

21

CAPÍTULO

FISIOLOGIA HEPÁTICA

Armenio Aguiar Santos
José Milton de Castro Lima

Entre os órgãos do corpo humano, o fígado se destaca pelo tamanho. É o maior órgão sólido e seu peso corresponde $1/34$ do peso corpóreo (1.200 a 1.500 g), com uma variedade de funções e prodigiosa capacidade de regeneração. Ocupa posição crucial no metabolismo, ao processar, armazenar e redistribuir combustíveis como glicose, aminoácidos e ácidos graxos. Atua ainda em vias bioquímicas na modificação e detoxificação de compostos endógenos ou absorvidos do intestino, na metabolização e eliminação de xenobióticos, medicamentos e hormônios. Ademais, o fígado apresenta papel fundamental na defesa inata e em diversos processos imunológicos. Assim sendo, as lesões hepáticas, agudas ou crônicas, ocasionam diversas afecções.

O fígado, situado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, apresenta quatro lobos, envoltos pela cápsula de Glisson. O ligamento falciforme

fixa o fígado ao diafragma e à parede anterior do abdome, além de separar os lobos direito e esquerdo. Os lobos menores, caudado e quadrado, estão na face posterior. Um mesentério dorsal, o omento menor, fixa o fígado à pequena curvatura do estômago. No recesso da face inferior do lobo direito, está a vesícula biliar. A bile é sintetizada pelo fígado e conduzida através dos ductos biliares terminais que se fundem para formar o ducto hepático comum, que, por sua vez, ao se estender para o duodeno, une-se ao *ducto cístico* (conduto de drenagem da vesícula biliar) para formar o *ducto colédoco*. Na ampola hepatopancreática, há o esfíncter de Oddi, porta de passagem da bile entre o colédoco e o duodeno.

21.1 SUPRIMENTO VASCULAR

Em condições basais, o fígado recebe cerca de 25% do débito cardíaco. Ademais, é o único órgão abdominal a usufruir de dupla perfusão: pela artéria hepática flui cerca de $400 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ de sangue rico em O_2 enquanto na veia porta flui sangue rico em nutrientes na ordem de $1000 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. As vênulas portais, situadas nos septos entre os lóbulos, recebem sangue das veias portais. A partir das vênulas, o sangue flui por sinusoides ramificados entre as colunas de hepatócitos. Os sinusoides constituem rede capilar permeável, da qual o sangue flui para a veia central. O sangue desoxigenado das veias centrais segue para as veias hepáticas (em número de três) que se unem à veia cava inferior, logo abaixo do diafragma. A drenagem do lobo caudado é feita diretamente pela veia cava inferior. Por isso, na síndrome de Budd-Chiari, condição em que ocorre obstrução das veias hepáticas, observa-se hipertrofia do lobo caudado. Como a pressão na veia porta é de meros 10 mm Hg e na veia hepática é ainda ligeiramente menor ($\sim 5 \text{ mm Hg}$), tais vasos do fígado contêm uns 200-400 mL de sangue que podem retornar à circulação sistêmica em caso de hipovolemia aguda. Os septos inter-lobulares contêm arteríolas hepáticas, derivadas da artéria hepática, muitas das quais drenam diretamente nos sinusoides, fornecendo sangue saturado com O_2 .

21.2 UNIDADE FUNCIONAL

Ao microscópio, o fígado contém de 50.000 a 100.000 lóbulos separados por septos. Os lóbulos são estruturas algo hexagonais, com diâmetro de 1-2 mm. Cada lóbulo compreende a veia central que corre perpendicular ao fluxo sinusoidal até desaguar na veia hepática, de onde se irradiam colunas simples de hepatócitos em direção à fina camada circundante de tecido conjuntivo. Entre os hepatócitos, cursam os canálculos biliares, que drenam nos ductos biliares e, a seguir, nos ductos biliares terminais. Em cada uma das seis faces do lóbulo, há a tríade portal, dada a presença constante de três estruturas: ramo da artéria hepática,

ramo da veia porta e o ducto biliar. Embora o ácino hepático seja considerado a unidade estrutural do órgão, a função hepática é mais bem descrita com o ácino portal que se estende desde a veia central até as seis tríades portais circunvizinhas

21.3 HETEROGENEIDADE FUNCIONAL E ANATÔMICA

Os hepatócitos adjacentes à veia central compõem a zona pericentral (zona III) cujos hepatócitos se contrapõem aos da zona periportal (zona I) que contornam a tríade portal hepática. Este novo arranjo surgiu com a percepção de tais zonas terem susceptibilidades diferentes à lesão hepática, talvez pelas marcantes variações no microambiente, como a relativa hipóxia da zona pericentral e o excesso de amônia da zona periportal. O fígado converte a amônia em ureia pela ação conjunta das enzimas do ciclo de Cori (ciclo da ureia) localizada na zona I e pela metabolização da amônia em glutamina, etapa catalizada pela glutamina sintetase, expressa só nos hepatócitos pericentrais (zona III). As enzimas envolvidas na gluconeogênese localizam na zona I, enquanto as enzimas glicolíticas encontram-se mais abundantes na zona III. As funções de oxidação e glucuronidação predominam na zona centrolobular, enquanto as funções de sulfatação são predominantemente periportais. Existe uma diferença marcante entre a quantidade de organelas, principalmente mitocôndrias e retículo endoplasmático liso, o que contribui para explicar um predomínio de lesão induzida por determinadas drogas, como no caso do acetaminofeno e tetracloreto de carbono que é predominante centrolobular. As fenestrações nos sinusoides apresentam diferenças entre aquelas da zona I e zona III. Na zona I, notam-se mais células de Kupffer, mitocôndrias, lisossomos e complexo de Golgi; por outro lado, a concentração de retículo endoplasmático liso é menor quando comparada à zona III (**Quadro 21.1**).

Quadro 21.1 – Heterogeneidade ultraestrutural e metabólica de acordo com a zona lobular hepática

Ultraestruturas	Zona I – periportal	Zona III - centrolobular
Mitocôndrias	Maior número	Menor número
Complexo de Golgi	Maior número	Menor número
Glicogênio	Aumentado	Reduzido
Retículo endoplasmático liso	Reduzido	Aumentado
Lisossomas	Reduzido	Aumentado
Fenestração sinusoidal	Reduzida	Aumentada
Células de Kupffer	Aumentada	Reduzida
Células de Ito	Aumentado	Reduzido
Metabolismo	Zona I – periportal	Zona III - centrolobular
	Gliconeogênese. β-oxidação dos ácidos graxos. Síntese de ureia (aminoácido). Hidrólise da glutamina. Degradação de aminoácidos. Ciclo do citrato. Cadeia respiratória. Anidrase carbônica mitocondrial. Fração ácido biliar-dependente. Síntese de glicogênio (lactato e aminoácidos). Degradação de glicogênio. Captação de oxigênio. Síntese de colesterol	Glicólise Liponeogênese Síntese da glutamina Transporte de glutamato Anidrase carbônica citosólica Fração ácido biliar-independente Síntese de glicogênio (glicose) Degradação de glicogênio a lactato Biotransformação Cetogênese

21.4 CÉLULAS PARENQUIMATOSAS (HEPATÓCITOS) E NÃO PARENQUIMATOSAS HEPÁTICAS

Além dos *hepatócitos* (células mais abundantes – 60% de todas as células hepáticas, e funcionalmente a de maior importância), pelo menos, seis outras células distintas do ponto de vista estrutural e funcional compõem a matriz celular do fígado: os colangiócitos, células do endotélio sinusoidal, células de Kupffer, linfócitos com variados fenótipos, células estelares ou células de Ito e células dendríticas.

21.5 HEPATÓCITOS CÉLULAS POLARIZADAS

Os hepatócitos são células epiteliais polarizadas, delimitadas por domínios distintos: i) a membrana sinusoidal ou basolateral, defronte ao espaço sinusoidal; ii) a membrana apical ou canalicular, que circunscreve o canaliculo, de onde brota a árvore biliar; e iii) a membrana hepática lateral, entre hepatócitos adjacentes. O espaço sinusoidal é separado do canaliculo biliar por junções densas entre hepatócitos vizinhos, cujo rompimento pode regurgitar os solutos biliares no sangue. A transferência bidirecional de solutos inclusive macromoléculas através da membrana sinusoidal do fígado é favorecida pela baixa pressão no sistema venoso portal que permite a lenta filtração do sangue pelo sinusóide hepático. Como o endotélio é fenestrado e sem membrana basal, quase não há barreira entre sinusóides e hepatócitos na troca de partículas ($PM < 250.000$). O contato direto do sangue portal com a superfície sinusoidal se dá no espaço subsinusoidal de Disse, drenado por vasos linfáticos terminais e contendo teia de fibras de colágeno de sustentação. Microvilosidades na membrana sinusoidal ampliam ainda mais a área de superfície para troca entre o sangue capilar e hepatócitos (**Quadro 21.2**).

Células de Kupffer – Representa 80 a 90% dos macrófagos residentes no fígado e 15% do total de células do parênquima hepático. São localizadas no lúmen dos sinusóides, mais numerosos na região portal. Apresentam importante atividade fagocítica por via da ativação de receptores C3 (fração do complemento) e Fc (receptores expressos nas superfícies dos macrófagos que fixa IgG), clareando o sangue de partículas maiores como bactérias, células danificadas (eritrócitos senescentes, hepatócitos danificados ou mortos). As células endoteliais e as células de Kupffer ao nível dos sinusóides hepáticos formam um complexo e eficiente sistema de remoção de células e proteínas danificadas que se encontram na corrente sanguínea nos sinusóides. A função dos macrófagos depende de seu fenótipo. Quando classicamente ativados (fenótipo M1), secretam grande quantidade de citocinas próinflamatórias, incluindo TGF- β 1 (*transforming growth factor beta-1*) e PDGF (*platelet-derived growth factor*) potentes ativadores das células estelares. Por outro lado, quando se encontram alternativamente ativados (fenótipo M2) apresentam pequena atividade inflamatória. Assim, as células de Kupffer, além de sua função imunológica, participa ativamente na iniciação do dano hepatocelular e fibrinogênese mediante vários mediadores de inflamação (citocinas, superóxido, quimiocinas, NO), importantes na reação de fase aguda. As células de Kupffer são continuamente supridas por monócitos, leucócitos circulantes que servem como precursores dos macrófagos teciduais.

Colangiócitos – Representam menos de 1% do total de células do parênquima hepático, e a maioria localizada nos ductos biliares do espaço porta. Importante na formação ductal da bile e são sede de importantes patologias benignas e malignas.

Quadro 21.2 – Sumário das organelas hepáticas mais relevantes (adaptado de Alberts, 1983)

	Proporção da superfície em relação à superfície do hepatócito	Proporção em relação ao volume do hepatócito	Número/Hepatócito	Função
Reticulo Endoplasmático Rugoso	35%	13%	1	Síntese de proteínas, glicose-6- fosfatase, fatores de coagulação, triglicerídeos.
Reticulo Endoplasmático Liso	16%	7,7%	1	Biotransformação, síntese de hormônios esteroides, fosfolipídeos, conjugação de bilirrubina, colesterol, ácidos biliares, metabolismo da glicose.
Complexo de Golgi	7%			Secreção de lipoproteínas, ácidos biliares, síntese de glicoproteínas.
Mitocôndria	39%	20%	1700-2000	Secreção de proteínas, síntese de heme, geração de ATP, fosforilação oxidativa, síntese de ureia, gliconeogênese, liponeogênese, cetogênese, β -oxidação de ácidos graxos, ciclo ácido cítrico, cadeia respiratória.
Lisossomos	0,4%	2%	200-300	Degradação por hidrólise de macromoléculas "estranhas", Deposição de cobre, ferritina, pigmento biliar e lipofuscina.
Peroxisomos	0,4%	1,3%	400-1000	Degradação oxidativa via peroxidases, catalase, xantina-oxidase, degradação de ácidos graxos de cadeias longas, função anti-oxidativa, síntese de ácidos biliares, metabolismo de álcool, metabolismo de purinas.

Células do endotélio hepático – Representam 3% das células do parênquima hepático; como já descrito, não apresenta membrana basal, com várias fenes-

trações, cada uma em torno 150-170 nm de diâmetro e são cercados por uma complexa mistura de moléculas, incluindo colágenos I, III, IV, V, e VI, laminina, fibronectina, sulfato de condroitina, heparina. As células endoteliais apresentam intensa atividade pinótica e avidamente limpam macromoléculas, proteínas e coloides que chegam até o fígado pela circulação sanguínea, sendo portanto a principal via de eliminação de macromoléculas da circulação. Na cirrose hepática, ocorre uma capilarização dos sinusoides, contribuindo para hipertensão portal, formação de varizes esofagogástricas e de circulação colateral.

Células estelares (células de Ito) – Localizam-se no espaço de Disse, representam 1,5% das células no fígado humano. Juntamente com os hepatócitos, participam do metabolismo e armazenamento de vitamina A. As células estelares sintetizam, secretam e degradam componentes da matriz extracelular perissinusoidal. Apresentam vários receptores para antígenos e respondem a várias citocinas, adquirindo fenótipo de miofibroblatos. A ativação da célula de Ito em miofibroblasto promove a expressão do gene do colágeno, a redução do teor intracelular de vitamina A e mudanças morfológicas profundas. A compreensão do processo de ativação da célula estelar, evento precoce da resposta hepática fibrogênica, pode gerar novas estratégias terapêuticas para a fibrose e a cirrose hepáticas.

Imunócitos do fígado (linfócitos T, NK, e NKT e poucos linfócitos B) – juntamente com as células dendríticas; compõem o sistema imunológico no fígado. Estima-se em 10^{10} , o número de linfócitos de vários fenótipos, localizados ao longo dos sinusoides e trato portal no parênquima hepático humano. As células NK (natural killer) ou células de pit são linfócitos específicos residentes nos sinusoides hepáticos e representam a primeira linha de defesa contra vírus e células metastáticas, principalmente contra neoplasias colônicas. As células de Kupffer e as células NK dos sinusoides hepáticos são importantes como apresentadores de antígenos, e, portanto, componente essencial no sistema imunológico, além de secretar quimiocinas, citocinas que ajudam estimular reações de fase aguda e maturação de clones específicos de linfócitos T. O sistema imunológico (inato e adaptativo) está envolvido na remoção de inúmeros antígenos que chegam ao fígado principalmente oriundas do trato digestório, incluindo bactérias (imunidade inata). Este sistema é responsável pela reparação do dano hepático após injúria. A imunidade adquirida (adaptativa) relaciona-se com eliminação de vírus, clareamento de linfócitos T ativados e desenvolvimento de tolerância.

21.6 PAPEL DO FÍGADO NO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

Estudando os efeitos da hepatectomia total em cães, Claude Bernard verificou ser o fígado fonte vital e contínua de energia. A capacidade hepática de armazenar e modular a oferta sistêmica de nutrientes é regulada por fatores locais e demandas energéticas dos órgãos periféricos. A influência metabólica hepática é sujeita à modulação hormonal do pâncreas, glândulas adrenal e tireoide, além de regulação neural. O fígado regula o fluxo de nutrientes nos períodos pós-prandiais (quando os nutrientes absorvidos são metabolizados, armazenados no fígado e tecido adiposo ou ainda postos à disposição dos órgãos restantes como fontes de energia) e jejum, quando as necessidades metabólicas são atendidas pelas fontes armazenadas. Tal regulação envolve interações complexas entre o nível sérico de nutrientes, dos produtos finais do metabolismo que funcionam como precursores para a síntese hepática e a ação hormonal.

Dado seu papel crítico na síntese de glicogênio e de gliconeogênese, o fígado regula o metabolismo dos carboidratos, processo vital ao humano, pois a glicose é a fonte preferencial de nutriente ao cérebro, hemácias, sistema musculoesquelético e córtex renal. O fígado é a sede principal da gliconeogênese que envolve piruvato e lactato, produtos do metabolismo não-oxidativo da glicose, gerados por hemácias e sistemas musculoesqueléticos, seja durante exercícios intensos ou jejum prolongado. É vital a homeostase da glicemia, pois o sistema nervoso central normalmente usa a glicose como combustível. Após 24 a 48h de jejum, o cérebro passa a consumir cetonas, diminuindo em 50 a 70% a demanda por glicose, minimizando assim a gliconeogênese. A enzima glicose-6-fosfatase (apenas no fígado) converte a glicose 6-fosfato em glicose o que torna o fígado importante no fornecimento de glicose. A glicose 6-fosfatase é fundamental no metabolismo intermediário dos carboidratos, uma vez que pode tanto fornecer glicose para a corrente sanguínea como pode armazenar na forma de glicogênio. Pacientes com cirrose hepática costumam sofrer de distúrbios como hiperglicemia e hiperinsulinemia. Os cirróticos têm maior taxa basal de metabolismo e consomem de preferência ácidos graxos como fonte de energia. A hiperglicemia decorreria da menor absorção muscular de glicose pelo menor armazenamento de glicogênio no fígado e musculatura esquelética. Isto levaria à resistência insulínica, o que, por sua vez, aumenta os níveis séricos de insulina. O resultado final é o comprometimento no uso não-oxidativo da glicose com menor armazenamento de glicogênio e a restrição na captação da glicose pela musculatura esquelética, gerando um quadro de resistência insulínica similar àquele encontrado no diabetes e na obesidade.

21.7 METABOLISMO DOS LIPÍDIOS E GLICOPROTEÍNAS

É bem conhecida a associação de hepatopatia e distúrbios nos lipídeos. A hepatopatia crônica pode alterar as lipoproteínas séricas por menor síntese de lipoproteínas, menor clareamento hepático ou regurgitação de conteúdo biliar no sangue. Atualmente a esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) é a terceira causa de elevação de aminotransferases no EUA, podendo evoluir até cirrose. É comum a hipertrigliceridemia (250 a 500 mg/dL), que tende a resolver com a regressão da hepatopatia. O alcoolismo ocasiona um tipo especial de dislipoproteinemia. A hipertrigliceridemia ocorreria pela maior síntese de ácidos graxos e menor β -oxidação lipídica, dado o excesso de NADH gerado no metabolismo do álcool. A ingestão moderada de álcool eleva os níveis de HDL, o que explicaria o menor risco de aterosclerose nos alcoólicos. O efeito específico do álcool no lipidograma é difícil de distinguir da lesão tóxica ao fígado. Doenças colestáticas exibem padrão distinto de dislipoproteinemia. Afinal a excreção biliar é rica em colesterol, fosfolipídeos e lectinas, mas pacientes com colestase e níveis elevados de triglicérides podem ter o soro límpido pois a maioria dos triglicérides está contida na lipoproteína Y e fração LDL. A regurgitação de fosfolipídeos biliares no sangue altera o metabolismo lipídico e é tida como principal fator da dislipoproteinemia nos quadros colestáticos. Na hepatopatia parenquimatosa crônica, é comum haver redução nos níveis séricos dos ésteres de colesterol, sugerindo menor atividade da LCAT (“Lecithin cholesterol acyltransferase”). A dislipoproteinemia crônica pode alterar lipídeos da membrana celular a ponto de intervir nas suas propriedades biofísicas, com óbvias consequências fisiopatológicas.

As gorduras ingeridas na dieta são emulsificadas pelos sais biliares no intestino delgado e as lipases intestinais degradam os triacilgliceróis em ácidos graxos, mono, di-acilgliceróis e glicerol. Os triacilgliceróis são os lipídios dietéticos mais abundantes. São a principal forma de armazenamento de energia no organismo, perfazendo em média 20% do peso corpóreo, o que equivale a uma massa 100 vezes maior do que a do glicogênio hepático. Eles são armazenados no tecido adiposo, mas para isso precisam ser transportados. Na mucosa intestinal sob ação da ApoC-II os ácidos graxos e os acilgliceróis são incorporados com o colesterol e apolipoproteínas formando os quilomícrons. Estes são transportados através do sistema linfático e corrente sanguínea. Nos capilares dos tecidos (adiposo e muscular) receptores específicos se ligam a lipoproteína lipase ativada pela ApoC-II que converte os triacilgliceróis em ácidos graxos e glicerol; os ácidos graxos são utilizados para gerar energia ou são armazenados no tecido adiposo. Os ácidos graxos são degradados dentro da mitocôndria, a primeira etapa sob a ação da acil-CoA sintase, consome 1 ATP dando origem a acil-CoA. Esta pode ser utilizada no citoplasma para síntese de lipídios de membrana ou transportada para dentro da mitocôndria

para geração de energia. Dentro da mitocôndria a acil-CoA sobre β -oxidação formando Acetil-CoA que entra no ciclo de Krebs gerando CO_2 , NADH e FADH_2 . A degradação dos lipídios pode ser realizada também em organelas, nos peroxissomas e no retículo endoplasmático. Enquanto isso, o glicerol é transformado em glicerol-3-fosfato sendo metabolizado no fígado e outros tecidos via glicolítica para produção de energia. No fígado, os quilomícrons restantes, depletados dos triacil-trigliceróis, ligam-se ao receptor ApoB-48 e a lipoproteína é endocitada. No fígado são sintetizados os VLDL pela inclusão da apoproteína B-100 e o HDL colesterol.

O colesterol é obtido da dieta (fonte exógena) e síntese endógena, esta ocorrendo principalmente no fígado, intestino, córtex adrenal, ovários, testículos e placenta, embora outros tecidos possam sintetizar em pequena quantidade. Cerca de 60 a 70% do colesterol do organismo é de proveniência endógena. O colesterol é precursor dos ácidos biliares, hormônios esteroides, como os glicocorticóides (cortisol), aldosterona e outros mineralocorticóides, os andrógenos e estrógenos. A vitamina D é sintetizada a partir de um intermediário da biossíntese do colesterol, o 7-deidrocolesterol.

21.8 METABOLISMO E SÍNTESE PROTEICA

O fígado é o único órgão que sintetiza albumina, em média 100 a 200 mg/kg de peso são sintetizados ao dia, com meia vida de três semanas no adulto. A albumina é a proteína sérica mais abundante (3,5 a 5,5 g/dL) e é responsável por 80% da pressão oncótica plasmática. A pré-albumina (*transthyretin*) também é produzida no fígado. Além de manter a pressão oncótica plasmática, a albumina funciona como transportadora de várias drogas, hormônios e da bilirrubina indireta. É um parâmetro útil na avaliação da capacidade de síntese hepática. Nas hepatites agudas denota pouca alteração, uma vez que a meia vida é longa, entretanto nas hepatites crônicas e principalmente na cirrose valores abaixo de 3,5 g/dL indicam redução na reserva hepática contribuindo para formação de ascite, edema de membros inferiores, e perda de massa muscular.

A síntese de várias proteínas que participam no processo de coagulação sanguínea ocorre no fígado: fator I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII, IX, X, XII e XIII. Alguns destes fatores são vitamina K dependente (II, V, VII, IX e X). A meia vida destes fatores é relativamente curta (menor que 24 h), podendo alterar nas hepatites agudas, crônicas e na cirrose. O tempo de atividade protrombínica (TAP) e o INR (*internacional normalized ratio*) são parâmetros utilizados na avaliação de reserva hepática. Quando INR persistente alterado (normal < 1,20) relaciona com pior prognóstico. A maioria da síntese dos anticoagulantes, anti-protrombina III, proteína C, proteína S ocorre no fígado.

As proteínas de fase aguda como haptoglobina, ferritina, fibrinogênio, a1-glicoproteína ácida, proteína-C-reativa, além de vários componentes do complemento são sintetizadas no fígado. A síntese de várias proteínas transportadoras: ceruloplasmina (liga-se ao cobre), e encontra-se reduzida na doença de Wilson; transferrina e ferritina (liga-se ao ferro), e encontram-se elevadas na hemocromatose hereditária. Proteínas transportadora de hormônios (CBC-cortisol, TBC-hormônio tireoideano, SHBC-testosterona, estradiol). A haptoglobina transporta grupo heme, as proteínas transportadores de retinol, transcobalamina (transportador de vitamina B12), lipoproteínas (transportadores de colesterol, triglicérides, sais biliares, vitamina E), são essenciais e sintetizadas no fígado.

A síntese do grupo heme ocorre nos eritrócitos (80%) e nos hepatócitos (20%) e a hemo-oxigenase1 que cataboliza o grupo heme, evitando seu acúmulo tóxico ocorre em grande concentração no fígado e baço. A a1-antitripsina é produzida pelos hepatócitos e macrófagos, na deficiência de a1-antitripsina ocorrem lesões hepática, pancreática e pulmonar. As globulinas (α_1 , α_2 , β e γ) são sintetizadas pelo sistema retículo endotelial e em geral estão elevadas nas doenças hepáticas crônicas, exceto na deficiência da a1-antripsina, onde a concentração de a1-globulina é baixa.

21.9 METABOLISMO DA AMÔNIA

A amônia é um produto do catabolismo das proteínas e ácidos nucleicos. Quando em excesso apresenta neurotoxicidade e contribui para encefalopatia hepática nos pacientes cirróticos. O fígado é o principal órgão responsável pela metabolização da amônia incorporando-a na forma de glutamina ou produzindo ureia (ciclo da ureia). No fígado normal, de 70 a 80% da amônia contida no sangue venoso portal são depurados, por duas vias distintas. Nos hepatócitos periportais (zona I) através do ciclo da ureia, e nos hepatócitos centrolobulares (zona III) a amônia é metabolizada em glutamina.

O trato digestório é responsável pela maior parte da amônia que chega ao fígado, seja pela ação das ureases da flora bacteriana do intestino grosso (o uso de antibióticos pouco absorvidos, como a neomicina, reduz a produção de amônia). Seja de origem do metabolismo dos aminoácidos especialmente a glutamina, pelos enterócitos que apresentam elevada concentração de glutaminase, liberando assim uma grande quantidade de amônia que cai na circulação portal (a concentração de amônia na veia portal é 10 vezes superior quando comparada com a de outros vasos).

Nos rins, a glutamina transforma-se por ação da glutaminase em amônia e glutamato, a maior parte da amônia é excretada na urina e uma fração menor é reabsorvida, entretanto, quando ocorre hipopotassemia e sob o uso de diuréticos, o rim passa a ser uma fonte importante de amônia que cai na corrente sanguínea.

Nos pacientes que apresentam lesão hepática de natureza grave (cirróticos) ou naqueles com grandes *shunts* portossistêmico a concentração de amônia eleva-se bastante e uma boa parte desta amônia é metabolizada pela musculatura esquelética. Entretanto, o sistema musculoesquelético não possui enzimas que participam do ciclo da ureia e metaboliza a amônia, formando glutamina. A glutamina liberada pelo sistema musculoesquelético, ao cair na circulação, pode receber a ação das glutaminases nos enterócitos e nos rins produzindo amônia, assim é reduzindo o efeito benéfico da captação da amônia pela musculatura, embora nos pacientes cirróticos avançados, com reduzida massa muscular, a capacidade músculo-esquelética em captar amônia é bem menor.

No cérebro os astrócitos contêm elevada concentração da glutamina sintetase e o excesso de amônia contribui para aumentar muito a concentração de glutamina e, conseqüentemente, o edema; uma vez que a glutamina apresenta grande poder osmótico, e, por fim, influi na piora na encefalopatia hepática.

21.10 METABOLISMO DE DROGAS E XENOBIÓTICOS

O fígado é o órgão central no metabolismo dos fármacos e xenobióticos transformando-os em metabólitos mais polares e que possam ser eliminados pela urina ou bile. Em geral, a metabolização ocorre em duas fases, I e II. A fase I envolve reação de oxidação, redução e hidrólise, e os produtos originários desta reação são em geral mais reativos e tóxicos do que a droga original ou com potencial carcinogênico. As enzimas do citocromo P450 (CYP1, CYP2, CYP3) codificam as enzimas que participam na biotransformação na fase I. A CYP3A4 é responsável pela metabolização da maioria dos fármacos.

A fase II envolve a conjugação e acetilação, tornando o composto mais hidrofílico. As enzimas envolvidas no metabolismo na fase II, são a glicuronosiltransferase, que insere o ácido glicurônico à molécula do fármaco ou xenobiótico ocorrendo nos retículos endoplasmáticos dos hepatócitos. Outra enzima é a n-acetiltransferase que ocorre no citosol das células e insere um grupo acetil na molécula do fármaco ou xenobiótico. A velocidade de acetilação depende do traço herdado configurando os “fenótipos acetiladores”; a toxicidade hepática tende a ser maior nos acetiladores lentos, entretanto o efeito terapêutico parece não diferir entre acetiladores rápidos ou lentos. Outras enzimas que participam do metabolismo na fase II são sulfotransferases, metiltransferases, arilsulfotransferases e conjugação com a glutatona que insere glicina, cisteína ou ácido glutâmico, reação catalisada pela enzima glutatona S-transferase encontrada no citosol e retículo endoplasmático dos hepatócitos.

Para receber o metabolismo da fase II, a droga ou xenobiótico não necessariamente precisa ser metabolizada na fase I. E alguns compostos, ao serem meta-

bolizados na fase I já podem ser eliminados, sem que tenham que receber metabolismo na fase II, desde que o produto seja um composto inativo e já polarizado que possa ser eliminado pela urina ou bile.

Uma série de fatores pode contribuir para uma menor capacidade de metabolização de uma determinada droga ou xenobiótico, a saber, fatores genéticos (acetiladores lentos, produção deficiente ou em excesso de citocromo P450), diferença de gênero, uso de contraceptivos orais, uso concomitante de drogas indutoras do citocromo; faixa etária – os recém-nascidos e idosos apresentam menor capacidade de metabolização; estado nutricional, estado patológicos; inibição ou competição enzimática quando uma ou mais droga compete pelo mesmo sítio ativo; o uso de álcool, fumo podem interferir na metabolização.

21.11 METABOLISMO DO ÁLCOOL

O álcool é absorvido rapidamente pelo trato digestório, por difusão passiva no estômago (20%) e o restante ao longo do duodeno e jejuno. É metabolizado principalmente no fígado e um menor percentual pelo estômago por via da álcool desidrogenase (ADH) gástrica. Apenas uma pequena fração é eliminada pelos pulmões (0,7%), urina (0,3%) e pelo suor (0,1%) sem ser metabolizada.

Três sistemas enzimáticos são responsáveis pelo metabolismo do álcool no fígado, a álcool desidrogenase (ADH), o citocromo p4502E1 (CYP2E1) e a catalase. A ADH é a principal enzima responsável pelo metabolismo do etanol em doses baixas, enquanto a CYP2E1 metaboliza o etanol quando se há doses elevadas ou nos alcoolistas, apenas em doses extremas é que entra em ação a catalase. As enzimas convertem o etanol em acetaldeído, substância altamente tóxica e reativa, que necessita ser metabolizada pela aldeído desidrogenase (ALDH) em acetato.

A ADH é uma enzima que oxida o etanol em acetaldeído, uma reação reversível, que ocorre no citoplasma dos hepatócitos. Pela elevada afinidade (K_m 0,2 a 2,0 nM) e baixa capacidade a ADH, torna-se saturada após poucas doses de álcool. Subsequentemente o acetaldeído é oxidado numa reação irreversível em acetato ao nível das mitocôndrias pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) e consumo de NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleosídeo) e produzindo $NADH$ e acetato.

A oxidação do etanol pela CYP2E1 (anteriormente MEOS), localizado nas mitocôndrias, é o segundo sistema enzimático mais importante no metabolismo do etanol. Nos alcoolistas e quando o indivíduo ingere grandes quantidades de álcool, aumenta sua participação, uma vez que apresenta K_m 8 a 10 nM, comparado com K_m de 0,2 a 2,0 nM da ADH. A atividade da CYP2E1 é induzida nos alcoolistas, o qual contribui

para indução de tolerância observada nestes indivíduos e conseqüentemente a toxicidade de várias drogas que utilizam o mesmo sistema enzimático.

A catalase nos peroxissomos é capaz de oxidar o etanol *in vitro* na presença de H_2O_2 . Em condições fisiológicas tem pouca importância no metabolismo do etanol, exceto nos períodos de jejum e em doses extremas.

Existem evidências de a toxicidade do etanol estar associada a maior produção de intermediários reativos de oxigênio (estresse oxidativo), principalmente em nível microsomal, via indução da CYP2E1. Esta indução está associada à proliferação do retículo endoplasmático dos hepatócitos, acompanhada pela maior oxidação do NADPH e geração de H_2O_2 . A geração de radicais livres pode ainda mediar dano hepático por lesão direta ou mediante ativação de mediadores, como o fator nuclear kappa B (NFkB), responsável por estimular a produção de citocinas, tais como TNF- α . Com a ingestão crônica de álcool, observa-se maior permeabilidade intestinal a endotoxinas, que estimulam as células de Kupffer, que, por sua vez, produzem ainda mais citocinas como resposta às endotoxinas circulantes. Em condições normais, o TNF- α não é tóxico para o fígado. Acredita-se que o consumo de álcool sensibilize os hepatócitos ao TNF, possivelmente pela redução da glutatona mitocondrial e acúmulo de s-adenosilhomocisteína. A associação de aumento de citocinas com a sensibilização dos hepatócitos induz à morte celular, que libera IL-8 e IL-18 e mantém o estado pró-inflamatório. Um mecanismo adicional é a formação de complexo acetaldéido-proteína que funcionaria como neoantígeno que, ao serem apresentados na superfície dos hepatócitos junto com os anticorpos anti-TNF, estimulariam a resposta imune. O acetaldéido quando associado a IL-6, TNF- α e TGF- β estimula a diferenciação das células de Ito em fibroblastos, que induziria a maior produção de colágenos. Assim, nos alcoolistas uma resposta fibrótica provocada pelo excesso de colágeno associado à resposta inflamatória e à regeneração desorganizada dos hepatócitos seria responsável pela progressão da lesão hepática induzida pelo álcool para modalidade mais avançada (cirrose alcoólica).

21.12 FÍGADO E REGULAÇÃO DA VOLEMIA

Vale ainda salientar evidências recentes indicando o papel do fígado na regulação da volemia: além de responsável pela síntese de angiotensinogênio, o fígado dispõe de osmorreceptores que monitoram o teor da composição sanguínea proveniente do intestino e se projetam por via vagal para as regiões hipotalâmicas envolvidas na secreção do hormônio antidiurético, constituindo alça reflexa de caráter antecipatório com relevância funcional.

21.13 CAPACIDADE DE ARMAZENAMENTO

O fígado exprime papel central na captação, armazenamento e manutenção dos níveis plasmáticos de vitamina A. As células de Ito denotam elevada concentração de vitamina A. Na hipervitaminose A, pode ocorrer dano hepático que se não detectado pode evoluir para hipertensão porta e cirrose. Todo paciente que faz reposição de complexos vitamínicos que contenham doses elevadas de vitamina A, deve suspender a ingesta durante 30 dias a cada três meses de uso para evitar hipervitaminose A.

A vitamina D é armazenada, principalmente na musculatura esquelética e tecido adiposo. O fígado participa no metabolismo da vitamina D, produzindo uma proteína de ligação da vitamina D e convertendo a vitamina D₃ em 25-hidroxivitamina D₃, forma ativa.

No metabolismo do ferro, o fígado participa na síntese de transferrina (carreador), na síntese de ferritina (depósito de ferro), síntese de hemopexina que facilita o transporte intracelular do ferro e do heme. A ferritina diminui a toxicidade do ferro livre, sendo sintetizada pelo retículo endoplasmático liso. Na hemocromatose idiopática ocorre um excesso de ferro no organismo, por uma mutação no gene HFE, causando lesões em diversos órgãos (fígado, coração, pâncreas, articulações, e depósito de ferro na pele).

Metabolismo do cobre – na doença de Wilson ocorre um acúmulo de cobre no fígado, na córnea, gânglios da base, por um defeito na excreção biliar do cobre. A ceruloplasmina é uma proteína transportadora de cobre sintetizada pelo fígado e que está reduzida na maioria dos casos de doença de Wilson.

21.14 SÍNTESE DE SAIS BILIARES

A bile é secreção digestiva, pois os ácidos biliares, seus ânions orgânicos predominantes, são essenciais na absorção dos lipídeos. Ao participar da eliminação do colesterol, da bilirrubina, dos metais pesados, e de muitos íons orgânicos, a bile também serve de via de excreção. A bile elaborada pelos hepatócitos flui nos canalículos em contracorrente à perfusão sanguínea. Do terminal pericentral (sem saída) brota rede canalicular em direção ao terminal periportal que se funde à rede de outro lóbulo, formando o canal de Hering, que drena no ductulo biliar. Tais ductulos, por sua vez, se fundem para formar ductos interlobares, os quais se fundem nos ductos hepáticos.

O contraste da composição do fluido biliar indica a fisiologia do sistema. O líquido coletado do ducto hepático comum ou de uma fístula biliar externa é chamado de bile hepática, tem pH de 7 a 8 e composição iônica similar ao plasma. Contém ainda sais biliares, pigmentos biliares, colesterol, fosfolipídeos e muco. À medida que a flui ao longo dos ductos biliares, as células epiteliais ductais (colangiócitos) transformam a suspensão pela secreção de líquido aquoso, rico em bicar-

bonato, que contribui bastante para o volume total de bile produzida diariamente pelo fígado, cerca de 600 a 1.000 ml. Na vesícula, o material é concentrado por absorção ativa de água e eletrólitos pela mucosa, formando a bile vesicular. O fluido obtido por um tubo implantado no ducto colédoco é uma mistura das biles hepática e vesicular. Já a bile duodenal é uma mistura de secreções biliopancreáticas.

Os sais biliares são produtos do metabolismo do colesterol. Inicialmente são formados os ácidos cólico (CA) e quenodesoxicólico (CDCA), ditos ácidos biliares primários. A adição de grupos OH ocorre só num lado da molécula, de tal modo que o CA e o CDCA têm um lado hidrofóbico e o outro hidrofílico. A **Figura 21.1** ilustra as principais etapas da síntese hepática e excreção biliar dos ácidos biliares. Logo após a biossíntese ocorre, ainda no hepatócito, o acoplamento do radical carboxila dos ácidos biliares primários ao radical amino do aminoácido glicina ou taurina. Após ligação ao Na^+ , formam enfim os sais biliares hidrossolúveis. Ácidos biliares conjugados são mais solúveis sob pH ácido e resistentes à precipitação por íons Ca^{++} que os ácidos biliares não-conjugados. Em termos biológicos, a conjugação torna os ácidos biliares impermeáveis às membranas celulares. Assim sendo, só são absorvidos no trato biliar ou no intestino delgado pela ação de molécula carreadora ou bacteriana.

Os sais biliares são moléculas anfipáticas, isto é, têm regiões tanto hidrofóbicas quanto hidrofílicas. Até atingir um certo teor (concentração micelar crítica ou CMC) os sais biliares formam micelas simples. Agregam-se de tal modo que os grupos hidrofílicos dos sais biliares ficam voltados para o meio aquoso, enquanto os hidrofóbicos, voltados um para o outro, formam o núcleo. Tal propriedade química dos sais biliares é crucial à emulsificação das gorduras. As lipases e esterases pancreáticas convertem os ésteres de lipídeos ingeridos em ácidos graxos e monoglicerídeos. Em lactentes, a lipólise é facilitada pela lipase do leite materno. Os ácidos graxos e os monoglicerídeos se acumulam na interface óleo/água até se difundirem passivamente através das membranas dos enterócitos.

Uma vez secretados na bile e eliminados no duodeno, pequena parcela dos ácidos biliares primários é transformada por desidroxilação bacteriana nos ácidos biliares secundários, desoxicólico (DCA) e litocólico (LCA). A maioria dos ácidos biliares conjugados excretados no duodeno é absorvida intacta. Uma pequena fração (~ 15%) é alvo de desconjugação no intestino distal e após absorção passiva retorna ao fígado, onde é reconjugado e secretado na bile. Tal circulação entero-hepática é parte normal do metabolismo. Pequena fração dos ácidos biliares não absorvidos alcança o intestino grosso, onde se completa a desconjugação. A desidroxilação bacteriana forma os ácidos biliares secundários, absorvidos em parte no cólon. Assim sendo, os ácidos biliares na bile dos adultos são compostos por CA, CDCA e DCA. Outro tipo menor de modificação bacteriana é a epimerização em C_7 que leva à formação de ácido ursodeoxicólico (UDCA), o principal ácido biliar

dos ursos. Embora UDCA seja conjugado e circule com os ácidos biliares primários, não constitui nem 5% do conjunto de ácidos biliares. O UDCA é usado com algum sucesso nas síndromes coleostáticas, principalmente na coleostase benigna gestacional, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária.

Os ácidos biliares são os principais componentes da secreção biliar. Os ácidos biliares induzem a secreção de fosfolipídeos, cuja existência reduz a citotoxicidade da bile e promove a formação de micelas mistas. Os ácidos biliares secretados no duodeno são reabsorvidos ao nível do íleo e retornam ao fígado pela veia portal. A excreção hepática pelas células periportais é altamente eficiente e os ácidos biliares transportados novamente através do hepatócito para os canalículos. Graças à eficiência do processo, acumula-se no corpo grande massa de ácidos biliares, (~5 mmol) no adulto.

Estima-se que a meia-vida dos ácidos biliares circulantes seja de dois a três dias. Durante o jejum, a maior parte é armazenada na vesícula. Quando uma refeição é ingerida, a vesícula se contrai, liberando os ácidos biliares armazenados no intestino delgado, onde são reabsorvidos e novamente secretados na bile. Durante uma grande refeição, a vesícula permanece contraída e os ácidos biliares secretados pelo fígado passam diretamente ao duodeno. Após a refeição, o esfíncter de Oddi se contrai e a vesícula se relaxa, acumulando a bile secretada na vesícula. Assim, o ciclo entero-hepático dos ácidos biliares se acelera durante a digestão e se retarda entre refeições ou sob o jejum. Da divisão da secreção diária dos ácidos biliares pelo tamanho do “pool” têm-se um quociente de 6 a 10, indicativo do número da circulação diária do “pool” dos ácidos biliares.

A conservação intestinal dos ácidos biliares é parcial, sendo alguns eliminados na evacuação. A perda fecal é compensada pela síntese de novos ácidos biliares a partir do colesterol. Em animais, a síntese dos ácidos biliares ocorre principalmente nos hepatócitos pericentrais. Os ácidos biliares recém-sintetizados são transportados para os canalículos junto com os ácidos biliares previamente sintetizados que retornam do intestino via porta. No adulto sadio, menos de 3% dos ácidos biliares da bile hepática são recém-sintetizados. A absorção de ácidos biliares pelo intestino delgado se dá por via transcelular, pois o ânion conjugado de ácido biliar é muito grande para ser absorvido pela via paracelular. A eficácia de tal conservação decorre do mecanismo de cotransporte acoplado ao Na^+ da membrana apical dos enterócitos no íleo distal. Este carreador, chamado de transportador ileal de ácido biliar (IBAT), já foi até clonado. Como os ácidos biliares conjugados são ácidos relativamente fortes, estão no pH intestinal sob a forma aniônica, dificultando sua absorção passiva. Nos intestinos delgado (distal) e grosso, os ácidos biliares são desconjugados pelas bactérias. Ácidos biliares não-conjugados são ácidos fracos e absorvidos passivamente, se presentes no lúmen.

Os ácidos biliares absorvidos no intestino passam à circulação portal, geralmente ligados à albumina, sendo extraídos com eficácia do sangue por transportadores das membranas basolaterais dos hepatócitos. Já foram clonados dois carreadores: um cotransporte de sódio com ácidos biliares conjugados e o outro medeia a captação independente de sódio de ácidos biliares conjugados e de muitos outros ânions orgânicos. O clareamento inicial dos ácidos biliares conjugados pelo fígado varia de 50 a 90%, na dependência mais do tipo de ácido biliar do que da carga hepática. Ácidos biliares menos unidos à albumina recebem filtração glomerular, mas são em geral reabsorvidos pelo IBAT no epitélio do túbulo proximal. Assim sendo, a concentração (e a perda) urinária dos ácidos biliares é bem discreta.

Ânions conjugados dos ácidos biliares são secretados ativamente no espaço canalicular por uma ou mais enzimas do tipo tri-fosfatase de adenosina (ATPases). O transporte é extremamente potente, afinal a sua concentração no hepatócito talvez seja menor que 5 rmol/L enquanto na bile canalicular é da ordem de 1.000 rmol/L .

A elaboração da bile pelo fígado envolve mecanismos distintos: i) dependentes e ii) independentes dos ácidos biliares. A intensidade com que os sais biliares são ativamente secretados nos canalículos depende da velocidade de retorno dos ácidos biliares aos hepatócitos via circulação entero-hepática. Tal componente da secreção biliar é designado, portanto, como fração ácido-biliar dependente. Já a fração da secreção biliar ácido-biliar independente se refere à secreção de água e eletrólitos pelos hepatócitos e células epiteliais ductais. O transporte ativo de sódio para os canalículos biliares é seguido pelo movimento passivo de íons cloreto e água e a secreção ativa de íons bicarbonato para a bile pelas células ductais é seguida de movimento passivo de sódio e de água.

Solutos bombeados ativamente pela membrana do hepatócito no espaço canalicular geram fluxo de bile e são denominados solutos primários. Em humanos, os principais solutos primários são ácidos biliares conjugados. Embora numa taxa muito menor, são também secretados bilirrubina conjugada, glutadiona, hormônios esteroides conjugados e leucotrienos. Cada soluto primário secretado na bile induz fluxo canalicular da bile. Em roedores, um fluxo considerável é gerado por outras moléculas que não os ácidos biliares, sendo chamado de fluxo independente de ácido biliar. Em humanos a maior, porém, parte do fluxo da bile canalicular é gerada pela própria secreção de ácido biliar. Vale salientar a existência na bile de um soluto secundário: o cálcio. Sua concentração, em ordem milimolar, contribui para o frequente achado na bile de sais insolúveis de cálcio, evento crucial na formação da “lama” vesicular e de cálculos.

O principal fator na secreção pelo hepatócito de um dado ânion para a bile é sua especificidade pelo substrato dos transportadores canaliculares estimulados por ATP. Um carreador (chamado de transportador multiespecífico de ânions orgânicos ou MOAT) parece transportar vários tipos de ânions (bilirrubina con-

jugada, leucotrienos, ácidos biliares sulfatados e mesmo antibióticos). Tal transporte seria mediado por uma proteína multirresistente a drogas ou a homólogos específicos do fígado. Um carreador similar ou MDRL (“*multidrug-resistance-1P-glycoprotein*”), transporta cátions orgânicos e moléculas sem carga elétrica, mas sua taxa de transporte é menor que a do MOAT. A **Figura 21.1** esquematiza o processo de formação da bile.

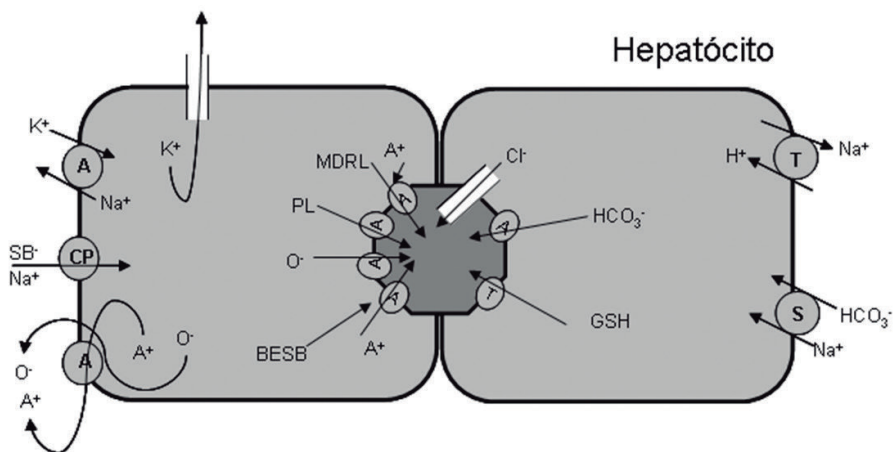


Figura 21.1 – Processo de formação da bile hepática. A – transporte ativo dependente de ATP; T – trocador; S – simporte; A+ e O- – cátions e ânions orgânicos; PL – fosfolipase C; MDRL – proteína multi-resistente à drogas; BESB – bomba excretora de sais biliares – MOAT e T/GSH – Transportador de Glutaciona. (Adaptado de Carlos R. Douglas – Tratado de Fisiologia, 6a. Ed. Guanabara, Rio de Janeiro – 2006)

Cerca de 94% dos sais biliares que chegam ao intestino na bile são reabsorvidos para a circulação porta, por transporte ativo, no íleo distal. A maior parte dos sais biliares retorna intacto ao fígado e são reciclados. Alguns, desconjugados no lúmen intestinal, retornam ao fígado, onde passam por nova reconjugação e reciclagem. Alguns poucos ácidos biliares desconjugados são acidificados pelas bactérias intestinais, gerando os ácidos biliares secundários. Alguns destes, em especial o ácido litocólico, são relativamente insolúveis e excretados nas fezes. Estima-se que os ácidos biliares sejam reciclados até 20 vezes, antes de serem enfim excretados.

A via biliar é rota crítica para a excreção de íons e moléculas menos polares e de alto peso molecular, incapazes de serem excretados pela via urinária, como colesterol, bilirrubina, cobre e ferro. O colesterol é insolúvel na água, sendo transportado na bile como vesículas lipídicas que após a emulsificação com sais biliares formam micelas mistas, à base de ácidos biliares, fosfolipídeos e colesterol. Os ácidos biliares induzem a secreção de fosfolipídeos (em especial a lecitina) na bile

ao solubilizar um subconjunto de moléculas fora da face luminal da membrana canalicular. As moléculas de fosfatidilcolina são repostas por “flippase” estimulada por ATP, ou *mdr2*. A fosfatidilcolina na bile aumenta bastante a solubilidade do colesterol pois: i) micelas mistas contendo fosfolipídeos e ácidos biliares solubilizam muito mais colesterol que micelas simples ii) fosfolipídeos na bile abaixam a CMC e a concentração monomérica de ácidos biliares, tornando a bile hepática menos citotóxica. Aliás, ratos com deleção de genes *mdr2* não contêm fosfolipídeo na bile e desenvolvem colangite. O colesterol distribui-se no núcleo hidrofóbico, enquanto a lecitina que é anfipática se situa parte no núcleo e parte próximo à superfície externa da micela. Qualquer excesso de colesterol, incapaz de ser disperso em micelas, pode se cristalizar na bile. Tais cristais podem contribuir para a formação de cálculos nos ductos hepáticos ou na vesícula biliar, servindo de núcleo para a deposição de sais de cálcio e de fosfato. Se o ducto colédoco for obstruído por cálculo, a bile não pode chegar ao duodeno. Com a distensão e elevação da pressão no interior da vesícula biliar, podem sobrevir cólica biliar e icterícia.

Uma vez no intestino delgado, cada constituinte das micelas mistas tem destino diferente. Os ácidos biliares solubilizam os lipídeos e facilitam sua absorção; sendo eventualmente também absorvidos no intestino distal. Os fosfolipídeos são hidrolisados pela fosfolipase até lisofosfatidilcolina e ácidos graxos, sendo ambos também absorvidos. O colesterol, em cerca de dois terços, é excretado nas fezes e o restante é absorvido. Em humanos, o balanço de colesterol é mantido pela excreção do colesterol como tal (~600 mg/dia) e na forma de ácidos biliares (~400 mg/dia). A circulação êntero-hepática dos ácidos biliares impõe um decurso no prazo para eliminação do colesterol. Em comparação a outros animais, a bile humana tem maior proporção de colesterol por ácidos biliares. Isto pode ser resultado de falha na conversão do colesterol em ácidos biliares ou da taxa relativamente baixa na secreção de ácido biliar. Tal fenômeno concorre para tornar a bile supersaturada de colesterol em 25% dos adultos, a ponto de 10% da população apresentar colelitíase. A síntese dos ácidos biliares a partir do colesterol é regulada pelo tipo retroalimentação negativa. A queda no retorno dos ácidos biliares ao hepatócito aumenta em até dez vezes a biossíntese dos ácidos biliares, às custas de aumento correspondente na síntese de colesterol.

A bile serve ainda de via de excreção para xenobióticos das plantas, metabólitos lipofílicos de vitaminas lipossolúveis e hormônios esteroides bem como de numerosas drogas lipofílicas e seus metabólitos. Em geral, todas estas moléculas são excretadas na bile sob a forma conjugada a glutatona, glucuronato ou sulfato. Outras modalidades de conjugação à glicose, xilose ou aminoácidos (glicina ou taurina) também são descritas. Para escapar da reabsorção pelo intestino delgado, tais conjugados devem ser resistentes à hidrólise entérica, sendo providencial, portanto, a inexistência de enzimas digestivas que hidrolisem tais conjugados.

O balanço orgânico para o ferro e o cobre é mantido graças à excreção biliar; ambos os cátions são secretados na bile por uma bomba canalicular estimulada pelo ATP. Aliás, outros metais podem usar esta modalidade de excreção. Na doença de Wilson ocorre um acúmulo progressivo de cobre no organismo, por alteração no mecanismo de eliminação de cobre pela bile. É a doença autossômica recessiva, que se não tratada adequadamente evolui inexoravelmente para o óbito, seja por insuficiência hepática, hemólise intravascular ou comprometimento neurológico.

A deficiência de ácidos biliares no intestino delgado também se dá na perda de continuidade da circulação êntero-hepática, tal como ocorre por desvio biliar externo (p. ex., em paciente com dreno hepático após cirurgia) ou em caso de má-absorção (p. ex., após ressecção do íleo distal). Ao contrário dos pacientes com obstrução biliar, os com má-absorção não retêm os constituintes biliares. A deficiência de ácidos biliares no intestino delgado compromete a digestão das gorduras, pois os produtos da lipólise não podem ser solubilizados. Embora a porção distal do delgado sirva de reserva anatômica para a absorção de nutrientes, pode não bastar para completar a absorção lipídica, sobrevivendo a esteatorreia. Vitaminas lipossolúveis também não são absorvidas, pois também requerem a solubilização micelar. No adulto sedentário, a deficiência na absorção de gorduras não importa clinicamente, pois as demandas calóricas são facilmente supridas por outras fontes de energia, mas, nas crianças em fase escolar, pode comprometer o crescimento.

A vesícula biliar é um saco muscular de paredes delgadas, com uns 10 cm de comprimento, que se projeta na borda inferior do fígado. Quando o órgão está vazio, a mucosa da vesícula biliar apresenta pregas, à semelhança do estômago. Em virtude do tônus relativamente alto do esfíncter de Oddi, o órgão se expande no intervalo das refeições, acomodando até 60 mL de bile. A vesícula biliar também concentra a bile ao absorver Na^+ , Cl^- , HCO_3^- e H_2O . Desta forma, os sais biliares da bile vesicular são concentrados em até 20 vezes. O transporte ativo de Na^+ , pela mucosa luminal para o sangue, constitui o mecanismo primário para a concentração biliar. A absorção de Cl^- e HCO_3^- garante a eletroneutralidade e a H_2O .

Minutos após o início de uma refeição, em especial naquelas ricas em gorduras, o músculo da vesícula biliar se contrai, gerando pressão que força a bile para o duodeno. Essa resposta inicial é mediada pelos nervos vagos, porém o principal estímulo para sua contração é a CCK, secretado em resposta à presença de quimo gorduroso e ácido no intestino. Além de estimular a secreção de enzimas pancreáticas, a CCK induz por via não adrenérgica e não colinérgica o relaxamento do esfíncter de Oddi, permitindo a entrada de bile e de suco pancreático no duodeno. A atividade vagal parassimpática tem contribuição relativamente pequena na estimulação

da contração da vesícula biliar. Já o esvaziamento da vesícula biliar é suprimido por atividade simpática. Em condições normais, a vesícula biliar se esvazia, de modo completo, cerca de 1h após uma refeição rica em gordura. Isso mantém no duodeno o nível de ácidos biliares acima da concentração micelar crítica.

Nos períodos interdigestivos, o esfíncter de Oddi está fechado, e a bile flui para a vesícula biliar. Dois mecanismos básicos agem simultaneamente, provocando o esvaziamento da vesícula biliar. Inicialmente, a CCK é secretada na corrente sanguínea por ácidos graxos, produtos da digestão proteica, acidez e cálcio do duodeno. Ao atingir a circulação, a CCK estimula a contração da vesícula ao mesmo tempo em que relaxa um pouco o esfíncter de Oddi. Posteriormente, os alimentos no duodeno desencadeiam as contrações peristálticas que enviam sinais inibitórios pelo sistema nervoso entérico, relaxando o esfíncter de Oddi. A combinação simultânea de contração vesicular com abertura do esfíncter faz com que a bile contida na vesícula biliar seja lançada no intestino delgado.

21.15 METABOLISMO DA BILIRRUBINA

A maior parte (70 a 80%) da bilirrubina origina-se da degradação do grupo heme das hemácias senescentes pelas células do sistema fagocítico mononuclear do baço e medula óssea. Outra parte, em torno de 20 a 30%, origina-se do heme das hemoproteínas hepáticas (citocromo P450 e catalase), e extra-hepáticas (mioglobinas), e menos de 1% procede da destruição de hemácias prematuras na medula óssea ou na circulação (eritropoiese ineficaz).

Ao nível do sistema fagocítico mononuclear, o grupo heme da hemoglobina sob a ação da hemo-oxigenase origina a biliverdina, liberando ferro, monóxido de carbono e globina. A seguir, sob a ação da biliverdina redutase, a biliverdina é convertida em bilirrubina não conjugada, lipossolúvel, apolar, que é transportada por meio da ligação à albumina até o fígado, onde ocorre a captação pelas membranas dos hepatócitos. Após a captação, ocorre transporte dentro do hepatócito até o retículo endoplasmático, onde a bilirrubina não conjugada, sob a ação da enzima UDP-glicuroniltransferase, origina a bilirrubina conjugada que é excretada na bile. Esta última etapa, a excreção, é a limitante da velocidade de toda a reação.

O fígado normal conjuga 250 mg de bilirrubina ao dia; contudo, o órgão tem capacidade de conjugar até três vezes esta quantidade. Por esta razão, quando ocorre hemólise, o nível de bilirrubina indireta raramente excede a 5 mg/dl, exceto quando existe lesão hepática ou obstrução biliar associada.

Os pigmentos biliares são produtos de excreção do heme. Embora constituam só 0,2% da composição biliar total conferem à bile sua cor amarelo-esverdeada.

deada. Como não há circulação êntero-hepática para a bilirrubina, a secreção de bilirrubina na bile é proporcional à degradação do heme.

Podemos, então, resumir o metabolismo da bilirrubina em distintas etapas: 1^a – **PRODUÇÃO** (em torno de 4 mg/kg de peso por dia no adulto), a maior parte ocorrendo fora do fígado; 2^a – **TRANSPORTE** da bilirrubina não conjugada no plasma ligada à albumina, **captação** pelas membranas dos hepatócitos e transporte intracelular através das ligandinas Z e Y; 3^a – **CONJUGAÇÃO** com a enzima UDP-glucoroniltransferase; 4^a – **EXCREÇÃO** da bilirrubina conjugada pelo polo biliar, etapa limitante de toda a reação. Na fase de excreção, pelo menos dois sistemas de transporte ATP dependente, MRP2 (multidroga resistente associada à proteína 2) e cMOAT (canalicular multi-específico orgânico ânion transportado), são importantes e várias drogas podem induzir colestase, agindo sobre estes sistemas.

A bilirrubina conjugada é excretada pelo polo biliar do hepatócito, segue os canalículos biliares e ductulos biliares, ducto interlobular, ducto septal hepático e finalmente colédoco e vesícula, sendo eliminada juntamente com a bile. No intestino grosso o diglicuronídeo de bilirrubina é hidrolisado por bactérias, formando urobilinogênio, substância incolor e altamente hidrossolúvel, bem como estercobilina e urobilina, responsáveis pela típica cor marrom das fezes. Cerca de 20 a 25% do urobilinogênio são reabsorvidos (circulação êntero-hepática), cai na corrente sanguínea, sendo filtrados pelos rins e o restante eliminado nas fezes. No intestino, parte do urobilinogênio é oxidado formando urobilinas (estercobilinogênio), dando coloração às fezes.

O urobilinogênio está ausente ou bastante reduzido das icterícias causadas por obstrução mecânica ao nível do colédoco, uma vez que a bilirrubina conjugada não chega ao intestino.

Quando ocorre hemólise, apesar do predomínio de bilirrubina indireta, sucede um aumento na formação de bilirrubina direta, aumentando assim o aporte de urobilinogênio na urina decorrente da circulação êntero-hepática.

O acúmulo no corpo da bilirrubina ocasiona a icterícia, que se evidencia pela pigmentação amarela da esclera dos olhos, da pele e tecidos profundos. Nas icterícias obstrutivas (cálculo, fibrose, ou lesão tumoral obstruindo o colédoco, neoplasia de cabeça de pâncreas, ou tumor da papila de Vater) ou nas doenças colestáticas, ocorrem acolia fecal (ausência de estercobilina) e colúria.

Colestase refere-se à diminuição ou interrupção do fluxo de bile para o duodeno, podendo ser funcional ou mecânico-obstrutiva, e dependendo da topografia em que ocorre a disfunção ou obstrução, a colestase é definida como intra-hepática (colangiólos, ductos interlobulares, ductos septais de 1^a e 2^a geração) e colestase extra-hepática (grandes ductos, colédoco, vesícula, papila, pâncreas).

Nas icterícias colestáticas, a bilirrubina direta refluí dentro do hepatócito, cai na corrente sanguínea, é filtrada pelos rins, causando alteração na cor da urina, tornando-a mais escura, “cor de coca-cola”, podendo manchar as roupas. As fezes podem estar mais claras (hipocolia) ou, quando há obstrução mecânica total ao fluxo biliar em qualquer nível, pode ocorrer acolia fecal, fezes com aspecto em “massa de vidraceiro”, esbranquiçadas, uma vez que a bilirrubina direta não chega ao intestino. A esteatorreia e a deficiência de vitaminas lipossolúveis, especialmente a vitamina K, ocorrem nos casos mais acentuados.

Como a bilirrubina conjugada é excretada na urina, níveis acima de 30 mg/dl são raros na ausência de insuficiência renal. A bilirrubina conjugada pode formar uma ligação mais estável com a albumina, a chamada δ -bilirrubina, que tem uma meia-vida semelhante à da albumina, em torno de 21 dias. Isso justifica uma eliminação bimodal da bilirrubina nos quadros colestáticos prolongados, com queda inicial, rápida, dos níveis de bilirrubinas (direta e indireta) após a resolução da doença responsável pela icterícia, e uma redução mais lenta em decorrência da meia vida do complexo albumina δ -bilirrubina.

A concentração normal de bilirrubina no plasma é constituída quase na sua totalidade por bilirrubina não conjugada ou bilirrubina indireta (0,8 mg/dl) e em menor proporção de bilirrubina conjugada ou bilirrubina direta (0,2 mg/dl).

21.16 CLASSIFICAÇÃO DA ICTERÍCIA

De acordo com o tipo de bilirrubina predominante, podemos classificar a icterícia em três grandes grupos (Tabela):

- 1 – icterícia com predomínio da bilirrubina não conjugada;
- 2 – icterícia de origem hepatocelular; e
- 3 – icterícia por obstrução mecânica dos ductos biliares.

Tabela – Classificação e Principais Causas de Icterícia

1. Icterícia com predomínio de bilirrubina não conjugada
a. Produção excessiva de bilirrubina
Hemólise - anemia falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna, esferocitose, eliptocitose, deficiência de G6PD, anemia hemolítica.
Hiperesplenismo. Absorção de hematomas, embolia pulmonar, transfusão sanguínea. Hemólise por trauma (prótese cardíaca mecânica)
Eritropoiese ineficaz – anemia megaloblástica, anemia ferropriva, intoxicação por chumbo, talassemia, porfiria
b. Diminuição da captação hepatocelular
Síndrome de Gilbert. Uso de rifampicina, sulfas e probecide
Insuficiência cardíaca congestiva
c. Diminuição ou ausência na conjugação
Síndrome de Gilbert. Síndrome de Crigler-Najjar I e II
Icterícia fisiológica do recém-nascido, icterícia do leite materno
Síndrome de Lucey-Driscoll. Uso de cloranfenicol e pregnanediol
2. Icterícia com predomínio de bilirrubina conjugada
a. Colestase intra-hepática
Hepatopatias agudas e crônicas. Doenças infecciosas, sepse
Doenças infiltrativas hepáticas. Choque – hipofluxo, hipóxia
Alimentação parenteral. Colestase benigna da gestação
Colestase no pós-operatório. Colestase intra-hepática recorrente benigna
Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor
b. Colestase extra-hepática
Processos benignos da árvore biliar - coledocolitíase, estenose cicatricial, colangite, síndrome de Mirizzi, Discinesia da papila, Pancreatites agudas e crônicas, Colangite esclerosante primária, Colangiopatia na SIDA
Áscaris na via biliar, Má-formação da árvore biliar (Caroli, cistos do colédoco, ou atresia), Processos malignos: vesícula, vias biliares, pâncreas, papila e duodeno.

21.17 INTEGRAÇÃO FISIOPATOLÓGICA

Identificação: A.J.P., 45 anos, casado, bancário, natural e procedente de Fortaleza-CE.

Q.P: Aumento do volume abdominal e confusão há dois meses.

HDA: Há dois meses vem apresentando sonolência, esquecimento, alteração sono-vigília, tremores de extremidades e mudança no hálito, tendo observado aumento progressivo do volume abdominal, edema de membros inferiores

e icterícia. Há um mês, apresentou vômito com sangue vivo (hematêmese) em grande quantidade, hipotensão e choque, sendo encaminhado à emergência, onde após controle hemodinâmico (soro fisiológico e reposição de seis concentrados de hemácias), realizou esofagogastroduodenoscopia que evidenciou varizes de esôfago de grosso calibre, com ruptura. Realizada ligadura elástica das varizes. Na ocasião PA: 80 x 60 mm Hg, FC: 130 bpm, icterícia ++/4, hipocorado +++/4, sonolência, hálito hepático, *flapping*, ginecomastia bilateral, aranhas vasculares, abdome em batráquio, presença de hérnia umbilical, macicez móvel (ascite), circulação colateral na parede abdominal, baço palpável (2 cm abaixo do RCE), fígado palpável (3 cm abaixo RCD), com bordas rombas, consistência aumentada e superfície irregular.

Extremidades: edema de membros inferiores ++/4, baqueteamento digital e eritema palmar.

Antecedentes pessoais e familiares – nega hepatite, transfusão sanguínea anterior, nega cirurgia. Tio faleceu aos 50 anos de cirrose alcoólica. Pai diabético, mãe hipertensa.

Hábitos: fuma 1 maço/dia, bebe desde os 12 anos, inicialmente 12 unidades de álcool semana, nos últimos 15 anos passou quatro a seis unidades ao dia, aumentando no fim de semana.

Realizou os seguintes exames: Proteínas totais: 8 g/dl, albumina: 3 g/dl, globulina: 5 g/dl, INR: 2,5, bilirrubina total: 6 mg/dl, bilirrubina direta: 4 mg/dl, AST:80 UI (nl < 40), ALT: 60 UI (nl <40), gamaGT: 240 UI (nl < 60). Creatinina 2 mg/dl (nl < 1,2); Leucócitos: 4.000/mm³, Plaquetas: 90.000/mm³ (nl >150.000), Htc: 28%, Hb: 7g%. Glicemia: 130mg/dl

Recebeu alta em uso de espironolactona 100 mg (diurético), dieta 2 g de sal, redução de proteína animal, propranolol 40 mg de 12/12 h (para reduzir pressão no sistema portal).

Com base neste caso, podemos fazer algumas correlações com o conteúdo do capítulo:

1. Trata-se de hepatopatia crônica, evoluindo para cirrose de etiologia alcoólica.
2. Uma unidade de álcool é igual a 10 a 12 g de álcool, e corresponde a 350 ml de cerveja, 90 ml de vinho tinto, 50 ml de destilado. A OMS estabelece que o consumo diário (> 1 unidade) para mulher e mais de duas unidades para o homem como bebedor moderado. Bebedor pesado é aquele que consome > 5 unidades/dia para homem e mais de 4 unidades para mulher.
3. Alteração importante na função de síntese hepática: albumina: 3 g/dl (nl >3,5), e INR alterado (nl < 1,20). Na excreção, bilirrubina elevada (>1,2, predomínio de bilirrubina direta), e pouca alteração de necrose (AST e ALT), gamaGT elevada em decorrência do álcool, sinais de hiperesplenismo (plaquetas baixas, leucopenia e anemia).

4. Várias complicações da doença alcoólica no fígado: cirrose descompensada com hipertensão portal (varizes de esôfago, ascite, edema de membros inferiores, circulação colateral), encefalopatia hepática, alteração na função renal (síndrome hepatorenal), icterícia e alteração na glicemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GOODMAN, Z. D. Drug hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.* 6: 381-397, 2002.
- JAESCHKE, H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 26(Suppl. 1): 173-179, 2011.
- KUNTZ, E.; KUNTZ, H. D. *Hepatology – textbook and atlas.* 3 ed. Springer, 2008.
- LIMA, J. M. C.; PINHEIRO, S. R. Doença hepática induzida pelo álcool. In: LIMA, J. M. C.; SANTOS, A. A.; COSTA, J. I. F *Gastroenterologia e Hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento.* Ceará: Edições Universidade Federal do Ceará, 2010.
- MILLER, A. M.; Horiguchi, N.; JEONG, W-IL., RADAeva, S.; GAO, B. Molecular Mechanisms of Alcoholic Liver Disease: Innate Immunity and Cytokines. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35: 787-793, 2011.
- MPABANZIA, L.; DAMINKA, O. S. W. M.; VAN DE POLLA, M. C. G.; SOETERSA, P. B.; JALANC, R.; DEJONGA, C. H. C. To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited. *Eur. J. Gastroenter. Hepatol.* 23: 449-454, 2011.
- SANTOS, A. A.; GRAÇA, J. R. V. Bases celulares da fisiopatologia gastrointestinal. In: LIMA, J. M. C.; SANTOS, A. A.; COSTA, J. I. F. *Gastroenterologia e Hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento.* Ceará: Edições UFC, 2010.
- SZABO, G.; MANDREKAR, P.; PETRASEK, J.; CATALANO, D. The Unfolding Web of Innate Immune Dysregulation in Alcoholic Liver Injury. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35: 782-786, 2011.
- TSO, P. The physiology of the liver. In: RHOADES, R. A.; BELL, D. R. (eds.). *Medical physiology, principles for clinical medicine.* 3 ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

