

Fisiologia Hepática

Hepatic Physiology

Maria Isabel Schinoni

Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA; Salvador, BA, Brasil. E-mail: misabelschinoni@terra.com.br

O fígado é a maior víscera do corpo humano. É responsável pela síntese e metabolismo de várias substâncias. O fígado participa não só de funções digestivas, através da síntese e secreção de sais biliares, como também é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios; no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios. Palavras-chave: sais biliares, função hepática, síntese hepática.

The liver is the biggest gland of the human body. It is responsible for many substances metabolism. It participates not only of digestive functions, by synthesis and secretion of biliary salt, but also is essential at carbohydrates, proteins and lipides regulation and metabolism; substances stock and degradations; and hormones excretion.

Key words: biliary salts, hepatic function and hepatic synthesis.

Fisiologia Hepática

O fígado é a maior víscera do corpo humano, desempenhando grande número de funções vitais à saúde do organismo. A compreensão da fisiologia hepática é fundamental para a análise dos processos patológicos que acometem o órgão.

A secreção de bile é a principal função digestiva do fígado, além disso, o fígado é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios. Outras funções incluem a transformação e excreção de drogas, a homeostasia e o auxílio à resposta imune. Nessa apresentação, abordaremos as principais funções do fígado no controle e na regulação da homeostasia.

Metabolização de Bilirrubinas

O metabolismo da bilirrubina pode ser subdividido em captação, armazenamento, conjugação e secreção hepática, nas quais se encontram envolvidos *carries* específicos ou enzimas cujas atividades podem ser alteradas causando processos patológicos⁽⁵⁾.

A bilirrubina não conjugada (BNC) é produzida pelo catabolismo do heme da hemoglobina e de outras hemoproteínas, como o citocromo P-450. Dos 64,6 ± 10,2 nmol/kg de bilirrubinas produzidos diariamente, 75 a 80% resultam da hemoglobina liberada durante a eliminação dos glóbulos vermelhos “envelhecidos” no sistema retículo-histiocitário, especialmente no baço, de onde é posteriormente transportado para o fígado pela circulação esplênica⁽¹⁾.

A solubilização da BNC no plasma e linfa é conseguida através da formação de fortes ligações com a albumina e na bile por estabelecimento de interações fracas com os sais biliares, micelas mistas e vesículas lipídicas. Por isso, a excreção renal da BNC é limitada, devido à ligação com a albumina, razão pela qual é eliminada, sobretudo pelo fígado⁽⁵⁾.

Nos hepatócitos, a BNC é convertida em formas conjugadas, através de ligações principalmente ao ácido glucurônico, podendo originar monoglucuronídeos e diglucuronídeos de bilirrubina⁽³⁾. Transportada através dos canalículos, a BNC (mas não a bilirrubina conjugada) aparenta ser reabsorvida na árvore biliar. Portanto, para que haja uma excreção da bilirrubina pela bile é indispensável a sua biotransformação em conjugadas. Assim, a BNC constitui mais de 96% da bilirrubina total

do plasma, mas encontra-se em menos de 3% na bile normal⁽⁵⁾.

A conjugação de compostos fracamente polares e pouco solúveis em água pelo hepatócito constitui um dos processos de biotransformação crucial para a sua detoxicação e posterior secreção para a bile⁽²⁾. A eliminação dessas substâncias pelas fezes e urina é igualmente possível graças a processos semelhantes existentes nos enterócitos e no epitélio do túbulo renal⁽¹⁾. A conjugação da bilirrubina com os resíduos glicosídicos faz-se pela ação da bilirrubina-UDP-glucuronosil-transferase, e embora majoritária no fígado, também ocorre nas células dos túbulos renais e enterócitos⁽⁶⁾.

A secreção biliar é mediada por mecanismos de transporte ativo e é um processo com grande capacidade de concentração^(21,22). O transporte contra um gradiente químico desfavorável (concentração) requer um processo ativo, cuja energia é fornecida principalmente pela hidrólise de ATP. Alterações nas funções destes transportadores resultam em patologias, como a doença de Wilson, síndrome colestática familiar benigna, síndrome Dubin-Johnson e fibrose cística.

Entre as várias causas de icterícia clínica e/ou colestase situam-se resultantes de alterações das funções dos *carries*, proteínas de transferência e enzimas envolvidas no transporte da bilirrubina e da bile, decorrente de deficiência genética, neonatal ou adquirida⁽⁵⁾.

Quando a produção de bilirrubina é elevada e se atinge o máximo da capacidade de ligação do pigmento pela albumina, a bilirrubina em excesso sai da circulação e dirige-se para uma grande variedade de tecidos, entre os quais os localizados no fígado, rins, pulmões, coração, glândulas supra-renais e cérebro. Concentrações elevadas de bilirrubina depositam-se na pele e escleróticas, fazendo com que a determinação da bilirrubina sérica não reflita a concentração do composto acumulado⁽⁵⁾.

Recentemente, além de se ter verificado que existe acumulação intracelular de BNC em células mononucleares⁽¹¹⁾, observou-se que a bilirrubina inibia não só a atividade *killer* natural, mas também a resposta proliferativa e a atividade citolítica dos linfócitos, fatos

que podem estar implicados na diminuição da resposta imunológica e a suscetibilidade à infecção manifestada por doentes com icterícia e recém-nascidos hiperbilirrubinêmicos^(12,13). Esta atividade citotóxica encontra-se diretamente relacionada com a concentração de bilirrubina e com o valor da razão molar de bilirrubina/albumina⁽²⁰⁾.

Regulação do Metabolismo dos Carboidratos, Lipídios e Proteínas

O fígado e o músculo esquelético constituem os principais locais de estoque de glicogênio. Quando a glicemia está elevada, o fígado sintetiza glicogênio. Quando a glicemia cai, o fígado utiliza o glicogênio armazenado para sintetizar glicose (glicogenólise), atuando para manter os níveis glicêmicos relativamente constante. O fígado também é o órgão mais importante para a gliconeogênese (produção de glicose pela conversão de aminoácidos, lipídios ou carboidratos simples). Todos esses processos são regulados por diversos hormônios⁽¹⁷⁾.

Os hepatócitos também sintetizam e secretam lipoproteínas de densidade muito baixa que são convertidas em outras lipoproteínas séricas (lipoproteínas de densidades baixa, intermediária e alta). Essas moléculas são a principal fonte de colesterol e carboidratos para diversos tecidos do corpo. Os hepatócitos são os principais locais de origem e excreção de colesterol, uma vez que o colesterol presente na bile é a sua única rota de excreção. O fígado é o responsável pela formação de corpos cetônicos pela transformação de acetil-coenzima A em acetoacetato, β -hidroxibutírico e acetona, em determinadas situações fisiológicas e patológicas (como na cetoacidose diabética)⁽¹⁷⁾.

Durante o catabolismo protéico, aminoácidos são desaminados formando amônia. A amônia é um composto tóxico, mesmo em níveis alcançados pelo metabolismo, sendo necessária a sua conversão em uréia, realizada, principalmente, no fígado. O fígado sintetiza os aminoácidos não-essenciais e determinadas proteínas. Com exceção das γ -globulinas, o fígado produz as proteínas plasmáticas. Dentre estas proteínas, destaca-

se por sua importância clínica a albumina, cuja dosagem sérica reflete a capacidade funcional hepática. Entretanto, outros fatores também influenciam os valores da albumina sérica, como exercícios físicos, tabagismo e hábitos alimentares vegetarianos⁽¹⁰⁾.

Armazenamento de Substâncias

O fígado é o segundo local mais importante de armazenamento de ferro, estoca também diversas vitaminas, principalmente as vitaminas A, D e B₁₂ com o objetivo de proteger o corpo da ingestão insuficiente dessas vitaminas. O armazenamento excessivo de substâncias é, geralmente maléfico ao fígado, originando patologias como a hemocromatose e a doença de Wilson (por acúmulo de ferro e cobre corporais, cujo principal local de depósito é o fígado)^(7,17).

Degradação e Excreção de Hormônios

Hipogonadismo e feminilização são comumente encontrados em pacientes cirróticos devido ao aumento da atividade estrogênica⁽⁹⁾. Tais alterações são decorrentes, em parte, da queda na metabolização de esteróides pelo fígado. Os hormônios esteróides são conjugados no fígado a fim de se tornarem mais polares (hidrossolúveis), para que sejam excretados pela urina ou pela bile. Entretanto, outros fatores elevam os níveis de estrógenos séricos nos cirróticos, como a diminuição da produção hepática de globulinas carreadoras de hormônios sexuais⁽²⁴⁾. Assim, o fígado normal, além de metabolizar e, por vezes, excretar os hormônios esteróides, ele ainda é responsável pela regulação do transporte e biodisponibilização aos tecidos desses hormônios.

O fígado desempenha relevante função no metabolismo dos hormônios tireoidianos, os quais, por sua vez, são também fundamentais para o funcionamento desse órgão e o metabolismo das bilirrubinas⁽¹⁴⁾.

Transformação e Excreção de Drogas

Medicamentos e toxinas são frequentemente convertidos a formas inativas por reações que ocorrem

nos hepatócitos. Enquanto alguns medicamentos são inativados pela ação hepática, outros são ativados ou convertidos a produtos tóxicos pela transformação hepática⁽¹⁷⁾. Drogas são geralmente metabolizadas no fígado, especificamente nos retículos endoplasmáticos lisos dos hepatócitos, em duas fases: I e II. Para a maioria das drogas, a reação da fase I é uma oxidação catalizada por citocromo P-450, citocromo b5 e NADPH citocromo c redutase. As reações importantes da fase II são a conjugação com glutatión e glucuronidação⁽²⁵⁾. Através dessas transformações, as drogas tornam-se mais solúveis e são excretadas pelos rins ou são eliminadas diretamente pela bile.

Hemostasia

Grande parte dos fatores pró-coagulantes e dos inibidores da coagulação é produzida nos hepatócitos⁽¹⁵⁾. Alguns destes, entretanto, necessitam de substratos para serem produzidos, caso dos fatores II, VII, IX, X, e proteínas C e S, originados na presença da vitamina K que atua como co-fator nas reações enzimáticas⁽¹⁸⁾. Apresentamos os fatores da coagulação produzidos no fígado na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores da hemostasia produzidos no fígado.

I (Fibrinogênio)	II (Protrombina)
V (Lábil)	VII (Pró-convertina)
VIII (Anti-hemofílico A)	IX (Anti-hemofílico B)
X	XI
XII	XIII (Estabilizador da fibrina)
Pré-caliceína	Cininogênio de alto peso molecular
Proteína C	Proteína S
Anti-trombina III	Plasminogênio
Alfa-2-antiplasmina	Alfa-2-macroglobulina

A vitamina K atua como co-fator da enzima gamaglutamilcarboxilase, que age diretamente no ácido glutâmico, constituinte desse fator de coagulação. O resultado final é que esses fatores que dependem da

vitamina K terão em sua porção aminoterminal de 10 a 12 resíduos de ácido glutâmico que, por ação da vitamina K, se transformam em ácido gamacarboxiglutâmico. Devido a isto, essa região com maior carga elétrica negativa passa a ter capacidade de se ligar a superfícies fosfolipídicas na presença de íons de Ca^{++} , ficando a porção carboxiterminal disponível para atuação através da proteólise limitada⁽⁸⁾.

O fígado também produz moléculas fibrinolíticas e diversas citocinas que influenciam nos processos de homeostase. Assim, as funções de produção dos fatores de coagulação e fibrinolíticos e de depuração da maioria destas moléculas definem o fígado como principal órgão regulador da hemostasia.

Resposta Imune

O fígado é um importante componente do sistema imune, embora não seja classificado como um órgão de função primariamente imunológica. Componentes da resposta imune inata e adaptativa estão presentes ou são sintetizados no fígado. Os hepatócitos também sintetizam componentes do complemento e proteínas reagentes de fase aguda⁽¹⁹⁾.

Além das funções de síntese, o fígado também tem uma grande população de células residentes com importantes funções imunológicas. As células de Kupffer e macrófagos tissulares altamente móveis representam 80-90% do total de células do sistema nuclear fagocítico⁽¹⁶⁾. A principal função das células de Kupffer é remover, por fagocitose, corpos estranhos, materiais particulados, como também a captação e a detoxicação de endotoxina⁽²³⁾. Outras células do sistema imune encontradas nos sinusóides hepáticos são as células NK que demonstram citotoxicidade espontânea contra células tumorais e hepatócitos infectados por vírus^(4,19,26).

O fígado, por ser um órgão altamente vascularizado, é altamente povoado por diversas células imunes durante processos infecciosos e inflamatórios sistêmicos. Tais células podem lesar o órgão no contexto da resposta imune, mesmo não sendo ele o alvo da agressão inicial. Dessa forma, o fígado constitui

um importante sítio de regulação do sistema imune o que, de certa forma o torna mais suscetível e vulnerável à resposta imune, como em processos sépticos, por exemplo.

Avaliação da Função Hepática

Tradicionalmente avalia-se a função hepática através das dosagens séricas de albumina, tempo de protrombina e, por vezes, de bilirrubinas. Diversas conclusões podem ser obtidas através de análises laboratoriais. Entretanto, mesmo na presença de graves lesões hepáticas, a função hepática, em especial as dosagens séricas dos marcadores de função hepática, pode mostrar-se inalterada⁽³⁾ (os critérios de agressão hepática são apresentados na Tabela 2). Dessa forma, a avaliação da função e lesão hepáticas não deve incluir apenas essas dosagens e deve ser sempre correlacionada com a clínica do paciente.

Tabela 2. Critérios de agressão hepática.

Aumento superior a duas vezes o valor de referência da ALT ou da bilirrubina conjugada séricas, ou

Aumento combinado da AST, fosfatase alcalina, e bilirrubina total, desde que o resultado de pelo menos uma das dosagens seja superior a duas vezes o valor de referência

Referências Bibliográficas

1. Berk PD, Moyer C. Bilirubin metabolism and the hereditary hiperbilirrubinemias. *Semin Liver Dis* 1994; 14:321-394.
2. Blanckert N, Fevery J. Physiology and pathophysiology of bilirubin metabolism. In "Hepatology. A textbook of liver disease". Zakim D, Boyer TD, Philadelphia: WB Saunders 1990; 1:254-302.
3. Borges DR. Testes hepáticos e testes de função hepática. In "Gastroenterologia e Hepatologia: diagnóstico e tratamento". Mincis M, 2ª. Edição. São Paulo: Lemos-editorial; 1998. p:565-585.
4. Bouwens L, Wisse E. Pit cells in liver. *Liver* 1992; 12:3-9.

5. Brites D, Tiribelli C. Metabolismo das bilirrubinas. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves, Savvier: São Paulo; 2001. p 69-92.
6. Burchell B. Molecular biology of the uridine diphosphate glucuronosyl transferases. In "Hepatic transport and bile secretion: physiology and pathophysiology. Tavoloni N, Berk PD, New York: Raven Press; 1993. p. 489-499.
7. Cançado E, Barbosa E, Dias M. Doença de Wilson. In "Doenças do Fígado e Vias Biliares". Gayotto e Alves, Savvier, 2a. edição. São Paulo: Savvier; 2001. 32:377-391.
8. Chamone DAF, D'Amico EA, Villaça PR. Fígado e hemostasia. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves. 1ª. Edição. São Paulo: Savvier; 2001. p :59-68.
9. Dang YJ, Du JC, Lee SD, et al. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepato-Gastroenterol* 1931; 38:531-534.
10. De Feo P, Lucidi P. Liver protein synthesis in physiology and in disease states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:47-50.
11. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Intracellular accumulation of unconjugated bilirubin and inhibits phytohemagglutinin-induced proliferation and interleukin-2 production of human lymphocytes. *Dig Dis Sci* 1996; 1:1468-1474.
12. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Unconjugated bilirubin inhibits in vitro major Histocompatibility complex-unrestricted cytotoxicity of human lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1316:29-34.
13. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Unconjugated bilirubin inhibits in vitro cytotoxic T-lymphocyte activity of human lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* 1996 1317:65-70.
14. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:344-350.
15. Ichinose A, Davie EW. The blood coagulation factors: their cDNAs, genes, and expression. In " Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman E, JB Lippincott, Philadelphia. 1994. p19-54.
16. Kuiper J, Brouwer A, Knook DL, et al. Kupffer and sinusoidal endothelial cells. In " Liver: Biology and Pathobiology". Aries IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Achachter DA, Shafritz DA. 4ª. Edição. New York: Raven Press; 1994. p 791-818.
17. Kutchi HC. The gastrointestinal secretion. In " Physiology". Berne RM, Levy MN. 4ª. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p 617-647.
18. Mann KG, Gaffney D, Bovill EG. Molecular biology, biochemistry, and lifespan of plasma coagulation factors. In " Hematology". Butler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ. 5a. edição. New York: Mc Garw-Hill; 1995. 1206-1226.
19. Martins EBG. Fígado e o sistema imunológico. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves. 1a. edição. São Paulo: Savvier; 2001. p. 93-101.
20. Meisel P, Jahr H. Influence of albumin-bound bilirubin on the antibody-dependent cellular cytotoxicity of human cells in vitro. *Biol Neonate* 1991; 60:308-13.
21. Mueller M, Jansen PLM. Molecular aspects of hepatobiliary transport. *Am J Physiol* 1997; 272:G1285-1303.
22. Oude ELF, Erferink RPJ, Meijer DKF, Kuipers F, et al. Hepatobiliary secretion of organic compounds: molecular mechanisms of membrane transport. *Biochim Biophys Acta* 1995; 421:215-268.
23. Soares EC. Fígado e hormônios. In "Doenças do fígado e vias biliares". Gayotto e Alves. 1ª. Edição. São Paulo: Savvier; 2001. p 53-57.
24. Toth CA, Thomas P. Liver endocytosis and Kupffer cells. *Hepatology* 1992; 16:255-266.
25. van Bezooijen CF. Influence of age-related changes in rodent liver morphology and physiology on drug metabolism - a review. *Mech Ageing Dev* 1984; 5:1-22.
26. Vanderkerken K, Bouwens L, De NW, et al. Origin and differentiation of hepatic natural killer cells (pit cells). *Hepatology* 1993; 18:919-925.