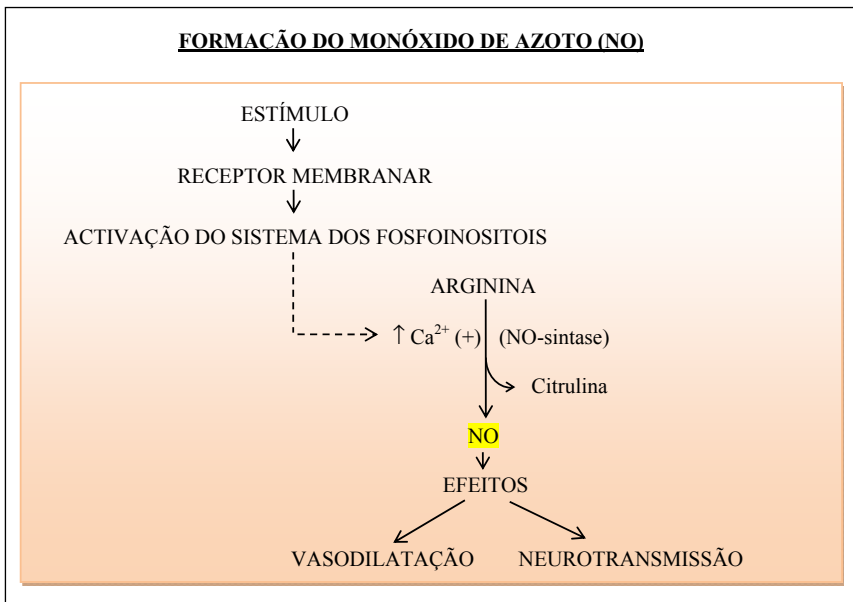
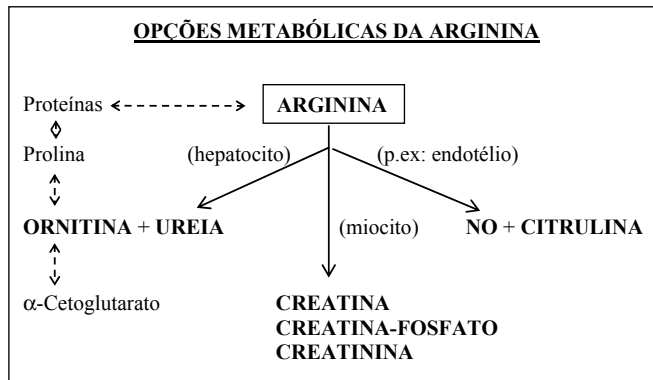
2. PRINCIPAIS SUBSTÂNCIAS COM ACÇÃO ANTIPLAQUETÁRIA LOCAL

- Prostaciclina (PGI₂)
- Factor relaxante derivado do endotélio (EDRF)
- Ácido 13-hidroxiocetadecadienóico (13-HODE)
- ATP e adenosina

3. PRINCIPAIS SUBSTÂNCIAS COM ACÇÃO ANTICOAGULANTE LOCAL

- Antitrombina III (e outros inibidores da trombina)
- Proteína C, Proteína S e Trombomodulina
- Inibidor da via do factor tecidual (TFPI)

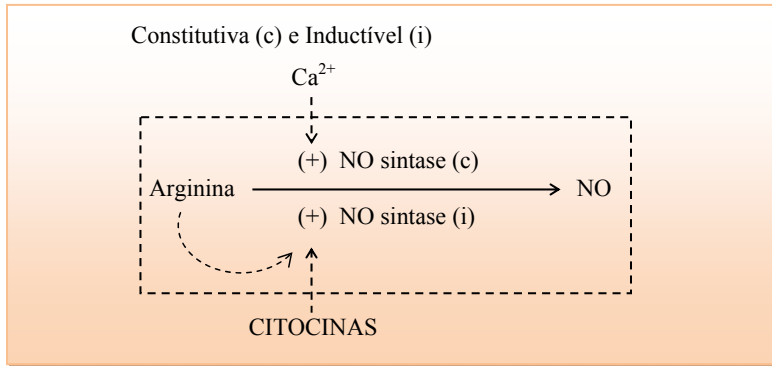




FUNÇÕES ATRIBUÍDAS AO MONÓXIDO DE AZOTO (NO)

Local principal	Actividades
Parede vascular	. Vasodilatação . Oxidação – antioxição
Sistema nervoso Macrófagos	. Neurotransmissão . Citotoxicidade

TIPOS E ESTIMULAÇÃO DAS SINTASES DO NO



NO

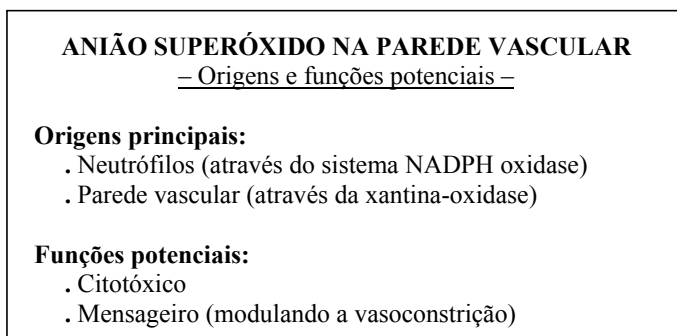
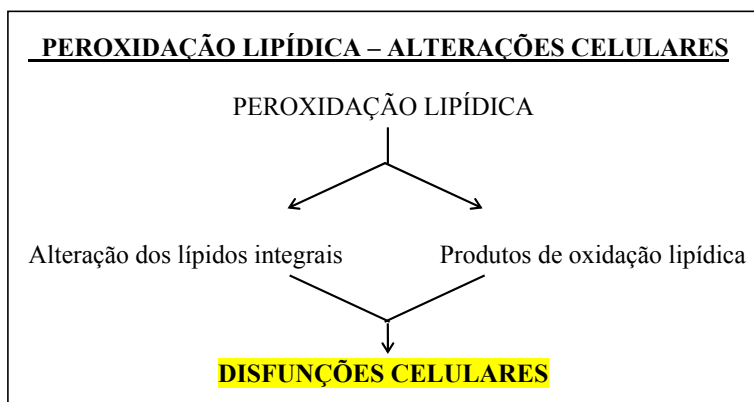
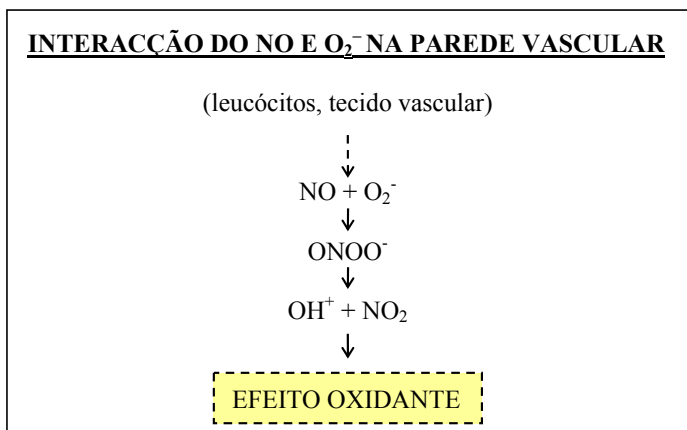
– Efeitos celulares –

- Vaso-relaxamento-regulação cardiovascular
- Modulação da neurotransmissão
- Defesa imunológica
- Indução da apoptose/agressão celular

NO Sintase (NOS)

– Isoformas –

- Neuronal (NOS-I)
- Macrófágico (NOS-II)
- Endotelial (NOS-III)



PROTEASES DO ENDOTÉLIO Acção bioquímica e fisiológica			
Tipos principais	Exemplos	Local de acção	Efeitos
Metaloproteases	Colagenase Gelatinase Estromelisinase	Matriz extracelular	Degradação da matriz extracelular, facilitando a migração celular e a remodelação tecidual (p.ex., angio-génese, crescimento tumoral)
Serina-proteases	Activadores do plasminogénio (uPA, tPA)	Interface sangue-endotélio	Fibrinólise (tPA) Remodelação tecidual (uPA)

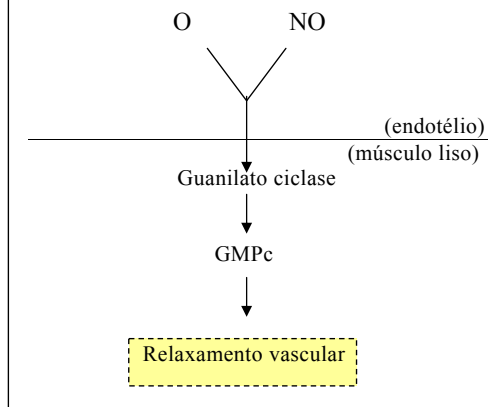
MONÓXIDO DE CARBONO

– Principais efeitos conhecidos –

- Relaxamento vascular
- Neurotransmissão
- Inibição da agregação plaquetária
- Inibição da função respiratória

CO e NO

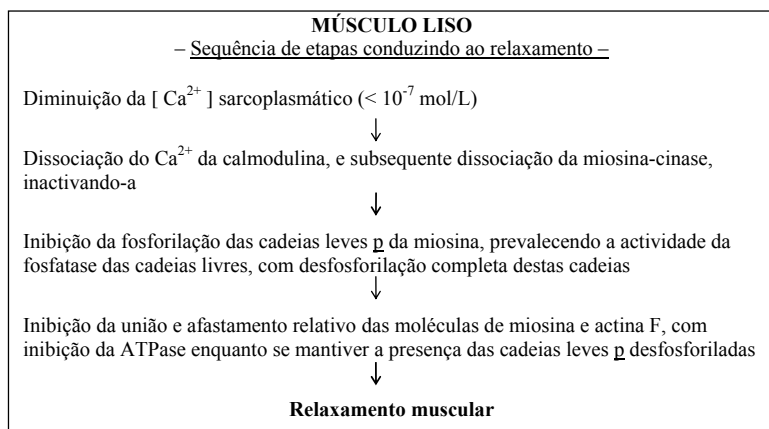
– Mecanismos de acção –

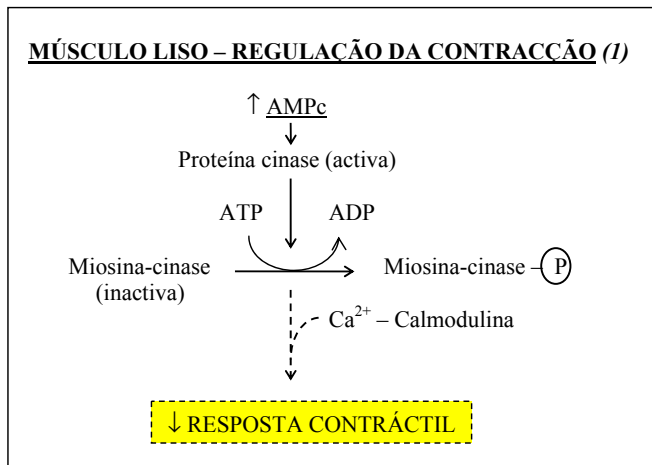
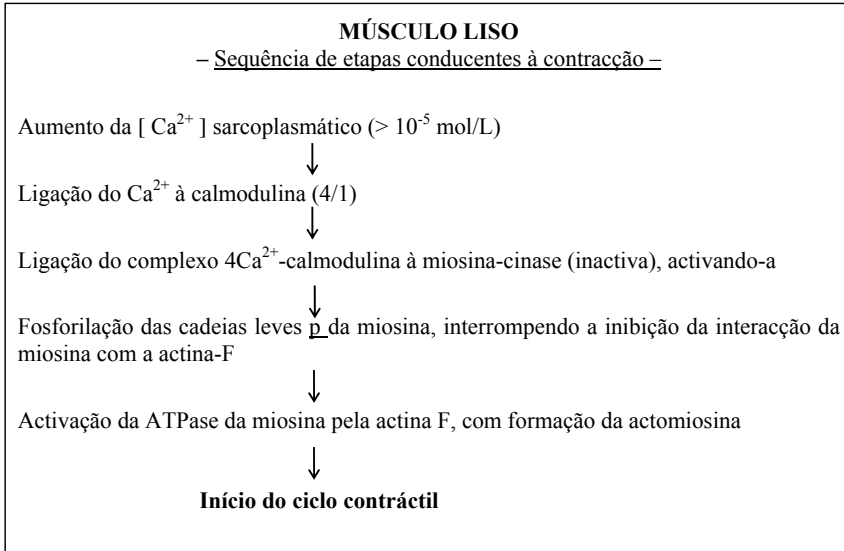


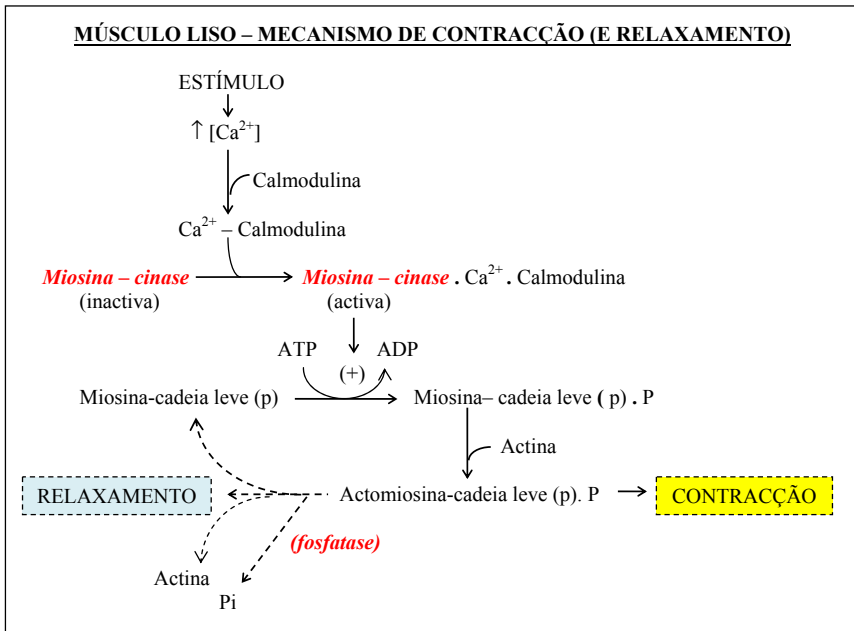
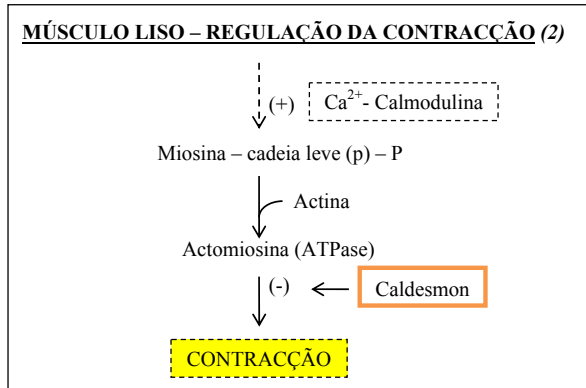
PAREDE VASCULAR – Hemostase e trombose (1) – Principais componentes da membrana que actuam a nível da parede –			
Pro-coagulantes			
Componentes	Origem	Local de acção	Mecanismo de acção local
Factor de von Willebrand	Endotélio, Megacariocitos	Subendotélio	Em associação com colagénio tipo VI ou matriz extracelular provoca a adesão plaquetária, através do complexo de receptores GPIb/IX (e também GPIIb/IIIa)
Fibronectina	Hepatocitos, Fibroblastos, Megacariocitos, Monocitos, etc.	Subendotélio	Induz a adesão plaquetária, através dos receptores GPIc/IIa-VLA ₅
Laminina	Fibroblastos, e muitos outros tipos celulares	Subendotélio	Induz a adesão plaquetária (através dos receptores GPIc/IIa-VLA ₆)
Trombospondina	Megacariocitos	Subendotélio	Interação com outras glicoproteínas de adesão; estabiliza o agregado plaquetário em formação
Fibrinogénio/fibrina	Hepatocitos	Subendotélio	Induz a adesão plaquetária (através dos receptores GPIIb/IIIa)
Colagénio, tipos IV, V, VI	Fibroblastos	Subendotélio	Induz a adesão plaquetária (através dos receptores GPIa/IIb; imobilização de outras glicoproteínas de adesão)
Colagénio, tipos II e III	Fibroblastos	Média e Adventícia	Suporte estrutural
Factor tecidual	Estrutural (proteína membranar)	Subendotélio, Adventícia	Induz a activação da coagulação (activação dos Factores IX e X em IXa e Xa, respectivamente)
Inibidor do activador do plasminogénio 1 (PAI-1)	Endotélio	Matriz extracelular, Plasma	Protecção da matriz da degradação (pelo tPA ou plasminogénio)
Factor activador das plaquetas	Endotélio Leucócitos	Endotélio	Activador da função plaquetária, dos granulócitos neutrófilos e monocitos; estimula a aderência ao endotélio e a quimiotaxia dos neutrófilos; vasoconstritor
Factor V	Hepatocitos, Megacariocitos, Endotélio (pouco relevante)	Endotélio	Fixando-se no endotélio, acelera (como cofactor) a activação da protrombina pelo Factor Xa
Cininogénio de elevado peso molecular (HMWK)	Hepatocitos	Endotélio	Cofactor do Factor XII. A união do HMWK ao endotélio assegura a fixação local do Factor XI e activação em XIa e subsequente activação de IX em IXa.

PAREDE VASCULAR – Hemostase e trombose (2) – Principais componentes da membrana que actuam a nível da parede –			
Pro-coagulantes			
Componentes	Origem	Local de acção	Mecanismo de acção local
Pré-caliceína	Hepatocitos	Endotélio, Plasma	Activado em caliceína pelo Factor XIIa fixado ao endotélio; por activação recíproca, a caliceína activa a conversão do Factor XII em XIIa
Factor XII	Hepatocito	Endotélio	A união ao endotélio (ou outra superfície com carga negativa e peso molecular elevado) favorece a activação (proteolítica) em XIIa, e subsequente conversão da pré-caliceína em caliceína, com activação recíproca do XII em XIIa; segue-se a conversão do Factor XI em XIa pelo Factor XIIa
Factor XI	Hepatocitos	Endotélio	Forma complexo com HMWR em circulação e fixa-se no endotélio; na presença do Factor XIIa, é convertido na forma activa XIa, de que resulta a conversão do Factor IX em IXa
Factores IX e X	Hepatocitos	Plasma, Endotélio	A fixação de Factores IX ou IXa e X ou Xa na superfície endotelial localiza a coagulação a determinado sector, evitando que os Factores activados circulem na rede vascular

PAREDE VASCULAR – Hemostase e trombose (3)			
– Principais componentes da membrana que actuam a nível da parede –			
Anticoagulantes e Fibrinolíticos			
Componentes	Origem	Local de acção	Mecanismo de acção local
Proteoglicanos (por exemplo: heparano sulfato, heparina)	Endotélio	Endotélio Subendotélio	Potência a inibição da trombina pela antitrombina
Antitrombina III	Hepatocitos	Endotélio	Inibição da trombina
Trombomodulina	Endotélio	Endotélio	Fixação da trombina, o que aumenta a capacidade desta protease em activar a Proteína C
Proteína S	Hepatocitos, Endotélio, Megacariócitos	Endotélio	Forma complexo com a Proteína C, na superfície endotelial, actuando como cofactor na activação na Proteína C
Activador tecidual do plasminogénio (tPA)	Endotélio	Superfície do coágulo. Matriz extracelular endotelial	Catalisa e fibrinólise na superfície do coágulo e do endotélio



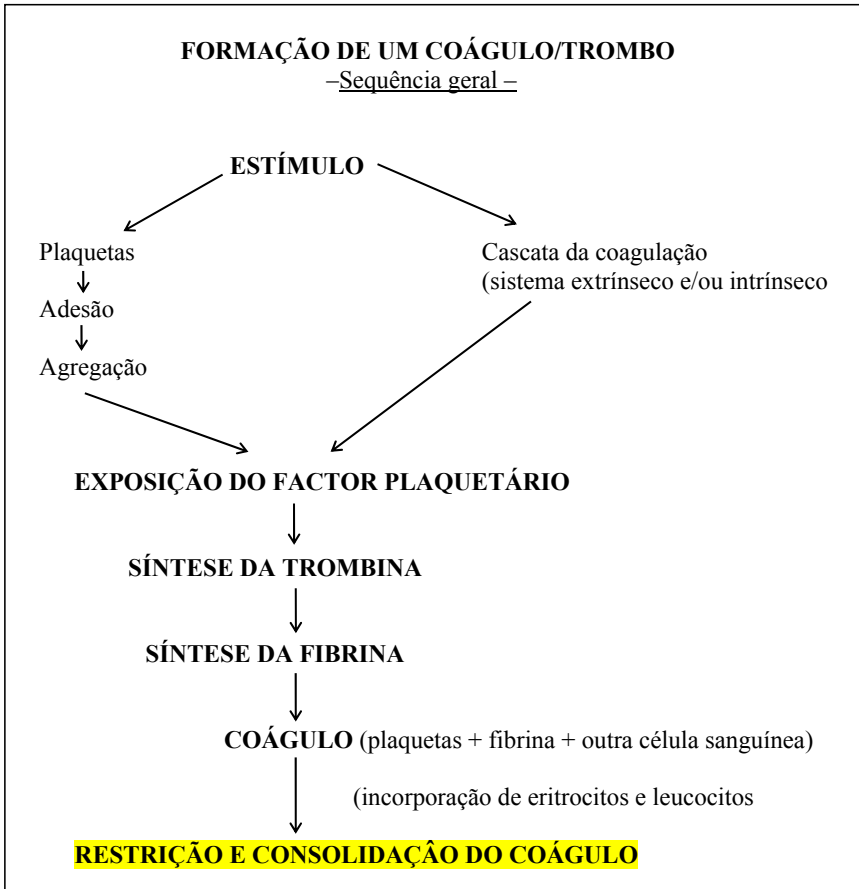




MATRIZ EXTRACELULAR	
Componentes	Funções principais
Proteínas estruturais (colagénio e elastina)	Suporte estrutural Características físicas do tecido
Proteínas especializadas (p.ex. laminina, fibronectina)	Suporte estrutural Adesão, intercomunicação e migração celulares
Proteoglicanos (p.ex. heparina, heparano-sulfato, dermatano-sulfato, condroitino-sulfato)	Anticoagulação Suporte estrutural Fixação de cationes e água Filtração extracelular

PLAQUETAS
– <u>Principais inibidores fisiológicos da adesão e agregação</u> –
<ul style="list-style-type: none"> • Fluxo sanguíneo • Inibição da síntese e actividade da trombina • PGI₂ • EDRF/NO • Interações plaqueta-leucocito • ADPase (endotelial)

<u>CARACTERÍSTICAS DO ENDOTÉLIO</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Estanque • Células finas • Resistente (à pressão e fricção) • Acção metabólica • Acção hemostática (antitrombótica)



PAREDE VASCULAR – <u>Componentes activos na hemostase</u> –			
Componentes	Origem	Local de acção	Mecanismo de acção local
Factor de von Willebrand	Endotélio Megacariocitos	Subendotélio	Em associação com colagénio tipo V, provoca a adesão plaquetária, através do complexo de receptores GPIb/Ix (e também GPIIb/IIIa)
Fibronectina	Hepatocitos Fibroblastos Megacariocitos Monocitos, etc.	Subendotélio	Adesão plaquetária (através de receptores GPIc/IIa, VLA6 GPIIb/IIIa)
Laminina	Fibroblastos Muitos outros tipos celulares	Subendotélio	Adesão plaquetária (através de receptor GPIc/IIa-VLA6)
Trombospondina	Megacariocitos	Subendotélio	Interacção com outras glicoproteínas de acção; estabiliza o agregado plaquetário em formação
Fibrinogénio/fibrina	Hepatocitos	Subendotélio	Adesão plaquetária (através dos receptores GPIIb/IIIa)
Colagénio (tipos IV, V, V)	Fibroblastos)	Subendotélio	Adesão plaquetária (através dos receptores GPII/IIa; Imobilização de outra glicoproteína de adesão
Colagénio tipo II e III	Fibroblastos	Média e Adventícia	—
Factor tecidual	Estrutural (proteína membrana)	Subendotélio, Adventícia	—

16 – BIOQUÍMICA DO RIM

RIM	
– Características gerais das principais regiões –	
<u>Aspectos gerais</u>	
Massa relativa:	0,5% peso corporal
Circulação sanguínea:	20-25% do débito cardíaco
Consumo de oxigénio:	10% do total corporal
<u>Córtex</u>	
Glomérulos e túbulos contornados	
Grande irrigação sanguínea	
Metabolismo aeróbio	
Reabsorção electrolítica	
<u>Medula</u>	
Ansas do Henle e tubos colectores	
Escassa irrigação sanguínea	
Metabolismo anaeróbio	

RIM		
– Aparelho justaglomerular –		
Componentes celulares	Funções	Estímulos
Mácula densa (túbulo contornado distal)	Osmorreceptores (Químio-receptores)	↓ [Na ⁺] e [Cl ⁻] no filtrado que no túbulo contornado distal
Células (musculares lisas) da arteríola aferente, secretoras de renina	Mecanorreceptor Síntese e depósito de renina	Hipovolémia, hipotensão
Células do mesângio extraglomerular	Barorreceptores Síntese de eritropoietina	Hipóxia

HORMONAS SINTETIZADAS NO RIM

- Eritropoietina
- Calcitriol

RIM

– Principais funções e mecanismos gerais –

Funções:

- Excreção de produtos inúteis ou tóxicos ao organismo
- Manutenção do volume e composição do líquido extracelular
- Síntese hormonal

Mecanismos gerais:

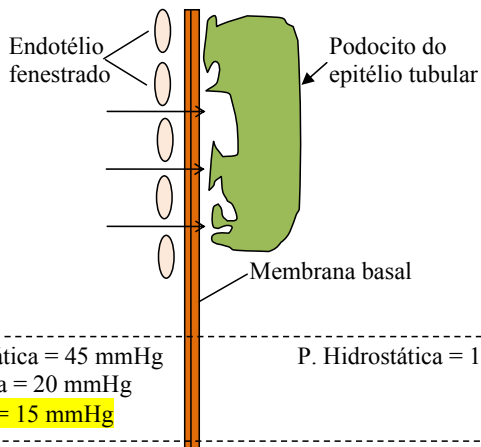
- Filtração
- Reabsorção
- Secreção

RIM

- Filtração glomerular -

Lúmen capilar

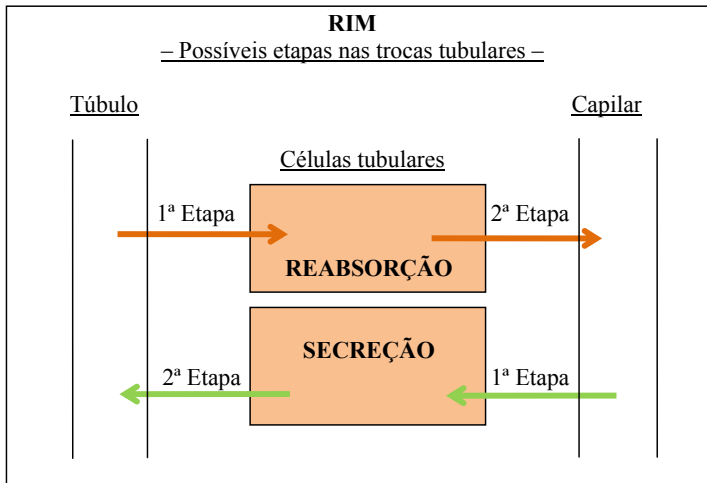
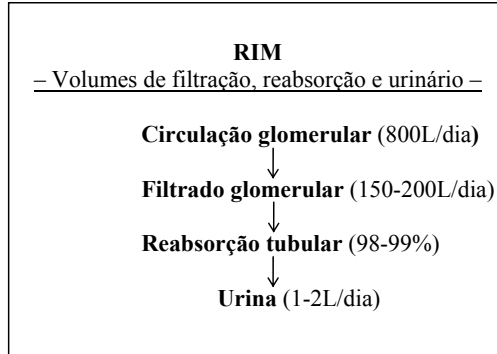
Cápsula de Bowman

**RIM**

– Formação de urina –

1ª Fase Ultrafiltração do plasma sanguínea nos glomérulos

2ª Fase Reabsorção e/ou secreção de diversos electrólitos e substâncias nos túbulos



GLOMÉRULOS RENAI

Principal função Filtração do plasma (selectividade por carga eléctrica e dimensões moleculares)

Outras funções do:

- Epitélio– Síntese da membrana basal
- Endotélio– Síntese da angiotensina II
- Mesângio– Resposta à angiotensina II local
Síntese de prostaglandinas
Síntese e resposta a diversas citocinas

PROTEINÚRIA**Filtração glomerular normal:**

7 – 10 g/dia

Excreção urinária normal (1,5 – 2%):

<150 mg/dia

<35 mg = albumina; <75 mg = glicoproteína Tamm-Horsfall)

URINA**– Mecanismos de proteinúria –**

- Sobrecarga plasmática com proteínas de baixo peso molecular (p.ex.: proteína Bence-Jones)
- Aumento da permeabilidade glomerular (p.ex.: albumina)
- Diminuição ou saturação da capacidade de reabsorção tubular de proteínas filtradas normalmente pelos glomérulos (p.ex.: β_2 -microglobulina)
- Secreções das células do rim ou das vias urinárias.

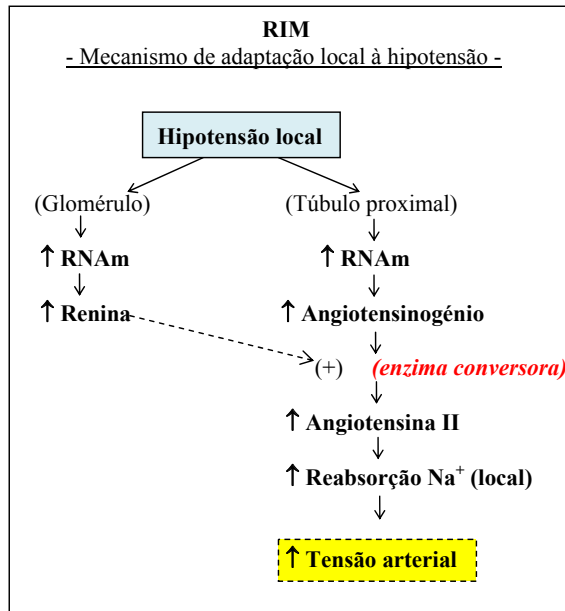
SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA**– Locais de síntese dos principais intervenientes –**

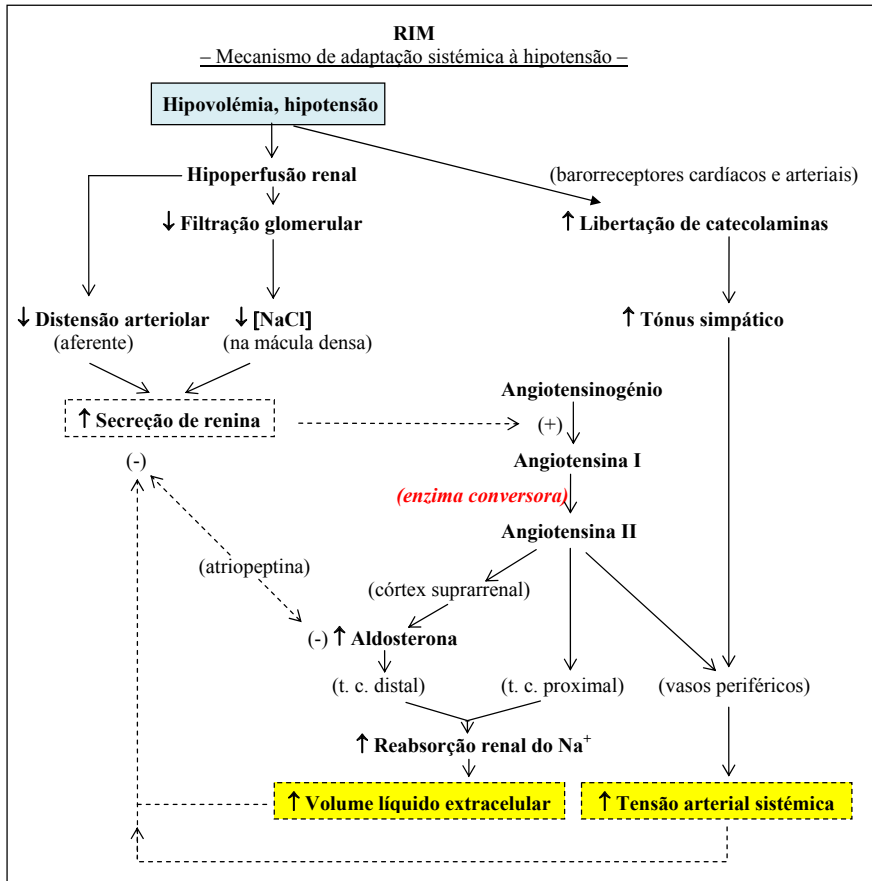
Constituintes	Principal origem	Outras origens
Renina	Células justaglomerulares da arteriola aferente (síntese como pro-renina)	<ul style="list-style-type: none"> • Circulação sistémica • Útero
Angiotensinogénio (e Angiotensina II)	Hepatocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Rim (glomérulo e túbulo proximal) • Endotélio vascular • Glândula supra-renal • Cérebro
Enzima conversora da angiotensina	Pulmão	<ul style="list-style-type: none"> • Endotélio vascular • Glomérulo

ANGIOTENSINA II – Mecanismo dos principais efeitos sistémicos –		
Centro de acção	Efeito local	Repercussão sistémica
Túbulo contornado proximal	↑ Reabsorção de Na ⁺	
Córtex suprarrenal	↑ Aldosterona ↑ Reabsorção de Na ⁺ nos túbulos contornados distais	Retenção de água e sódio Correcção da volémia
Músculo liso das arteríolas aferentes	Vasoconstrição ↑ Resistência vascular periférica	Vasoconstrição ↑ Tensão arterial
Barorreceptores	↑ Tónus simpático	

ANGIOTENSINA II
– Principais efeitos sistémicos –

- Retenção de água e sódio
- Vasoconstrição

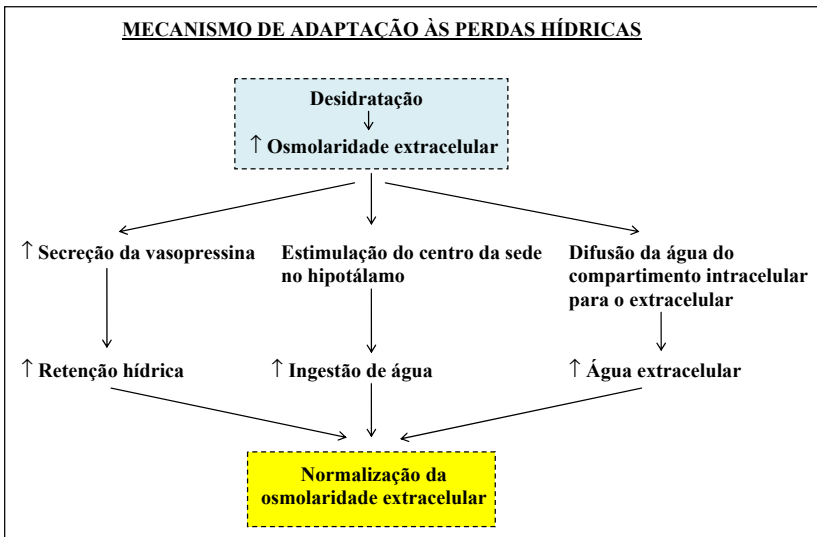


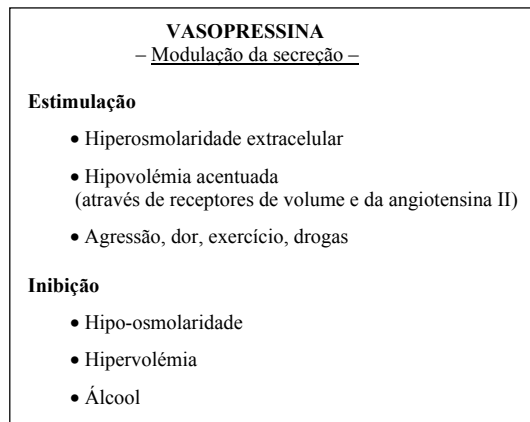
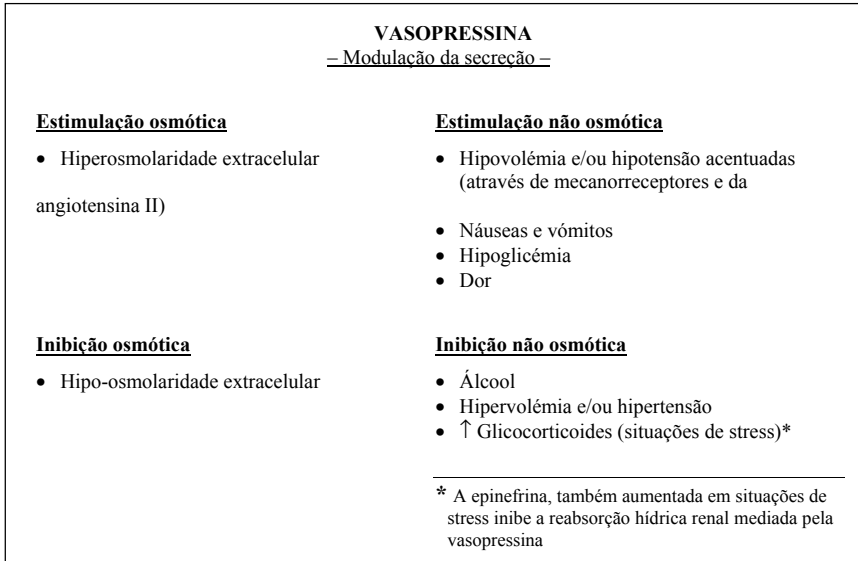


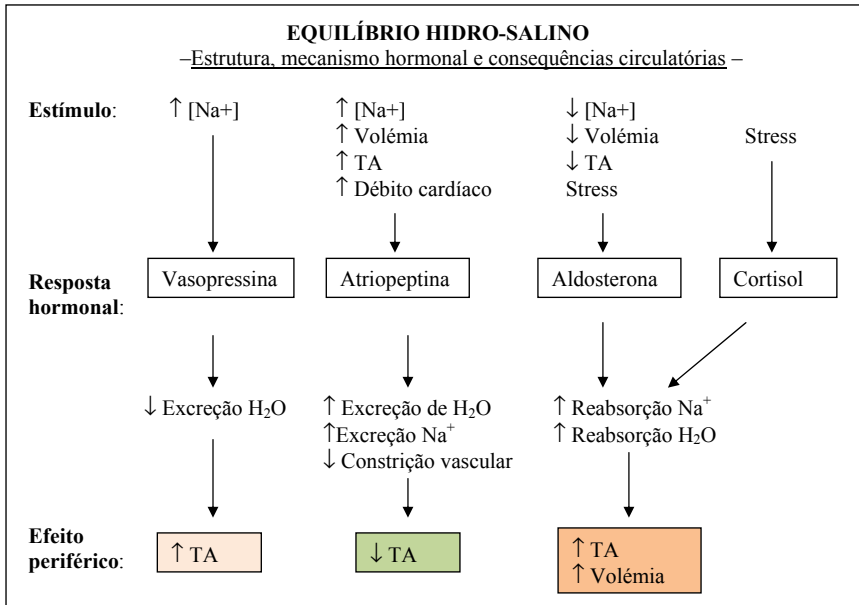
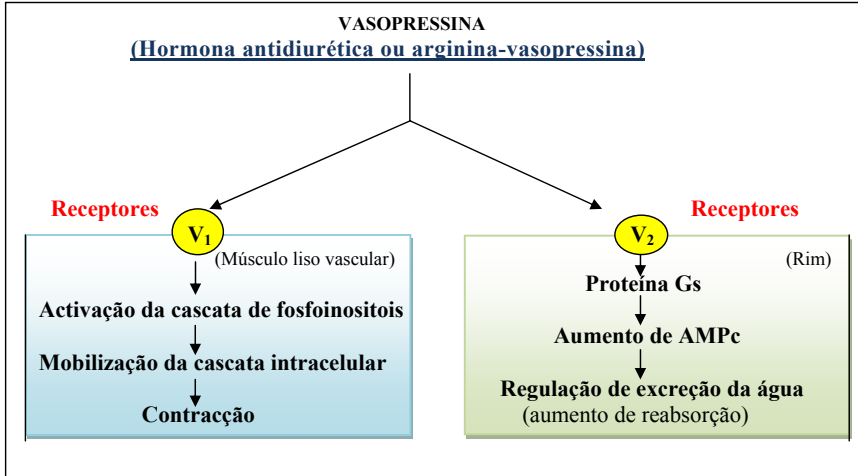
O RIM COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO

1. <u>Hormonas produzidas no rim</u>	<u>Efeito</u>
Eritropoietina Calcitriol	Eritropoiese medular Reabsorção de Ca^{2+} e PO_4^{3-} intestinal
2. <u>Hormonas que actuam no rim</u>	<u>Efeito</u>
Aldosterona Vasopressina Paratormona	Reabsorção de Na^+ Reabsorção de H_2O Reabsorção de Ca^{2+} e excreção de PO_4^{3-} Síntese de calcitriol
3. <u>Enzimas indutoras da produção hormonal</u>	<u>Efeito</u>
Renina	Formação da angiotensina I (secreção de aldosterona)

MECANISMO DE ADAPTAÇÃO ÀS PERDAS HÍDRICAS







ESTUDO DA FUNÇÃO RENAL

Testes da função glomerular

- Depuração da creatinina ($U \times V/P$ vol/m)
- Determinação da concentração da creatinina e ureia séricas
- Determinação da proteinúria

Testes da função tubular

- Determinação da osmolalidade sérica e urinária (proporção habitual: $U/S > 1-3/1$)
- Teste de privação de água
- Teste de sobrecarga ácida (defeito da secreção tubular de H^+)
- Proteinúria específica (defeito de reabsorção ou por secreção tubular)
- Aminoacidúria (filtração de excesso no plasma ou defeito da reabsorção tubular)
- Glicosúria com glicémia normal (defeito da reabsorção tubular)

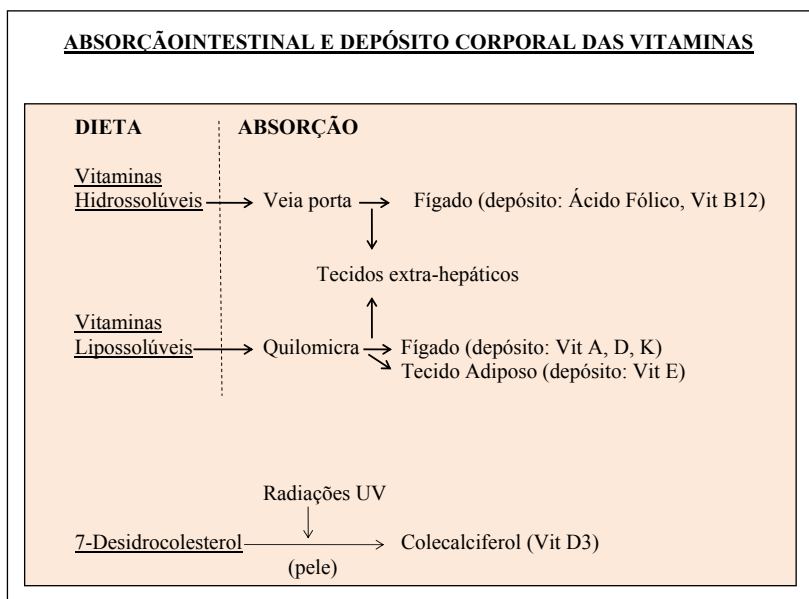
PRINCIPAIS CAUSAS DE POLIÚRIA

Situação	Osmolalidade ($\mu\text{Osm/Kg H}_2\text{O}$)	
	urinária	sérica
Diabetes insípida (primária e nefrogénica)	< 200	$\cong 300$
Por aumento de ingestão de água	< 200	$\cong 280$
Por diurese osmótica (p. ex. glicosúria)	$\cong 500$	$\cong 310$

17 – BIOQUÍMICA DO OSSO E CARTILAGEM

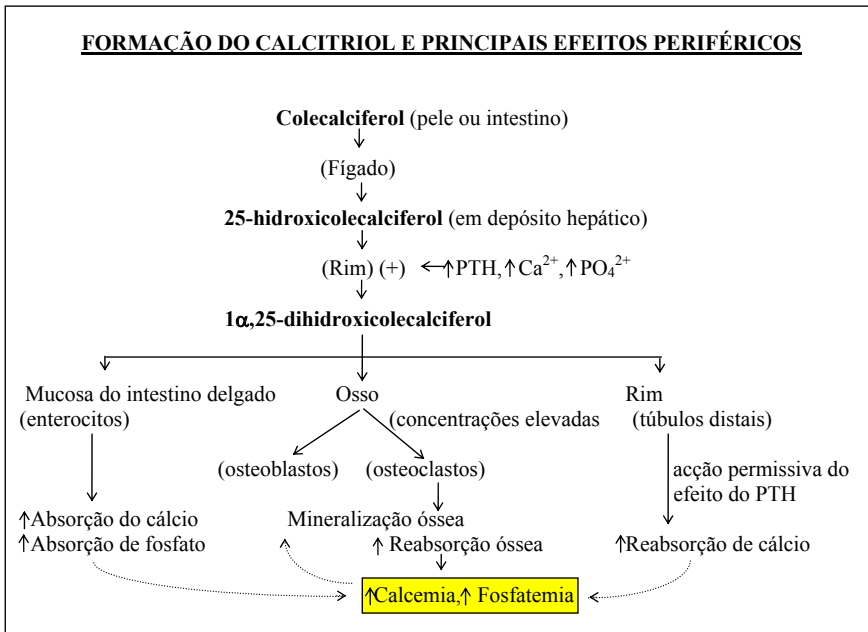
<u>CÁLCIO (Ca²⁺)</u>	
<p>Fontes Alimentares</p> <ul style="list-style-type: none"> . Produtos lácticos, feijões, vegetais <p>Moduladores Metabólicos</p> <ul style="list-style-type: none"> . Vitamina D . Hormona paratiroideia . Calcitonina . Transdutores celulares de acção hormonal <p>Funções</p> <ul style="list-style-type: none"> . Constituinte de ossos e dentes . Regulação metabólica . Coagulação sanguínea . Contração muscular . Função nervosa 	<p>Estados Deficitários</p> <ul style="list-style-type: none"> . Raquitismo . Osteomalácia . Osteoporose <p>Estados tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> . Por hipervitaminose D . Por hiperparatiroidismo

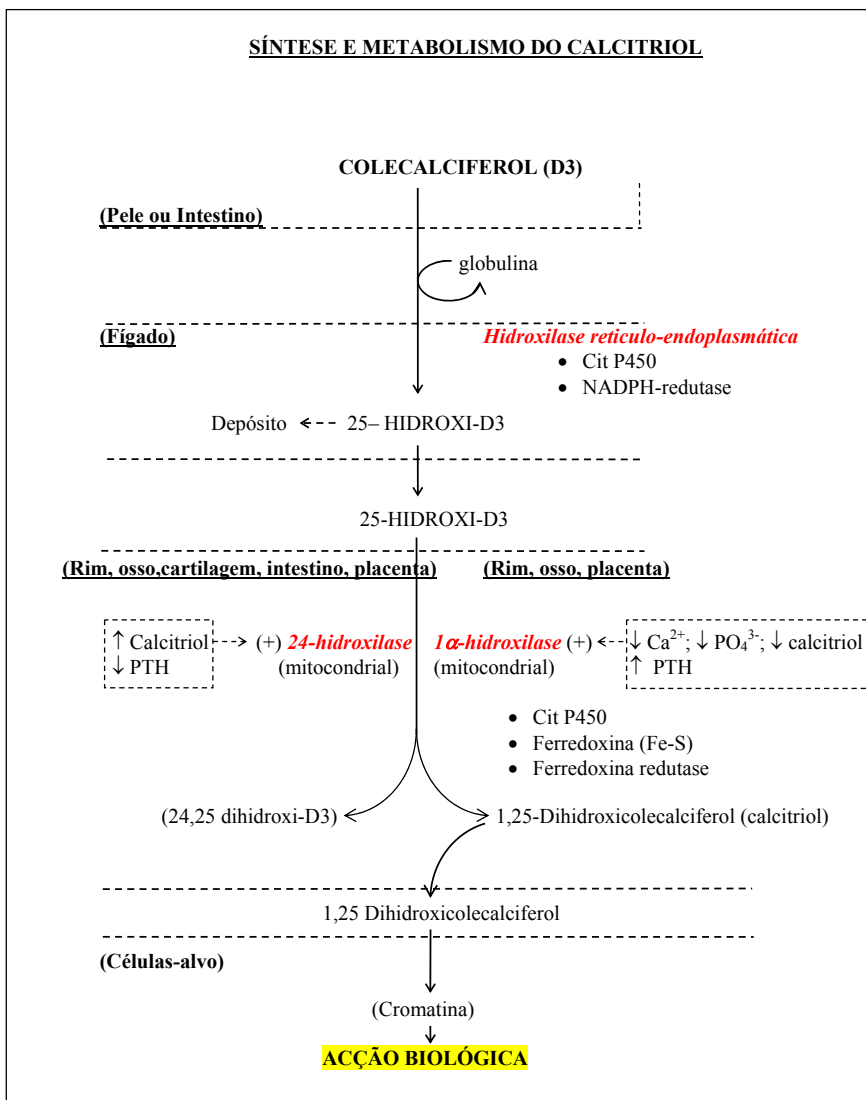
<u>FÓSFORO (P) E FOSFATO (PO₄³⁻)</u>	
<p>Fontes Alimentares</p> <ul style="list-style-type: none"> . Heterogéneas <p>Modulação Metabólica (pouco conhecido)</p> <ul style="list-style-type: none"> . Reabsorção renal (fosfatemia) <p>Funções</p> <ul style="list-style-type: none"> . Constituinte de ossos e dentes . Intermediários metabólicos fosforilados . Ácidos nucleicos 	<p>Estados Deficitários</p> <ul style="list-style-type: none"> . Raquitismo . Osteomalácia <p>Estados Tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> . Hiperparatiroidismo secundário . Desmineralização óssea

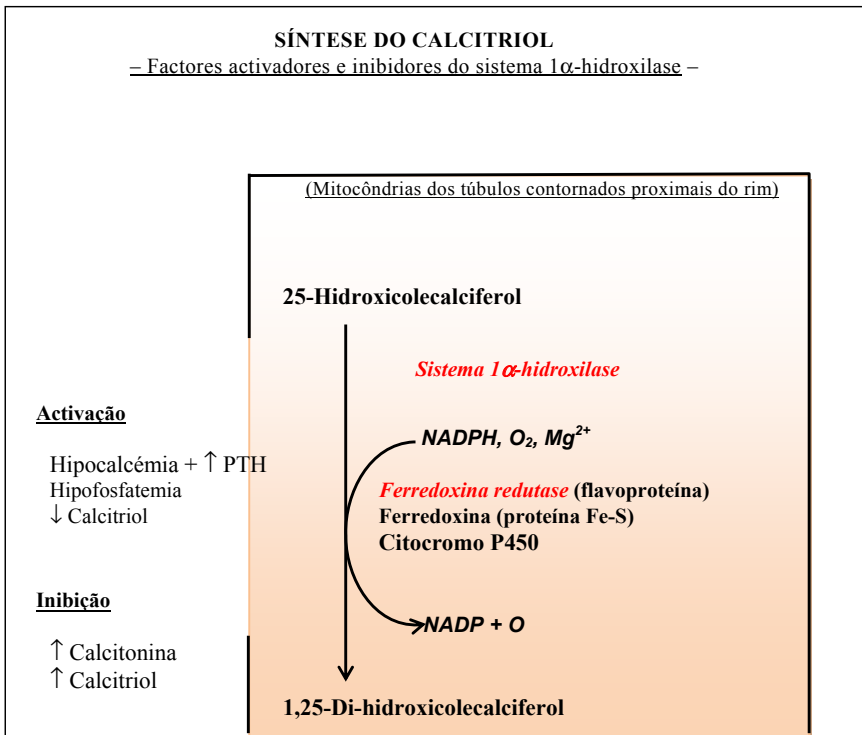


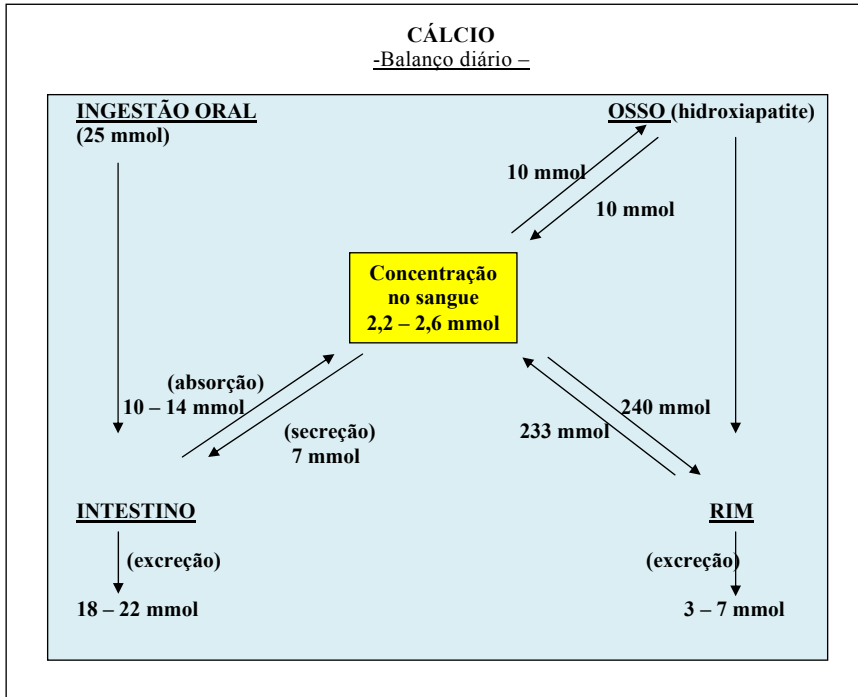
VITAMINA D

Provitaminas	– Ergosterol (plantas); desidrocolesterol (animais)
Vitaminas e intermediários metabólicos	– Colecalciferol (D ₃), ergocalciferol (D ₂) e 25-hidroxicoalciferol (25-OH-D ₃)
Forma hormonal activa	– 1,25 dihidroxicoalciferol (calciferol)
Órgão de depósito	– Fígado (25-OH-D ₃)
Funções biológicas	– Regulação do metabolismo do cálcio e fosfato
Sinais de deficiência	– Raquitismo (infância); Osteomalácia (adulto)
Sinais de toxicidade	– Calcificações múltiplas; Litíase renal; Descalcificação óssea
Alimentos ricos	– Fígado, gema de ovo, peixe de mar



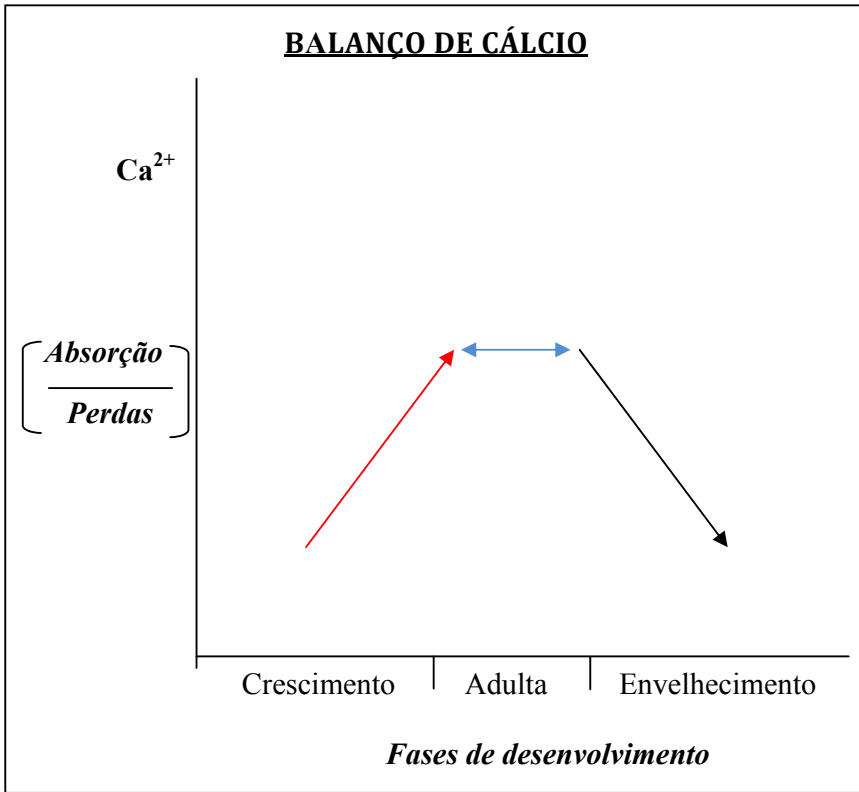






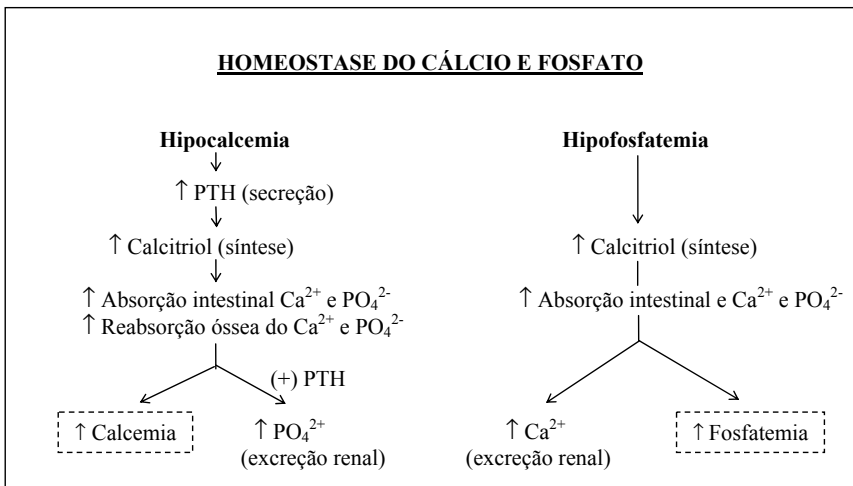
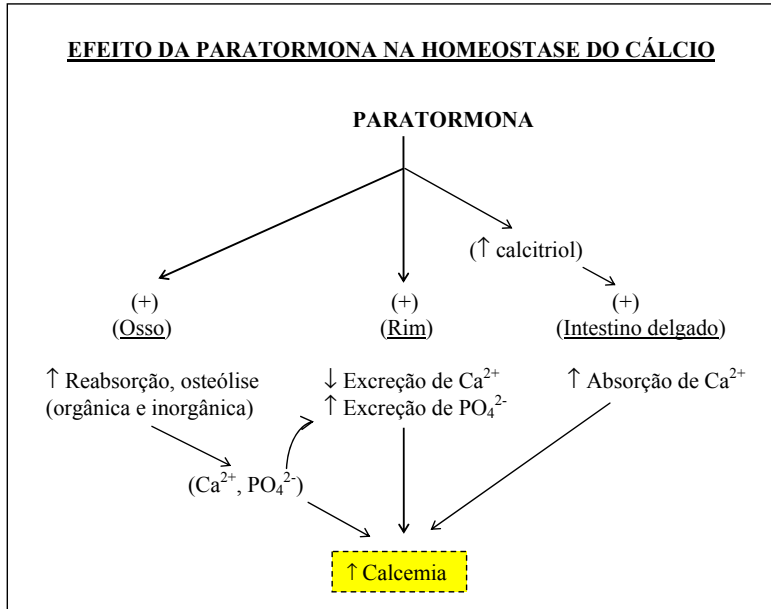
CÁLCIO EXTRACELULAR
(2,2 - 2,6 mmol/L)

- . Fixado à albumina (44%)
- . Complexo com citrato (9%)
- . Ionizado, livre (47%)



ALTERAÇÕES DO [Ca²⁺] NO CITOSOL

<u>MECANISMOS INFLUENTES</u>	<u>TIPO E PERÍODO DE ACÇÃO</u>
1. Mobilização/deposição no retículo – endoplasmático e mitocôndrias	Resposta imediata
2. Aumento do influxo da Ca ²⁺ por estimulação hormonal do sistema Na ⁺ /Ca ²⁺	Resposta prolongada, Variações substanciais
3. Activação/inibição do sistema ATPase Ca ²⁺ /2H ⁺	Resposta prolongada Ajustamentos mínimos



TIPOS DE HIPERPARATIROIDISMO

Primário – Lesão hiperplásica na paratiroideia, com hipersecreção de paratormona

Secundário – Reactividade funcional secundária (aumento da síntese e secreção da PTH)

Terciário – Reactividade funcional autónoma, a par com a hipercalcémia, por doença renal terminal ou pós-transplante

CONSTITUIÇÃO ÓSSEA

Celular: Células progenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos

Matriz extracelular calcificada:

(variável com o tipo de osso, idade, sexo e espécie)

- Componente inorgânico (mineral) = 65%
- Componente orgânico (colagénio, proteoglicanos, glicoproteínas, sialoproteínas, lípidos) = 35%

PRINCIPAIS FUNÇÕES DO OSSO

- Protecção e suporte físico
- Reservatório de cálcio (99% Ca^{2+}), fosfato (90% HPO_3^-) e de outros iões (50% Mg^{2+} ; 33% Na^+)
- Regulação do equilíbrio ácido-base

OSSO

– Factores de crescimento e remodelação –

- Locais
 - Mecânicos
 - Químicos
- Hormonais ou equivalentes
 - Paratormona
 - Calcitonina
 - Calcitriol
 - Tiroideia

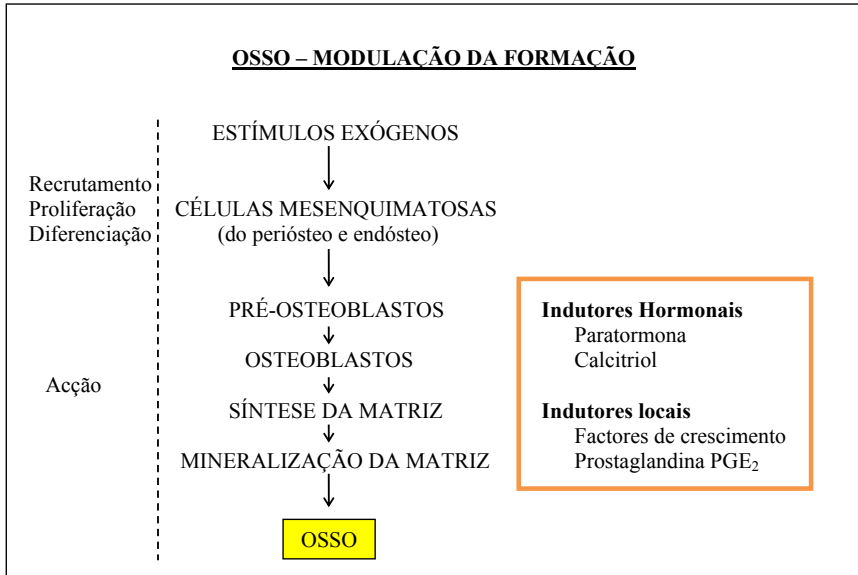
PRINCIPAIS PROTEÍNAS DO OSSO

- Colagénio (Tipo I) – 90 a 95% do total
- Outras proteínas
 - Proteínas plasmáticas
 - Proteoglicanos
 - Osteonectina
 - Osteocalcina
 - Osteopontina
 - Sialoproteínas
 - Proteínas morfogenéticas

OSSO

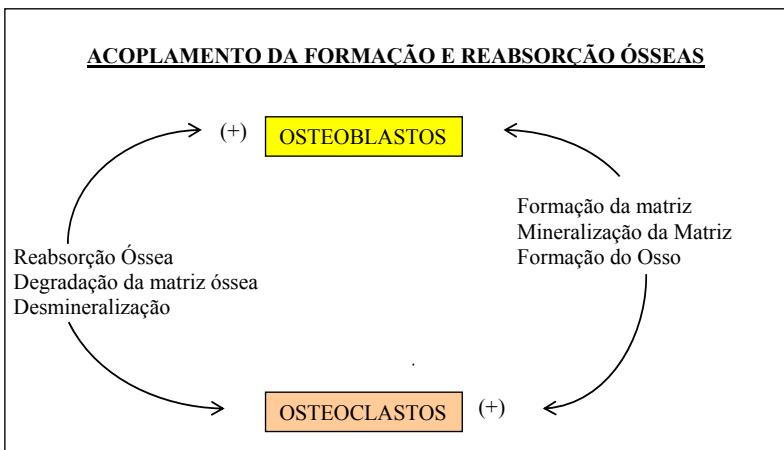
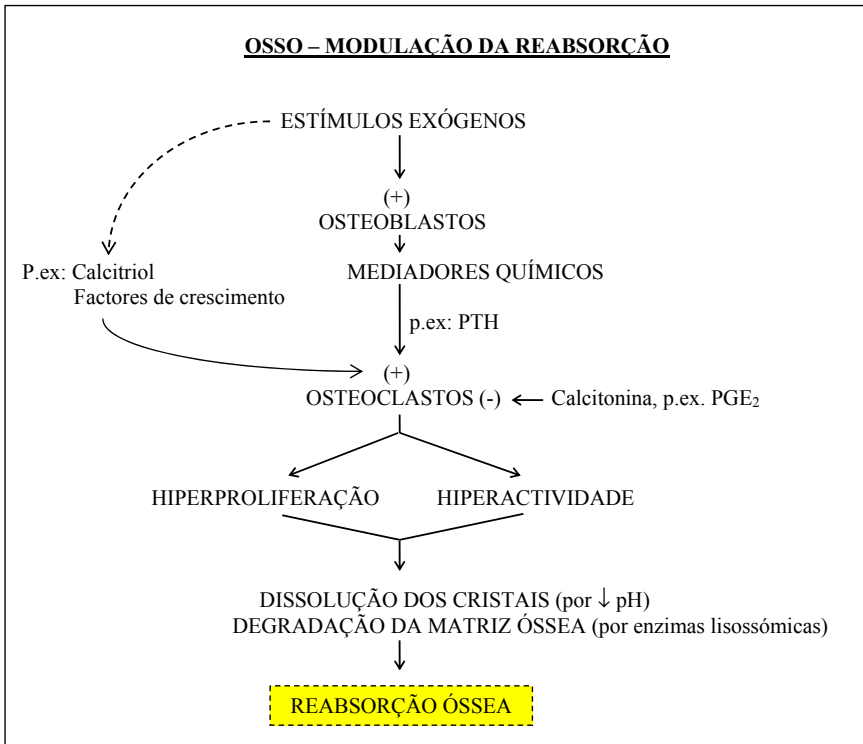
– Principais proteínas da matriz –

- Osteocalcina (BGP)
 - Sialopontina óssea (BSP)
 - Osteopontina (2ar)
 - Glicoproteína ácida do osso (BAG-75)
 - Osteonectina (SPARC ou BM-40)
 - Péptido da extremidade aminada do procolagénio
 - Proteína 62 KDa
 - Proteína 85 KDa
 - Trombospondina
-
- Proteína 36 KDa
 - Fibromodulina
 - Proteoglicanos de baixo peso molecular (PG-S1 e PG-S2)
 - Proteína 58 KDa
 - Fibronectina



ALGUMAS FUNÇÕES BIOQUÍMICAS E FISIOLÓGICAS DO Ca²⁺

- Reacções enzimáticas
- Mediador intracelular de acção hormonal
- Integridade membranar
- Transporte transmembranar
- Secreção celular
- Exocitose de hormonas e neurotransmissores
- Coagulação sanguínea
- Excitabilidade neuromuscular
- Mineralização óssea



RENOVAÇÃO ÓSSEA**– Principais marcadores bioquímicos –****– Formação**

- Osteocalcina (BGP)
- Fosfatase alcalina (total e óssea)
- Péptidos da extremidade carboxílica do pro-colagénio II

– Reabsorção**Plasma**

- Fosfatase ácida (resistente ao tartarato)
- Piridinolina

Urina

- Piridinolina, dexospiridinolina e respectivos péptidos
- Cálcio e hidroxiprolina (em jejum)
- Glicosidos de hidroxilisina

PRINCIPAIS PROTEÍNAS DA CARTILAGEM

- Colagénio (Tipo II) – 90 a 98% do total
- Outras proteínas
 - Proteoglicanos
 - Condronectina
 - Ancorina C (II)

CARTILAGEM

– Principais proteínas da matriz –

- Colagénio tipo II
- Proteoglicanos de elevado peso molecular, agregantes
- Proteoglicanos de baixo peso molecular
(PG-S1 ou biglicano e PG-S2 ou decorina)
- Fibromodulina (ou proteína 59-KDa)
- Outras proteínas:
 - Proteína 58-KDa
 - Fibronectina
 - Proteína 158KDa (CMP)
 - Proteína oligomérica de elevado peso molecular (COMP)
 - Proteína 36KDa
 - Ancorina
 - Condrocina (péptido da extremidade carboxílica do pro-colagénio I)
 - Proteína 21KDa (Ch21)

Execução Gráfica

Colibri Artes Gráficas
Faculdade de Letras
Alameda da Universidade
1600-214 Lisboa
Telef. / Fax 21 796 40 38
www.edi-colibri.pt
colibri@edi-colibri.pt

