



FÍGADO E VESÍCULA BILIAR

curso • **Fisiologia Gastrointestinal**

INTRODUÇÃO

O fígado tem diversas funções no corpo humano incluindo participação fundamental no processo digestivo. Este se dá através da síntese e secreção de sais biliares, além da regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios. Nesse e-book nosso foco será o papel da bile.

VESÍCULA BILIAR

A vesícula biliar é órgão anexo do sistema digestivo com aproximadamente 10 cm de comprimento, que se projeta na borda inferior do fígado. É formada por um saco muscular de paredes delgadas e mucosas pregueadas (quando vazia no período digestivo), que quando distendida no intervalo entre as refeições, acomoda até 60 mililitros de bile.

Uma das principais funções da vesícula biliar é concentrar a bile produzida constantemente pelo fígado. A mucosa da vesícula absorve Na^+ , Cl^- , HCO_3^- e H_2O . O principal mecanismo é o transporte ativo de Na^+ , da mucosa luminal para o sangue.

Anatomicamente, a vesícula tem coloração verde escura (por conta do seu conteúdo). Dela sai o ducto cístico, que vai de encontro ao ducto hepático comum para formar o ducto colédoco. O ducto colédoco, por sua vez, se encontra com o ducto pancreático (que transporta os sucos digestivos secretados pelo pâncreas exócrino) um pouco antes da ampola de Vater. Depois disso, esse ducto vai desembocar no lado medial da segunda porção do duodeno, na chamada papila duodenal principal. A vascularização é pela artéria cística que normalmente é um ramo direto da artéria hepática direita.



ESFINCTER DE ODDI

A bile produzida pelos hepatócitos é transportada através dos ductos biliares que vai desembocar no intestino delgado. Existe um orifício responsável por controlar e regular a saída da bile que irá auxiliar no processo de digestão. O Esfíncter de Oddi, presente na papila maior duodenal, impede a bile e o suco pancreático de entrar no duodeno quando não são necessários. Quando o Esfíncter de Oddi está fechado, cria uma pressão que desvia a bile para a vesícula biliar, onde ela será armazenada. Quando o alimento semidigerido do estômago passa para o intestino há estímulo à produção pelas células I de uma substância chamada colecistocinina. Esta tem a função de relaxar o esfíncter de Oddi e contrair a vesícula biliar fazendo com que a bile passe da vesícula para o intestino permitindo a digestão dos lipídeos. A colecistocinina também retarda o esvaziamento gástrico permitindo o tempo necessário para a digestão dos lipídios com auxílio da bile.

A combinação simultânea da contração da vesícula com abertura do esfíncter de Oddi faz com que a bile seja lançada no intestino delgado. Quanto maior o tempo de jejum, mais concentrada será essa bile, que quando acumulada na vesícula tem a tendência de perder água progressivamente, podendo levar a formação de cálculos biliares.

BILE

A bile é necessária para a digestão e absorção de gordura. Além da função digestiva também é responsável por eliminar resíduos insolúveis e lipofílicos. Desta forma também funciona com via de excreção, uma vez que participa da eliminação do colesterol, da bilirrubina, dos metais pesados, e de muitos íons orgânicos.



O fígado produz por dia cerca de 1 litro de bile, que atua como um detergente, emulsificando gordura e homogeneizando a sua dispersão. A bile é formada por colesterol, sais biliares, fosfolipídeos, bilirrubina e proteínas. Uma de suas principais características é que ela é anfipática, ou seja, tem uma face lipofílica, que possui atração por gordura, e uma face hidrofílica, que tem atração pela água. Isso quer dizer que quando em um ambiente aquoso, como no intestino, vão se formar micelas com a parte lipofílica mais interiorizada e protegida pela parte hidrofílica mais externa.

CLASSIFICAÇÕES DA BILE

Depois de ser sintetizada, a bile sai dos hepatócitos pelos canálculos em contracorrente ao fluxo sanguíneo. Ela vai do terminal pericentral pela rede canalicular em direção ao terminal periportal. Existe um canal, chamado canal de Hering, que funciona para interligar toda a rede canalicular de um lóbulo para o outro, permitindo o escoamento no ducto biliar. De acordo a fisiologia desse fluxo, a bile recebe diferentes denominações:

Bile Hepática: aquele fluido coletado do ducto hepático comum, com pH neutro ou levemente básico. Nele já temos sais biliares, colesterol, muco e fosfolipídeos. Quando esse fluido passa pelos ductos biliares recebe volume aquoso rico em bicarbonato e, devido a isso, conseguimos alcançar a marca de 1 litro diário de bile produzida pelo fígado.

Bile Vesicular: chamamos de bile vesicular quando a mucosa absorve a água e esse material torna-se mais concentrado. A bile vesicular e hepática se misturam no ducto colédoco.

Bile Duodenal: é uma mistura de secreções biliopancreáticas.



VIAS BILIARES

A via biliar tem como objetivo auxiliar no processo de excreção de íons e moléculas menos polares e de alto peso molecular. Quando a eliminação dessas moléculas não consegue ser feita por outras vias, como a urinária, a bile se torna a opção mais viável. O colesterol, por exemplo, é uma molécula insolúvel na água, e fica contido na bile em vesículas lipídicas. Quando começa o processo de emulsificação com esses sais biliares, vão ser formadas micelas mistas. Essas micelas contêm, por sua vez, ácidos biliares, fosfolipídeos e colesterol.

Nos hepatócitos, a partir do colesterol, a enzima colesterol-7 α -hidroxilase vai formar os ácidos biliares primários – ácido cólico e ácido chenodeoxicólico. Esse ácido biliar vai para o intestino e as bactérias vão agir desconjugando a bile, em um processo chamado de dehidroxilação, formando os ácidos biliares secundários – Deoxicholato, Litolcolato. Esses ácidos vão ganhar a circulação enterohepática e voltam novamente para o fígado, onde serão conjugados pelos aminoácidos taurina e glicina, formando os sais biliares propriamente ditos. Veja com mais detalhes a seguir.

Quando alcançam o duodeno, os ácidos biliares serão reabsorvidos no íleo e retornam ao fígado pela veia portal do sistema porta. Essa circulação enterohepática garante que os ácidos biliares não sejam eliminados, mas sim reciclados. Como dito anteriormente a bile ficará armazenado na vesícula biliar durante o jejum e será secretado no intestino delgado durante as refeições. É claro que a reabsorção intestinal não será completa, sendo parte eliminada nas fezes, o que é absolutamente compensado pela síntese de novos ácidos biliares pelos hepatócitos pericentrais a partir do colesterol.

A albumina, que é produzida pelo fígado, também participa desse processo, uma vez que se conjuga aos ácidos biliares para facilitar a sua absorção do intestino para a circulação portal. Os ácidos biliares que não se conjugam a albumina podem alcançar outra via de excreção: a via urinária. Entretanto, receberão filtração glomerular e, por isso, a perda urinária não é expressiva.



O ácido biliar tem um valor de pK (constante de ionização) de aproximadamente 7. Quando ele se insere em um ambiente aquoso, como o duodeno, de pH entre 3 e 5 ele vai estar principalmente em sua forma não ionizada, que é insolúvel em água e, portanto, não vai atuar de forma eficiente. Por isso, logo após a biossíntese do ácido biliar, ainda no hepatócito, serão realizadas duas modificações moleculares para formar os sais biliares hidrossolúveis: o acoplamento do radical carboxila ao radical amino da glicina ou da taurina e a ligação com o Na⁺.

A maioria dos ácidos biliares conjugados excretados no duodeno é absorvida intacta. Entretanto uma pequena porcentagem poderá sofrer diferentes transformações:

- 1) Transformação em ácidos biliares secundários:** Uma pequena parcela desses ácidos primários (quando presentes na bile e eliminados no duodeno) serão transformados em ácidos biliares secundários - desoxicólico (DCA) e litocólico (LCA), por meio de um processo chamado desidroxilação bacteriana.
- 2) Desconjugação no intestino distal:** nesse caso, o ácido biliar acaba dando um passo atrás em todos esses processos bioquímicos e fisiológicos. Deverá, portanto, retornar ao fígado, onde será reconjugado e secretado na bile. Tal circulação êntero-hepática é parte normal do metabolismo.
- 3) Desconjugação completa no intestino grosso:** uma pequena fração dos ácidos biliares que não foram absorvidos alcançarão o intestino grosso, onde a desconjugação será completada através da desidroxilação bacteriana. Como resultado, serão formados os ácidos biliares secundários, que serão em parte absorvidos no cólon.

Os ácidos biliares conjugados, que é a forma que chamamos após vencidas todas essas etapas, são mais solúveis sob pH ácido e resistentes à precipitação por íons Ca⁺⁺. De forma prática, a conjugação cria uma barreira química que



torna os ácidos biliares impermeáveis às membranas celulares. Assim sendo, só serão absorvidos no trato biliar ou no intestino delgado pela ação de uma molécula carreadora na membrana celular no intestino.

Quando esse ácido é convertido para sal biliar, o pK é menor (entre 1 e 4) e vai estar principalmente na sua forma ionizada, solúvel em água, tornando-se muito mais eficiente para as funções a que se propõe.

Em resumo, os 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. Dessa forma, só são absorvidos no trato biliar ou no intestino delgado pela ação de molécula carreadora específica.

PROCESSO DE PRODUÇÃO DA BILE

Ao contrário do que se pensa, a elaboração da bile não está em harmonia perfeita com a produção dos ácidos biliares. Existem mecanismos de produção de bile dependentes da produção de ácidos, mas também existem outros mecanismos em que essa produção ocorre de forma independente.

FRAÇÃO ÁCIDO-BILIAR DEPENDENTE: a velocidade de retorno dos ácidos biliares para o fígado regula a secreção ativa de sais biliares nos canalículos

SECREÇÃO BILIAR ÁCIDO-BILIAR INDEPENDENTE: ocorre movimento ativo e passivo de íons nos canalículos e células ductais. De forma resumida, teremos a soma dos seguintes acontecimentos:

1. Transporte ativo de sódio para os canalículos
2. Transporte passivo de íons cloreto e água pelas células ductais
3. Secreção ativa de íons bicarbonato para a bile
4. Movimento passivo de sódio e de água



BILIRRUBINA

Mesmo correspondendo a apenas 0,2% da composição biliar total, a bilirrubina é a responsável pela cor esverdeada dessa secreção. Didaticamente, o metabolismo da bilirrubina pode ser dividido nas seguintes etapas: captação, armazenamento, conjugação e secreção hepática.

Cerca de 80% da bilirrubina origina-se da degradação do grupo heme da hemoglobina, através da enzima hemo-oxigenase, que liberará ferro, monóxido de carbono, globina e dará origem a biliverdina. Essa biliverdina será convertida em um tipo de bilirrubina lipossolúvel e apolar, chamada de bilirrubina indireta (ou não conjugada). Sua concentração é maior no sangue e pode estar alterada quando existe alguma condição hematológica, como a anemia hemolítica. Ela será ligada à albumina para ser transportada até o fígado, onde ocorre a fase da captação. Essa fase ocorre na membrana plasmática do hepatócito.

Depois disso, no retículo endoplasmático, uma enzima chamada UDP-glicuroniltransferase, origina a bilirrubina direta (ou conjugada) que é excretada na bile. A bilirrubina conjugada recebe esse nome por haver a união (conjugação) da bilirrubina com o ácido glicurônico, que é um açúcar presente no fígado. A bilirrubina direta sofre ação da bile no intestino, sendo eliminada na forma de urobilinogênio. Por isso, seus valores estarão alterados em caso de lesão hepática ou obstrução biliar. Parte da bile é eliminada nas fezes como estercobilina dando a cor marrom característica, e parte é eliminada na urina dando a cor amarela típica.

A última etapa, que é a excreção, é a limitante da velocidade de toda a reação, ou seja, quanto maior a excreção, maior também a produção. O fígado sem alterações patológicas consegue conjugar cerca de 750mg de bilirrubina ao dia. Entretanto, ele não atua em sua capacidade máxima, sendo a média de conversão de apenas 250mg por dia. Por esta razão, quando ocorre hemólise e, portanto, maior fluxo de degradação da hemoglobina, o nível de bilirrubina



indireta (não conjugada) raramente excede a 5 mg/dl. Esse número só é ultrapassado em caso de lesão hepática ou biliar.

INTERAÇÃO BÁSICO-CLÍNICA (#VISTASEUJALEKO)

FORMAÇÃO DE CÁLCULOS

Quando o colesterol está em excesso e a bile não consegue dar conta de emulsificá-lo em micelas, ele pode se cristalizar e formar cálculos e se depositar na vesícula biliar e nos ductos hepáticos.

Esses cálculos podem se depositar na vesícula ou nos ductos biliares. O ducto colédoco, por exemplo, permite a excreção da bile por ser o canal terminal das vias biliares. Ele é formado entre o canal cístico vindo da vesícula biliar, e o ducto hepático comum, vindo das vias biliares intra-hepáticas. Caso seja obstruído (por depósito desses cálculos), a bile não pode chegar ao duodeno, causando distensão por elevação da pressão no interior da vesícula biliar. Nesse caso temos a chamada icterícia obstrutiva, que será acompanhada por cólica biliar.

ICTERÍCIA

A icterícia é sinal clínico comum a várias condições patológicas, podendo inclusive ser a única manifestação clínica de hepatopatias e também de outras doenças não hepáticas. Dentre as principais causas do seu aparecimento, destacam-se as doenças crônicas ou agudas do parênquima hepático, anemia hemolítica, obstruções do trato biliar extra-hepático (cálculos, tumores ou, até mesmo, variação anatômica) e colestase intra-hepática.

De forma resumida, a icterícia ocorre pela impregnação do pigmento biliar e torna-se evidente quando a concentração plasmática se encontra acima de 2,5 a 3,0 mg/dL. Nesse caso, percebemos a pele, mucosas e plasma amarelados.



Compreender os passos da formação e excreção da bilirrubina é fundamental para a compreensão das manifestações clínicas que ocorrem na icterícia. Então vamos reforçar esse conceito:

É importante saber que a bilirrubina é gerada a partir do metabolismo e degradação do grupo “heme” das hemoglobinas e possui capacidade de ligação com a albumina. Esse complexo será captado pelos hepatócitos e conjugado com ácido glicurônico para se tornar hidrossolúvel, por meio da ação da enzima uridina difosfato glucuronil transferase. A partir daí, será transferida para canalículos biliares na forma de bilirrubina conjugada (direta) e excretada na árvore biliar intra-hepática.

A bilirrubina direta é excretada pela bile no duodeno. No intestino, bactérias metabolizam a bilirrubina para formar um pigmento chamado urobilinogênio. Parte desse pigmento é eliminada nas fezes e parte é reabsorvido, extraído pelos hepatócitos, processado e excretado na bile novamente.

ETIOLOGIA DAS ICTERICIAS

A icterícia torna-se evidente quando o equilíbrio entre a produção e a excreção é perturbado por um ou mais dos seguintes mecanismos:

- 1) Produção excessiva de bile:** anemias hemolíticas, hemorragias internas (reabsorção sanguínea) e síndromes de eritropoese ineficaz. Leva hiperbilirrubinemia não conjugada.
- 2) Captação reduzida pelo hepatócito:** uso de drogas com interferência nos sistemas de transportes na membrana (rifampicina, por exemplo, usada no tratamento RIPE para tuberculose) e na síndrome de Gilbert. Leva hiperbilirrubinemia não conjugada.



- 3) **Conjugação prejudicada:** icterícias fisiológicas do recém-nascido e na doença hepacelular difusa. Leva hiperbilirrubinemia nao conjugada.
- 4) **Excreção hepatocelular reduzida:** Síndrome de Dubin-Johnson (deficiência de transportadores na membrana canalicular). Leva hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada.
- 5) **Fluxo biliar prejudicado:** colestase. Leva hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada.

Quando ocorre a colestase, ou seja, interrupção do fluxo de bile para o duodeno, devemos analisar se ela é de causa intra-hepática (colangióloos, ductos interlobulares, ductos septais) ou colestase extra-hepática (grandes ductos, colédoco, vesícula, papila, pâncreas).

Nas icterícias colestáticas (por diminuição ou interrupção do fluxo de bile para o duodeno) a bilirrubina direta reflui dentro do hepatócito, cai na corrente sanguínea, é filtrada pelos rins, causando alteração na cor da urina. Quando há obstrução mecânica total ao fluxo biliar (em qualquer nível), teremos um quadro conhecido como hipocolia ou, até mesmo, acolia fecal, ou seja, as fezes estarão mais claras ou, até mesmo, esbranquiçadas, uma vez que a bilirrubina direta não chega ao intestino.

