

# A HEPCIDINA COMO PARÂMETRO BIOQUÍMICO NA AVALIAÇÃO DA ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

ANDREA DOS REIS LEMOS<sup>1</sup>, LORENE APARECIDA SILVA ISMAEL<sup>1</sup>, CLAUDIA CARVALHO MALTESE BOATO<sup>2</sup>, MARIA TEREZA FROTA BORGES<sup>3</sup>, PATRICIA HELEN DE CARVALHO RONDÓ<sup>4\*</sup>

Trabalho realizado no Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

## RESUMO

A anemia por deficiência de ferro caracteriza-se como o mais prevalente problema nutricional em todo o mundo. Nesta revisão reuniu-se informações a respeito do metabolismo da hepcidina, avaliando-se seu valor como parâmetro bioquímico na anemia por deficiência de ferro. Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados PUBMED e LILACS, período 2006-2010, referentes à hepcidina como um biomarcador para a regulação do metabolismo do ferro. Foram localizados 35 estudos publicados em revistas internacionais e um estudo sobre o assunto em revista nacional. A produção de hepcidina é regulada homeostaticamente pela anemia e hipóxia. Quando a oferta de oxigênio está inadequada ocorre diminuição do nível de hepcidina. Consequentemente, maior quantidade de ferro proveniente da dieta e dos estoques dos macrófagos e hepatócitos se tornam disponíveis. A hepcidina possui a função de se ligar à ferroportina, regulando a liberação do ferro para o plasma. Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e liberam o ferro. Quando os níveis de hepcidina aumentam, a hepcidina liga-se às moléculas de ferroportina induzindo sua internalização e degradação, e o ferro liberado diminui progressivamente. Aparentemente o desenvolvimento do diagnóstico e terapia da anemia baseados no bioindicador hepcidina pode oferecer uma abordagem mais efetiva. Estudos epidemiológicos são necessários para comprovar o valor da hepcidina no diagnóstico diferencial das anemias, incluindo protocolos de amostragem para análise, com padronização similar às utilizadas em outras avaliações bioquímicas, e estabelecimento de pontos de corte para a expressão urinária e plasmática desse peptídeo.

## \*Correspondência:

Avenida Dr. Arnaldo 715 -  
Cerqueira César  
São Paulo - SP  
CEP: 01246-904

UNITERMOS: Anemia. Ferro. Parâmetros.

## INTRODUÇÃO

### Metabolismo do ferro e da hepcidina

O ferro é um elemento essencial para quase todos os seres vivos. Caracteriza-se como um componente-chave funcional de transporte e armazenagem de moléculas de oxigênio como a hemoglobina e a mioglobina, e de muitas enzimas que catalisam as reações de óxido-redução, necessárias para a geração de energia e a produção de diversos intermediários metabólicos para defesa do organismo<sup>1-3</sup>.

Em todas as espécies, a concentração do ferro nos fluidos biológicos está estreitamente regulada para prover o ferro quando necessário, e evitar a toxicidade, considerando-se que o excesso de ferro pode levar à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a sua diminuição pode levar à anemia<sup>4,5</sup>. Assim, a manutenção dos estoques de ferro é essencial, porque muitas dietas humanas contêm apenas o suficiente para substituir as pequenas perdas de ferro. E quando o consumo de ferro é mais abundante, aparentemente a absorção é adequadamente controlada<sup>6,7</sup>.

A deficiência do ferro pode ocorrer pela inadequação da ingestão dietética, pelo aumento das necessidades fisiológicas do nutriente e/ou pelo aumento das perdas, podendo ocasionar a anemia.

A anemia é reconhecida como o problema nutricional de maior magnitude no mundo, acometendo sobretudo mulheres no período fértil e crianças menores de dois anos de idade<sup>8</sup>. O mesmo quadro é descrito em estudos nacionais<sup>9-12</sup>. Dados da última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher revelaram que 20,9% das crianças e 29,4% das mulheres brasileiras têm anemia<sup>13</sup>.

Por este motivo é grande o interesse em pesquisar métodos eficazes para o diagnóstico da anemia por deficiência de ferro.

Estudos recentes têm avaliado a utilização da hepcidina como um biomarcador da regulação do metabolismo do ferro. A hepcidina tem-se apresentado como o principal regulador da homeostase do ferro e um provável mediador da anemia, de doenças crônicas e inflamação. Este papel tem sido amplamente

1. Graduação em Nutrição - Mestranda da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

2. Mestranda da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

3. Mestre em Nutrição - Doutoranda na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

4. Livre-docência - Professor Doutor do Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

comprovado em uma série de estudos recentes<sup>14-18</sup>, existindo um enorme interesse em quantificar os níveis circulantes de hepcidina em amostras clínicas<sup>19</sup>.

## OBJETIVO

O propósito deste trabalho é reunir informações a respeito do metabolismo da hepcidina e sua avaliação como parâmetro bioquímico para a quantificação do ferro absorvido em indivíduos que possuem anemia por deficiência de ferro.

## MÉTODOS

Realizou-se um levantamento bibliográfico no período 2006-2010 mediante consulta à base de dados PUBMED (*National Library of Medicine's Medline Biomedical literature*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe) utilizando "hepcidin" como descritor de assunto (MESH) e como termo livre, respectivamente. Localizou-se 501 artigos sobre o assunto; 500 publicados em revistas internacionais e um estudo em revista nacional.

Selecionaram-se as publicações científicas em inglês e português, que se referiam à hepcidina como um novo biomarcador para a regulação do metabolismo do ferro. Foram excluídos os estudos que relacionavam a hepcidina a hemocromatoses, talassemia, anemia por inflamação e por doenças crônicas, restando 36 estudos; 35 publicados em revistas internacionais e um publicado em revista nacional<sup>20</sup>.

### A expressão da hepcidina relacionada a anemia por deficiência de ferro

Desde sua descoberta, o número de pesquisas relacionadas a hepcidina têm aumentado consideravelmente. A hepcidina é um hormônio peptídico circulante composto por 25 aminoácidos, sintetizada no fígado e detectável no sangue e na urina<sup>3,21</sup>.

Como o principal regulador sistêmico da homeostase do ferro, a hepcidina coordena a utilização e armazenamento deste mineral no organismo<sup>4</sup>. Atua na inibição da absorção intestinal e na liberação do ferro por macrófagos e enterócitos<sup>16,17</sup>, sendo o mediador no ciclo da absorção do ferro entre o fígado e o intestino<sup>22-24</sup>.

A determinação das concentrações da hepcidina pode ser utilizada para diferentes diagnósticos de anemia, como a anemia por deficiência de ferro, caracterizada por níveis reduzidos deste hormônio. Em princípio, dosagens de hepcidina poderiam complementar os indicadores mais utilizados de reservas corporais de ferro total, como o ferro e a ferritina séricos<sup>2,25,26</sup>, além de outros como receptor de transferrina, saturação de transferrina e zinco protoporfirina<sup>27</sup>.

A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais: um deles intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial<sup>20,28</sup>.

Grande parte do ferro absorvido proveniente da dieta ou reciclado a partir da hemoglobina é destinada ao desenvolvimento dos eritrócitos, cuja produção é aumentada após um estímulo eritropoiético, como perda de sangue ou hipóxia.

A produção de hepcidina é regulada homeostaticamente pela anemia e hipóxia<sup>2,29</sup>, além de ser regulada por inflamação e estresse oxidativo<sup>30-33</sup>.

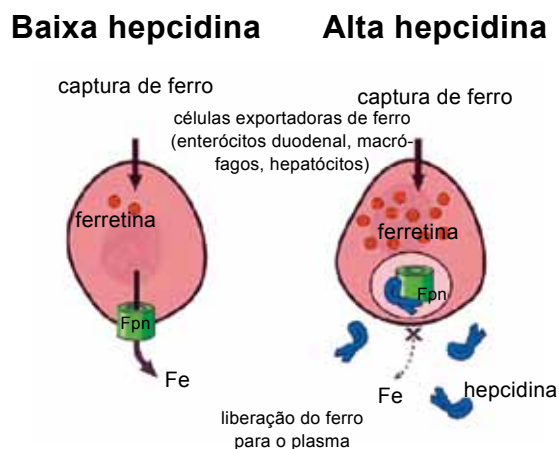
Quando a oferta de oxigênio está inadequada, a resposta homeostática é o aumento da produção de eritrócitos. Então, o nível de hepcidina diminui, assim como o seu efeito inibitório. Consequentemente, mais ferro proveniente da dieta e dos estoques dos macrófagos e hepatócitos se torna disponível<sup>2</sup>.

Dependendo do tipo de célula, o ferro pode ser captado por diferentes vias. O ferro biodisponível da dieta está mais presente tanto na forma férrica (Fe<sup>3</sup>) como na forma heme. A utilização do Fe<sup>3</sup> é mediada pela enzima redutase citocromo b duodenal - Dcytb, a qual reduz o Fe<sup>3</sup> para a forma ferrosa (Fe<sup>2</sup>), que é carregada através da membrana celular pela proteína transportadora de metal divalente - DMT1<sup>2</sup>.

No interior da célula, o Fe<sup>2</sup> absorvido liga-se à ferritina dirigindo-se à membrana basolateral, onde está localizada a ferroportina, presente em enterócitos, macrófagos e hepatócitos, que é uma proteína necessária para o transporte do Fe<sup>2</sup> para o plasma<sup>20,34-36</sup>.

A hepcidina possui a função de se ligar à ferroportina, regulando a exportação do ferro para o plasma. Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e exportam ferro. Quando as concentrações de hepcidina aumentam, esta se liga às moléculas de ferroportina induzindo sua internalização e degradação, e o ferro liberado diminui progressivamente<sup>3,36</sup> (Figura 1).

Figura 1 - Mecanismo de regulação celular do ferro pela hepcidina



Fpn = ferroportina (adaptado de Ganz<sup>3</sup>).

Portanto, em pacientes saudáveis, a produção hepática de hepcidina é regulada por um "feedback" induzido pela circulação de ferro. Baixas concentrações sanguíneas de hepcidina permitem que a ferroportina libere ferro para a corrente sanguínea; altas concentrações de hepcidina agem efetivamente diminuindo a absorção de ferro no enterócito não permitindo que a ferroportina libere ferro para o sangue<sup>37,38</sup>. Aparentemente, esse mecanismo observado na ferroportina presente nos enterócitos funciona diferentemente da ferroportina presente nos macrófagos ou hepatócitos<sup>34,39,40</sup>.

A anemia induz uma cascata de alterações que, individualmente ou em combinação, diminuem a expressão da hepcidina. A diminuição ou ausência da hepcidina urinária é a resposta esperada em pacientes com anemia por deficiência de ferro, como por exemplo, pacientes com anemia causada por perda sanguínea gastrointestinal. Estudo realizado por Pak et al.<sup>41</sup> constatou que a anemia não regula diretamente a expressão da hepcidina, mas exerce os seus efeitos sobre este hormônio e sobre o metabolismo do ferro através de uma substância ainda não caracterizada, liberada durante a eritropoiese. Os mediadores específicos e as vias pelas quais estes influenciam a síntese e a liberação da hepcidina precisam ser elucidados.

O diagnóstico da anemia por deficiência de ferro no contexto da anemia por doença crônica é comumente realizado com parâmetros bioquímicos de rotina como saturação de transferrina, proteína C reativa e, menos comumente, receptor de transferrina e zinco-protoporfirina. Cada um desses tem suas próprias desvantagens. Em contraste aos índices aumentados de hepcidina na anemia por doença crônica, tanto a anemia por deficiência de ferro in vitro, como a clássica apresentada em humanos, estão associadas à baixa expressão da hepcidina, o que torna este hormônio um potencial marcador para a detecção da anemia por deficiência de ferro coexistindo com a anemia por doença crônica<sup>42</sup>.

A anemia relacionada aos níveis de ferro em humanos e modelos animais aponta para a importância da eritropoiese na regulação da hepcidina e a necessidade de entender suas bases moleculares. Além do mais, o desenvolvimento do diagnóstico e terapia das anemias baseados na hepcidina podem oferecer uma abordagem mais efetiva para prevenir a toxicidade associada à sobrecarga de ferro<sup>43</sup>.

#### **Relação da hepcidina com outras moléculas e biomarcadores do estado nutricional de ferro**

A concentração de hepcidina aparentemente é regulada por moléculas como receptor 2 de transferrina - TfR2, HFE (produto de um gene com alta concentração de ferro) e hemojuvelina - HJV. Estudos com hepatócitos mostram que a hepcidina responde ao ferro somente quando este está ligado a proteína transferrina, mostrando que o fígado usa a saturação de transferrina como um sensor ao ferro. Em nível celular, o sensor de ferro parece ser o TfR2 e HFE. Pacientes com mutação no TFE não produzem hepcidina em resposta ao ferro ingerido como os indivíduos normais. Outras proteínas envolvidas na expressão de hepcidina também incluem proteínas morfogênicas dos ossos, etc.<sup>37</sup>

#### **CONCLUSÃO**

Pesquisas recentes contribuíram para o conhecimento sobre as principais vias regulatórias da homeostase do ferro no organismo, evidenciando o papel da hepcidina neste processo. A dosagem deste hormônio tem o potencial de se tornar uma importante ferramenta para o diagnóstico e tratamento de anemias e doenças provocadas por desordens no metabolismo do ferro.

Os estudos até então publicados são baseados em ensaios clínicos, constituídos de pequeno número de casos. Estudos

epidemiológicos são necessários para comprovar o papel da hepcidina no diagnóstico diferencial das anemias, incluindo protocolos de amostragem para análise da hepcidina com padronização similar às utilizadas em outras avaliações bioquímicas e estabelecimento de pontos de corte para a expressão urinária e plasmática deste peptídeo.

Um melhor entendimento a respeito da precisa interação entre ferroportina e hepcidina poderá ser o caminho para o desenvolvimento de novas drogas que podem alterar a ação da hepcidina.

Além disso, o desenvolvimento de testes laboratoriais acessíveis e precisos é importante para avaliar as alterações da expressão da hepcidina em várias populações. Embora alguns métodos tenham sido descritos para a produção de hepcidina recombinante, um maior número de pesquisas é necessário para prover hepcidina pura para desenvolvimento de estudos clínicos de intervenção em humanos.

**Conflito de interesse:** não há

#### **SUMMARY**

##### **HEPCIDIN AS A BIOCHEMICAL PARAMETER FOR THE ASSESSMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA**

*Iron deficiency anemia is the most prevalent nutritional problem in the world. Information on the metabolism of hepcidin and its possible significance as a biochemical parameter for assessment of iron deficiency anemia is reported in this review. A literature review was carried out in the databases PubMed and LILACS, between 2006-2010, assessing hepcidin as a parameter for the regulation of iron metabolism. During this period 35 studies were published in international journals and one study in a Brazilian journal. The production of hepcidin is homeostatically regulated by anemia and hypoxia. When oxygen supply is inadequate the level of hepcidin decreases. Therefore, more iron from the diet and from the stock of macrophages and hepatocytes becomes available. Hepcidin links to ferroportin, regulating iron release to plasma. When the hepcidin concentrations are low, the molecules of ferroportin are exposed on the plasmatic membrane and release iron. When hepcidin levels increase, hepcidin binds to molecules of ferroportin inducing its internalization and degradation and iron release gradually decreases. Apparently, development of diagnosis and therapy for anemia based on the parameter hepcidin may provide a more effective approach. Large-studies are needed to demonstrate the importance of hepcidin for the differential diagnosis of anemia, including sample protocols for analysis, with standards similar to those used in other biochemical evaluations, as well as the definition of cut-off points for the plasma and urinary expression of this peptide. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 596-9]*

**KEY WORDS:** Anemia. Iron. Parameters.

#### **REFERÊNCIAS**

- Anderson GJ, Darshan D, Wilkins S J, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals*. 2007;20:665-74.

2. Ganz T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Am J Hematol.* 2006;1:29-35.
3. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:394-400.
4. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Heparin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest.* 2007;117:1755-8.
5. Zhang AS, Enns CA. Iron homeostasis: recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms. *J Biol Chem.* 2008;284:711-5.
6. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of heparin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell.* 2007;18:2569-78.
7. Muñoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4617-26.
8. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia. Assessment, Prevention and Control. A guide programme managers. Geneva: WHO; 2001.
9. Paiva AA, Rondó PH, Pagliusi RA, Latorre MR, Cardoso MA, Gondim SS. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:328-35.
10. Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Anemia em menores de seis anos: estudo de base populacional em Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:328-35.
11. Osório MM, Lira PIC, Ashworth A. Factors associated with Hb concentration in children aged 6-59 months in the state of Pernambuco, Brazil. *Br J Nutr.* 2004;91:307-14.
12. Rondó PH, Rodrigues PR, Curti ML. Haemoglobin variants and anaemia among pre-school/school children in north-east Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99:844-7.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Resultados sobre anemia e deficiência de vitamina A no Brasil. Brasília (DF); 2009.
14. Bayele HK, McArdle H, Srai SKS. Cis and trans regulation of heparin expression by upstream stimulatory factor. *J Am Soc Haematol.* 2006;108:4237-45.
15. Camaschella C, Silvestri L. New and old players in the heparin pathway. *Br J Haematol.* 2008;93:1441-4.
16. Hoppe M, Lönnnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberge P et al. Heparin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem.* 2009;20:11-6.
17. Fleming MD. The regulation of heparin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology American Society Hematology Education Program;* 2008. p.151-8.
18. Hugman A. Heparin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:75-83.
19. Huang X, Fung ET, Yip C, Zeleniuch-Jacquotte A. Serum pro-heparin is associated with soluble transferrin receptor-1 but not ferritin in healthy postmenopausal women. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;41:265-9.
20. Grotto, HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30:390-7.
21. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.* 2008;93:90-7.
22. Mena NP, Esparza AL, Núñez MT. Regulation of transepithelial transport of iron by heparin. *Bras J Med Biol Res.* 2006;39:191-3.
23. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;24:129-35.
24. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by heparin. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:323-42.
25. Roe MA, Collings R, Dainty JR, Swinkels DW, Fairweather-Tait SJ. Plasma heparin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1088-91.
26. Lynch S. Influence of infection/inflammation, thalassemia and nutritional status on iron absorption. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007;77:217-23.
27. Paiva AA, Rondó PH, Guerra-Shinohara E. Parameters for the assessment of iron status. *Rev Saúde Pública.* 2000;34:421-6.
28. Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Heparin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol.* 2009;15:538-51.
29. Theodorsson E. Haemochromatosis, heparin and disorders of iron metabolism: fields of substantial clinical relevance and current advances. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:79-82.
30. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G199-203.
31. Trinder D, Ayonrinde OT, Olynyk JK. HCV, iron, and oxidative stress: the new choreography of heparin. *Gastroenterology.* 2008;134:348-51.
32. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of heparin expression. *Biometals.* 2009;22:77-87.
33. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:169-75.
34. Oates PS. The relevance of the intestinal crypt and enterocyte in regulating iron absorption. *Pflugers Arch.* 2007;455:201-13.
35. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin - central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol.* 2007;78:1-10.
36. Deicher R, Hörl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:301-9.
37. Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Heparin regulation of iron transport. *J Nutr.* 2008;138:2284-8.
38. Wrighting DM, Andrews NC. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Curr Top Dev Biol.* 2008;82:141-67.
39. Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valdés P, Nuñez MT. Heparin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294:G-192-8.
40. Oates PS, Ahmed U. Molecular regulation of hepatic expression of iron regulatory hormone heparin. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1378-87.
41. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of heparin during anemia requires erythropoietic activity. *J Am Soc Hematol.* 2006;108:3730-5.
42. Erwin HJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels WD. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Br J Haematol.* 2008;93:90-7.
43. Nemeth E, Ganz T. The role of heparin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122:78-86.

---

Artigo recebido: 24/02/10  
Aceito para publicação: 04/05/10

---