

FÍGADO

An anatomical illustration of the human torso, showing the internal organs. The liver is prominently displayed in the upper right quadrant of the abdomen. The lungs are visible in the thoracic cavity, and the intestines are shown in the lower abdominal region. The entire illustration is rendered in a golden-yellow color scheme, matching the background.

curso • Fisiología Gastrointestinal

INTRODUÇÃO

O fígado se destaca pelo seu tamanho. Pesando cerca de 1,2kg a 1,5kg, é a maior víscera sólida do corpo humano. É um órgão vital, versátil e responsável pela metabolização de várias substâncias, como glicose, aminoácidos e ácidos graxos. Ele 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. Nesse sentido, sua participação nas vias bioquímicas de hormônios e medicamentos, da hemostasia e do sistema imunológico é fundamental para manter a homeostase do corpo.

METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

Existem diversos mecanismos que regulam a influência metabólica hepática, como a regulação neural e a modulação hormonal da tireoide, do pâncreas e da glândula adrenal. Seja no jejum ou nos períodos pós-prandiais, o fígado regula o fluxo de nutrientes, as necessidades metabólicas e o armazenamento de nutrientes.

FONTE DE ENERGIA VITAL

A glicemia é a quantidade de glicose presente no nosso plasma e é determinada a partir da transformação de hidratos de carbono em glicose. Dependendo do nível de glicose ingerida, ela pode ser armazenada através de alguns precursores: piruvato, lactato e produtos do metabolismo não oxidativo (gerados no exercício intenso ou jejum).



A gliconeogênese, como indica o próprio nome, é o processo de conversão desses precursores em glicose e ocorre principalmente no fígado, apesar de ocorrer em menor extensão também nos rins e intestino, pela enzima glicose-6-fosfatase. Algumas pessoas se confundem ao pensar que a gliconeogênese também ocorre no tecido muscular, mas devido à falta dessa enzima isso não é possível. O que ocorre no músculo é a glicogenólise.

O fígado, portanto, por possuir a enzima glicose-6-fosfatase (responsável por transformar glicose-6-fosfato em glicose) possui função fundamental para a homeostase do corpo: o fornecimento de glicose. Essa enzima participa de forma direta do metabolismo intermediário dos carboidratos, podendo fornecer a glicose na corrente sanguínea ou, caso não seja necessário, armazenar na forma de glicogênio.

Sabendo o papel do fígado no metabolismo intermediário e na geração de energia, fica mais fácil compreender as consequências de um fígado cirrótico:

HIPERGLICEMIA: devido a menor absorção muscular de glicose pelo menor armazenamento de glicogênio no fígado e musculatura esquelética.

HIPERINSULINEMIA: aumento dos níveis séricos de insulina, como consequência a hiperglicemia, uma vez que teremos o comprometimento no uso não oxidativo da glicose. Menos glicogênio armazenado e menos glicose captada pela célula muscular, gera um quadro cada vez mais grave de resistência insulínica.

LIPÍDEOS E GLICOPROTEÍNAS

As gorduras ingeridas na alimentação são emulsificadas pela bile no intestino delgado. Os lipídeos mais abundantes da nossa alimentação são os triacilgliceróis e as lipases são as enzimas responsáveis por transformá-los em ácidos graxos no intestino. Como resultado dessa degradação teremos



glicerol, mono-acilglicerol e di-aciltriglicerol, que servirão como a mais eficiente fonte de armazenamento de energia do nosso corpo.

Para gerar energia, os ácidos graxos e acilgliceróis precisam ser transformados em quilomícrons. Para isso, uma enzima chamada ApoC-II presente na mucosa intestinal é fundamental. Ela vai incorporar essas moléculas com o colesterol e com apipoproteínas, formando os quilomícrons, que serão transportados através do sistema linfático e corrente sanguínea.

O colesterol pode ser obtido de forma exógena ou endógena, ou seja, pode ser captado através da alimentação ou pode ser sintetizado pelo nosso corpo, principalmente no fígado, intestino, córtex adrenal, ovários, testículos e placenta. O colesterol, ao contrário do que se pensa, é importantíssimo para o nosso corpo, por funcionar como precursor dos ácidos biliares, hormônios esteroides, vitamina D etc.

A mitocôndria é a principal organela responsável por degradar o ácido graxo, formando acil-CoA, que sofrerá β -oxidação dando origem a Acetil-CoA. Entretanto, a degradação dos lipídios também pode ser realizada em outras organelas, como nos peroxissomas e no retículo endoplasmático. A Acetil-CoA entra no ciclo de Krebs gerando energia (CO₂, NADH e FADH₂).

É possível perceber a influência do fígado na geração de energia pelo metabolismo de gordura quando nos deparamos com algumas patologias. A esteato-hepatite não-alcoólica, por exemplo, altera as aminotransferases e leva ao acúmulo de triglicerídeos, que normaliza com a cura ou regressão da hepatopatia. Já a esteato-hepatite alcoólica leva ao aumento da quantidade de NADH gerado, levando ao acúmulo de triglicerídeos pela maior síntese de ácidos graxos e menor β -oxidação lipídica. A hepatopatia crônica diminui a síntese de lipoproteínas, alterando o valor de lipoproteínas séricas, que se manifestará com uma menor taxa de clareamento hepático ou regurgitação de conteúdo biliar no sangue.



SÍNTESE PROTEICA

Quando pensamos na relação fígado x proteína a primeira palavra que deve vir à mente é “albumina”. O fígado é o único órgão que sintetiza essa proteína, que é fundamental para manutenção da pressão osmótica. Ela é a proteína mais abundante no nosso corpo sendo responsável por transportar hormônios, drogas e bilirrubina indireta.

Meia vida da albumina é longa e, por isso, em quadro agudos, não se nota alteração importante. Já em condições crônicas, quando atinge um valor inferior a 3,5g/dL, mostra que suas reservas estão abaladas e, devido à alteração osmótica, pode levar a edema, ascite, diminuição da massa muscular etc.

Além da albumina, diversas outras proteínas são produzidas no fígado, como fibrinogênio, protrombina e outros fatores de coagulação. Nesse caso, é importante saber que a meia vida dessas proteínas é curta, e por isso, vão ser afetadas não somente nas hepatopatias crônicas, mas também nas agudas.

As proteínas de fase aguda (Proteína-C-Reativa, haptoglobina, ferritina etc.), que se alteram quando ocorre algum processo inflamatório no nosso corpo, também são produzidas por esse órgão.

Algumas doenças estão relacionadas a um defeito na síntese de proteínas transportadoras pelo fígado, como a Hemocromatose Hereditária. Nesse caso, teremos o aumento da transferrina e da ferritina, proteínas que se ligam ao ferro para levá-los para a medula, baço, fígado e músculos, mantendo o bom funcionamento do organismo. Já na doença de Wilson, teremos um nível baixo de uma proteína chamada ceruloplasmina, que também é produzida pelo fígado. Ela é responsável pelo transporte do cobre e o acúmulo desse mineral pode levar a fibrose e cirrose.



Com isso, concluímos que existem diversas ferramentas fisiopatológicas que podem ser usadas ao nosso favor para fazer o monitoramento da função hepática. Como exemplo temos a taxa de albumina, TAP (tempo de atividade da protrombina), INR (Razão de Normalidade Internacional), PCR etc. O diagnóstico da Doença de Wilson, por exemplo, se baseia na presença baixos níveis de ceruloplasmina, alta excreção urinária de cobre e, às vezes, biópsia hepática.

AMÔNIA

Não entraremos em detalhes aqui, mas é importante pontuar a importância do fígado no ciclo da ureia e na metabolização da amônia. Ele é o principal responsável pela incorporação da amônia na forma de glutamina ou ureia, para permitir a sua metabolização e excreção.

Quando o fígado não está dando conta e a concentração da amônia está alta (pelo excesso de catabolismo das proteínas e ácidos nucleicos), o corpo utiliza outros mecanismos para tentar metabolizar essa substância. Boa parte dela será metabolizada pela musculatura esquelética (que não possui enzimas que participam do ciclo da ureia) formando então a glutamina. Em pacientes cirróticos, que possuem massa muscular reduzida, esse mecanismo de captação de amônia também fica sobrecarregado, gerando o acúmulo de glutamina. Pelo seu alto poder osmótico, o excesso de glutamina pode causar edema. Isso como ocorre, por exemplo, nos astrócitos do cérebro, podendo levar a um quadro chamado encefalopatia hepática.



DROGAS

Assim como no caso da amônia, o objetivo aqui é transformar tudo em metabólitos mais polares e que possam ser eliminados pela urina ou bile. E para explicar como isso ocorre, dividiremos em 2 fases:

FASE 1: OXIDAÇÃO, REDUÇÃO E HIDRÓLISE → Os produtos originários desta reação são em geral mais reativos e tóxicos do que a droga original. As enzimas responsáveis por catalisar essa biotransformação serão as do citocromo P450, sendo a principal delas a CYP3A4.

FASE 2: CONJUGAÇÃO E ACETILAÇÃO → O objetivo aqui é tornar o composto mais hidrofílico. A fase II não será necessária a todas as drogas, entretanto todas as drogas que passarem pela fase II já passaram obrigatoriamente pela fase I. Caso o produto seja um composto inativo e já polarizado, ele pode ser excretado diretamente na bile ou urina sem precisar passar pela conjugação e acetilação.

Nessa fase, diversas enzimas serão recrutadas: acetiltransferase, que insere um grupamento acetil na droga; sulfotransferases, metiltransferases, arilsulfotransferases, que também inserem seus grupamentos correspondentes; glutathione S-transferase, que conjuga glutathione, insere glicina, cisteína ou ácido glutâmico. Quando a droga compete ou inibe alguma dessas enzimas, contribui para menor capacidade de metabolização dela mesma. Além disso, outros fatores (genética, faixa etária, estado nutricional, patologias, tabagismo, etilismo) podem contribuir para uma maior dificuldade na metabolização de drogas.

VITAMINAS

O fígado possui a capacidade de armazenar e sintetizar diversas substâncias. Ele é responsável, por exemplo, pela captação, armazenamento e manutenção



dos níveis plasmáticos de vitamina A. Quando em excesso, essa vitamina pode causar dano hepático, hipertensão porta e cirrose e, por isso, a suplementação deve ser monitorizada e suspensa a ingesta durante um a cada três meses de uso para evitar hipervitaminose A.

Outras vitaminas também dependem da ação do fígado, como a vitamina D que é armazenada principalmente no fígado. A forma ativa da vitamina D precisa ser metabolizada no fígado e nos rins para sua forma ativa sendo chamada calcitriol.

FERRO

O ferro é armazenado e depositado na forma de ferritina e transportado pela transferrina. O fígado participa da síntese não somente da ferritina e transferrina, mas também da hemopexina, que apesar de menos conhecida do que as anteriores, possui um papel relevante no transporte intracelular do ferro.

O excesso de ferro livre pode ser tóxico devido a produção de radicais livres e peroxidação lipídica. A nível celular, pode causar, dentre outros problemas, vasodilatação direta e alteração da permeabilidade capilar, necrose de mucosas e inibição de enzimas no ciclo de Krebs, causando problemas energéticos. A intoxicação pode ser perigosa, pois não existe nenhum mecanismo fisiológico para eliminar o excesso de ferro do organismo. A ferritina diminui a toxicidade do ferro livre, sendo sintetizada pelo retículo endoplasmático liso dos hepatócitos.

