

II SEMINÁRIO

Tema: ENZIMOLOGIA EM MEDICINA

Subtemas:

- A enzimologia no diagnóstico clínico da lesão tecidual
- Doenças por deficiência enzimática
- Enzimas com utilização terapêutica

Intervenientes

- Docente Convidado:
 - Dr. Armando Pereirinha (Interno do I. Complementar/HSM e Assist.-Convidado de Medicina IIIA)
 - Docentes do Instituto de Bioquímica/FML:
 - Dr. Carlos Moreira (Assistente Convidado)
 - Dra. Teresa Luísa Quintão (Assistente Convidada)
 - Investigador voluntário do Instituto de Bioquímica/FML:
 - Dr. Mário Carreira (Interno do I. Geral/HSM)
 - Aluna do 2º ano, monitora voluntária do Instituto de Bioquímica
 - Clara Lopes
-

A ENZIMOLOGIA NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA LESÃO TECIDUAL

INTRODUÇÃO À ENZIMOLOGIA

T. Quintão

(Como introdução foi apresentado o filme “Structure et Fonction des Enzymes”, comentado e discutido).

As enzimas são proteínas que têm a propriedade de catalisar reacções químicas.

Podem classificar-se de acordo com a reacção química que catalisam, em:

1. Oxirredutases
2. Transferases
3. Hidrolases
4. Liases
5. Isomerases
6. Ligases

A actividade enzimática desenvolve-se, para além de outras vias, no metabolismo dos glícidos, dos lípidos e das proteínas, e em reacções químicas que interferem na estabilidade celular. Os defeitos enzimáticos podem assim conduzir a doenças.

As enzimas são utilizadas em Medicina, quer em método de diagnóstico quer como agentes terapêuticos.

As Alterações Enzimáticas como Repercussão da Lesão Tecidual

A actividade enzimática no sangue e nos tecidos pode ser determinada no laboratório. Em caso de doença há alteração da actividade enzimática o que contribui para o diagnóstico. Enzimas de localização intracelular são detectadas em pequenas quantidades no sangue.

Tomando como exemplo o enfarte de miocárdio, sabe-se que no decurso desta doença os níveis séricos

de determinadas enzimas – p.ex., creatina-fosfocinase (CPK), transaminase glutâmica-oxaloacética (TGO), desidrogenase láctica (LDH) – apresentam concentrações superiores às usuais.

IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA DAS ISOENZIMAS

Clara Lopes

Isoenzimas são formas múltiplas de uma enzima que podem existir num só organismo ou mesmo numa só célula.

As isoenzimas existentes no soro podem provir de diferentes tecidos de origem.

A lesão tecidual pode traduzir-se por aumento da actividade sérica de uma isoenzima específica do tecido em causa.

O doseamento das isoenzimas reveste-se assim de importância diagnóstica.

Como exemplos apresentam-se a desidrogenase láctica, a creatina-fosfocinase e a fosfatase alcalina.

ALGUMAS DOENÇAS POR DEFICIÊNCIA ENZIMÁTICA

GLICOGENOSES

T. Quintão

Os defeitos enzimáticos em qualquer via do metabolismo têm, como consequências principais, a acumulação de substrato, a utilização de vias alternativas e o défice de produtos.

As glicogenoses são um grupo de doenças caracterizadas por um defeito enzimático do metabolismo do glicogénio, quer a nível da sua síntese quer a nível da degradação.

São na maioria doenças autossómicas recessivas. As manifestações clínicas variam com a enzima envolvida, destacando-se a hepatomegália, a hipoglicémia e as alterações musculares.

As possibilidades terapêuticas resumem-se a dieta.

LIPIDOSES

C.S. Moreira

1. Hiperlipoproteinémias

- Mutação de um gene
 - Deficiência lipoproteína lipase
 - Hipercolesterolemia
 - Hipertrigliceridemia

- Secundárias

- Diabetes Mellitus
- Álcool
- Contraceptivos

2. Doenças raras do metabolismo lipídico

- Doença de Fabry
- Doença de Gaucher
- Doença de Niemann-Pick

FENILCETONÚRIA

E ALBINISMO

T. Quintão

São doenças devidas a perturbações do metabolismo dos aminoácidos aromáticos.

Fenilcetonúria

Doença resultante de deficiência do sistema da hidroxilase da fenilalanina, que converte a fenilalanina em tirosina.

É uma doença autossômica recessiva.

As suas manifestações incluem atraso mental e pele e olhos claros.

O seu diagnóstico no recém-nascido (rastreamento conhecido por “teste do pezinho”) permite evitar o desenvolvimento da doença, instituindo uma dieta com restrição de fenilalanina.

Albinismo

Surge por deficiência da enzima tirosinase que converte a dopa em dopa-quinona, a qual, por sua vez, é um precursor da melanina.

Conhecem-se dois tipos de albinismo (oculocutâneo e ocular), o primeiro recessivo e o segundo ligado ao cromossoma X.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Mário Carreira

Na anemia há, por definição, redução significativa da massa de eritrócitos e diminuição correspondente na capacidade de transporte de oxigénio do sangue.

As anemias podem ser devidas a perdas sanguíneas, diminuição da produção dos eritrócitos e por destruição dos eritrócitos (hemólise). As anemias por destruição dos glóbulos vermelhos (anemias hemolíticas) podem resultar de factores exteriores ao glóbulo (extracorpúsculares) ou de defeitos do eritrócito (intracorpúsculares).

As anemias hemolíticas intracorpúsculares são geralmente hereditárias e, entre elas, estão as provenientes de defeitos enzimáticos. A maioria das deficiências enzimáticas localiza-se na via de Embden-Meyerhof e na via das fosfopentoses. Em alguns casos, as deficiências em enzimas do metabolismo dos nucleótidos (pirimidina 5'-nucleotidase) são também responsáveis por hemólise.

Em geral, os eritrócitos com deficiências na via de Embden-Meyerhof têm menor quantidade de ATP, maior concentração intraglobular de potássio e maior rigidez, os quais condicionam a sua destruição no sistema fagocitário-mononuclear.

Os eritrócitos portadores de deficiências na via das fosfopentoses são incapazes de manter um nível adequado de glutatião reduzido intraglobular, sendo inaptos para resistir ao *stress* oxidativo; conseqüentemente, os grupos sulfidrílicos

da hemoglobina são oxidados e a hemoglobina tende a precipitar, constituindo os corpúsculos de Heinz. Nesta via a deficiência mais frequente é a desidrogenase da glicose-6-fosfato.

ENZIMAS COMO MEIO TERAPÊUTICO

Armando Pereirinha

O enfarte agudo do miocárdio (EAM) é uma situação clínica muito importante pela sua elevada prevalência nas sociedades ocidentais (atingindo muito frequentemente indivíduos em idade produtiva) e pelas suas pesadas repercussões clínicas, que podem ir até à morte. O EAM é um bom exemplo de como toda a actuação médica se desenrola num ambiente em que as enzimas têm um papel preponderante. Vimos como são úteis no diagnóstico (utilização da CPK, TGO, LDH e suas isoenzimas no diagnóstico de EAM); vamos agora ver como as utilizamos como forma terapêutica.

Fisiopatologia do Enfarte Agudo do Miocárdio

O coração pode, de uma forma simplista, ser visto como uma bomba cuja parte mecânica é constituída por músculo (o músculo cardíaco ou miocárdio). Toda esta massa muscular é alimentada por uma rede arterial específica, as artérias coronárias. A doença aterosclerótica, caracterizada pelo desenvolvimento de placas na parede das artérias, envolve muito frequentemente as artérias coronárias. A placa aterosclerótica evolui, crescendo de forma paulatina, mas é uma estrutura biologicamente activa, com fases de crescimento mais activo (em surtos), em que ocorrem fenómenos de ruptura e hemorragia intraplaca. Estes fenómenos, para além de provocarem o crescimento da placa, proporcionam o local e o estímulo para a agregação de plaque-

tas e a activação do sistema de coagulação, com formação de fibrina e, assim, de trombo que, em última análise, virá a ocluir o lúmen da artéria. Deste modo, a massa de miocárdio dependente da irrigação dessa artéria que foi ocluída ficará em anóxia, processo que terminará na morte celular (necrose) se a circulação não for restabelecida a tempo (antes de haver ocorrido lesão celular irreversível).

Bases Bioquímicas para a Utilização da Trombólise

No nosso organismo existe o sistema fibrinolítico (destinado a promover a lise da fibrina) que se encontra habitualmente na forma inibida. Basicamente, este sistema é constituído por enzimas. O seu elemento base é o plasminogénio (proenzima), activado pelos activadores do plasminogénio (que são hidrolases) na forma activa – a plasmina – que é uma protease que vai actuar sobre a fibrina, digerindo-a em produtos solúveis (os produtos de degradação da fibrina).

Assim sendo, uma forma de actuarmos no EAM seria a activação deste sistema de fibrinólise, no sentido de dissolver o trombo que se formou na artéria coronária e que irá provocar a morte celular, se decorrer o tempo suficiente. Precisaríamos assim de agentes que fossem activar o plasminogénio para plasmina (funcionando portanto em alternativa aos activadores do plasminogénio do organismo).

Um desses agentes é o t-PA (“tissue-type plasminogen activator”). É uma protease que se liga especificamente à fibrina, activando o plasminogénio à superfície da fibrina. Esta forma terapêutica – activação do sistema de fibrinólise – no decurso do EAM é designada por trombólise (por se pretender a lise do trombo que oclui a artéria coronária em causa). Para além de enzimas propriamente ditas (como é o caso do t-PA ou o seu similar rt-PA*), outros agentes são usados (em particular, no nosso

meio, a estreptocinase e o APSAC**) que, embora não sejam enzimas propriamente ditas, vão actuar da mesma forma, activando o plasminogénio em plasmina.

Utilização Clínica da Trombólise

A utilização de trombólise (com qualquer dos agentes referidos) é hoje o tratamento padrão do EAM, tendo como único limite de utilização ser iniciada nas primeiras horas da evolução do EAM (antes de se haver dado a necrose de toda a massa muscular em sofrimento pela oclusão da artéria coronária), isto é, idealmente nas

primeiras 4-6 horas de crise; adicionalmente, existem contraindicações clínicas ao seu uso, sobretudo situações com grande risco hemorrágico (por exemplo, doentes com úlcera gástrica activa com hemorragia recente). Com a sua utilização foi possível melhorar o prognóstico do EAM, quer em termos de mortalidade hospitalar quer de melhor preservação da função do coração nos doentes sobreviventes de EAM.

- * Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (rt-PA)
- ** Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex (APSAC)