METABOLISMO DAS BILIRRUBINAS – DANO HEPÁTICO

Autora: ***Thais Mitie Sato***

Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

Professor Titular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas.

(UNESP), São José do Rio Preto, SP.

Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP.

Palavras chaves: Bilirrubina; Bilirrubina conjugada; Bilirrubina não conjugada; Icterícia; Fígado.

RESUMO:

Icterícia é a coloração amarelada da pele e mucosas, decorrente do acumulo de bilirrubinas no soro e tecidos quando ultrapassa 2,5 mg% no sangue.

Após 120 dias, as hemáceas são fagocitadas pelo Sistema Reticulo Endotelial (baço, fígado e medula óssea) e a fração heme da hemoglobina serve de fonte para a formação da bilirrubina, que é conjugada no fígado para depois ser eliminada na bile. Assim, cerca de 80% da bilirrubina formada no organismo deriva da hemoglobina de hemáceas. O restante (20%) são produtos da degradação de hemoproteínas não hemoglobínicas como catalase e citocromos.

O metabolismo hepático da bilirrubina envolve três etapas: captação, conjugação e excreção, onde este é a etapa limitante e mais susceptível de falha em doenças hepáticas.

INTRODUCÃO:

O fígado possui um lugar de relevo no cenário bioquímico corporal. Suas funções são múltiplas e atingem elevadíssimo grau de complexidade. Em decorrência de sua enorme importância fisiológica possui considerável reserva tissular a ponto de manter suas funções inalteradas com apenas 15% de suas estruturas, e também uma surpreendente capacidade de regeneração, mesmo quando atingido por grave e extenso comprometimento patológico. Os hepatócitos são a sede da maioria das atividades metabólicas desempenhadas pelo órgão, dentre as quais se destacam: formação e excreção de bile, regulação da homeostasia dos carboidratos, síntese dos lipídeos e secreção das lipoproteínas plasmáticas; controle do metabolismo do colesterol; formação de ureia, albumina sérica, fatores de coagulação e detoxificacao de medicamentos e outras substancias estranhas ao organismo. As células de Kupffer, participantes do revestimento dos vasos sinusoidais, interagem os sistemas reticuloendotelial e atuam como macrófagos tissulares; suas principais funções incluem fagocitose de partículas estranhas, remoção de toxinas e outras substâncias nocivas e modulação da resposta imune.

METABOLISMO DAS BILIRRUBINAS:

A bilirrubina, principal componente dos pigmentos biliares, é o produto do catabolismo da hemoglobina e outras hemoproteínas, após a destruição normal ou patológica das hemáceas.

Quando os eritrócitos chegam ao fim dos seus 120 dias e se tornam muito frágeis para permanecerem na circulação sanguínea, suas membranas se rompem e a hemoglobina liberada é fagocitada por macrófagos teciduais ou sistema reticulo endotelial (S.R.E.) em todo organismo.

A hemoglobina é inicialmente desdobrada em globina e heme, e o anel heme é aberto, produzindo ferro livre, que é transportado pela transferrina e uma cadeia linear de quatro núcleos pirrólicos, que constitui o substrato a partir do qual será formada, a bilirrubina (heme).

A primeira substancia formada é a biliverdina, que é rapidamente reduzida à bilirrubina livre, que é liberada gradualmente no plasma pelos macrófagos.

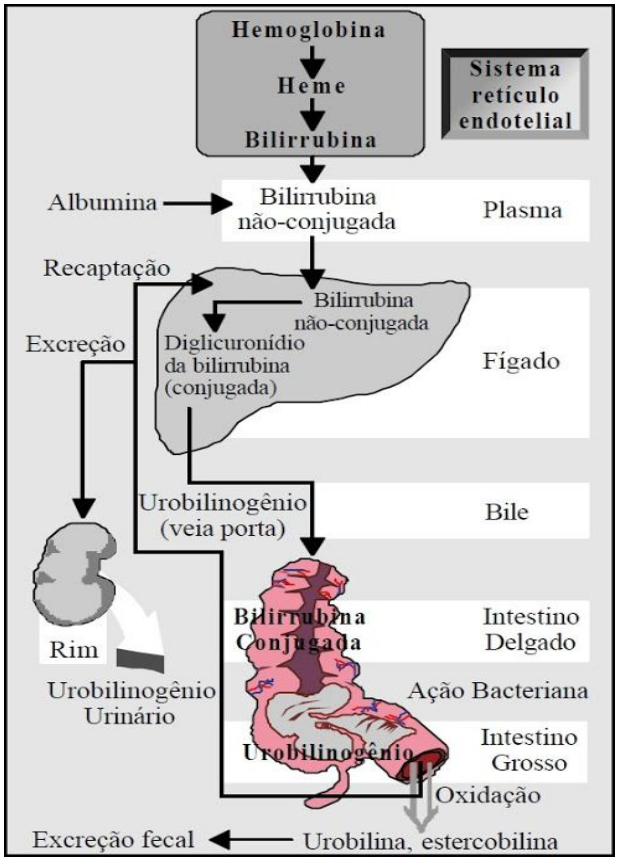
A bilirrubina livre combina-se imediatamente com a albumina plasmática e, nesta combinação, é transportada para o sangue e líquidos intersticiais. Mesmo quando ligado à proteína plasmática, esta bilirrubina é ainda denominada bilirrubina livre.

Dentro de poucas horas, a bilirrubina livre é absorvida através da membrana celular hepática e ao passar para o interior das células hepáticas, é liberada da albumina plasmática e, pouco depois, cerca de 80%, são conjugados com ácido glicurônico para formar glicuronídeo de bilirrubina, enquanto cerca de 10% são conjugados com sulfato, formando sulfato de bilirrubina, e os 10% restantes, são conjugados com numerosas outras substancias e desta forma são excretadas dos hepatócitos por um processo de transporte ativo nos canalículos, biliares e em seguida, no intestino. Se no intestino a bilirrubina voltar a ficar livre, sofre uma redução por enzimas da flora bacteriana, tornando-se estercobilinogênio. Este é oxidado pelo oxigênio atmosférico, convertendo-se a estercobilina, que da cor às fezes, por ser muito solúvel em água, uma parte do estercobilinogênio é reabsorvido e eliminado na urina.

Van den Bergh, em 1916, empregou a reação descrita por Ehrlich (bilirrubina + diazo - reagente = cor púrpura) para determinar a bilirrubina plasmática, tendo observado dois tipos de diazorreação: reação direta, em solução aquosa, que corresponde à bilirrubina conjugada ao acido glicurônico; e a indireta, após acréscimo de álcool, corresponde à bilirrubina não conjugada, insolúvel em água.

Malloy e Evelyn, em 1937, propuseram o uso de metanol a 50% para dosagem de bilirrubina com o calorímetro fotoelétrico. Atualmente a maioria dos laboratórios adota esse método.

Somente a forma conjugada de bilirrubina, que é solúvel em água, é eliminada pelo fígado e rins. Como consequência tem varias ocorrências fisiopatológicas de considerável importância clínica: na insuficiência de glicuroniltransferase ocorre hiperbilirrubinemia porque a bilirrubina indireta não se transforma em direta; icterícia por hiper-hemólise não há eliminação urinária de bilirrubina (urina clara) porque nesses casos, o pigmento retido no sangue é de tipo indireto; nas icterícias causadas por lesão hepatocelular ou hepatocanalicular, bem como na obstrução biliar externa, esta presente a eliminação urinaria de bilirrubina (urina escura), já que o pigmento retido é do tipo direto.



ICTERÍCIAS:

O termo icterícia refere-se à coloração amarelada dos tecidos, incluindo a amarelidão da pele e dos tecidos profundos. Em geral, a icterícea é causada por grandes quantidades de bilirrubina nos líquidos extracelulares, na forma de bilirrubina livre ou conjugada. A concentração plasmática de bilirrubina, que se encontra quase que totalmente na forma livre, é em media 0,5 mg/dL de plasma. Em certas condições anormais, esta concentração pode aumentar e atingir 40,0 mg/dL, e grande parte pode ser transformada na forma conjugada. Em geral, a pele começa a mostrar-se ictérica quando a concentração aumenta para cerca de três vezes o valor normal, isto é, quando ultrapassa 1,5 mg/dL.

Há quatro tipos de icterícia: hemolítica, parenquimatosa, obstrutiva e neonatal.

- *Icterícia hemolítica*: neste tipo, a função excretora do fígado não é afetada, mas os eritrócitos sofrem hemólise rápida e as células hepáticas simplesmente não podem excretar a bilirrubina com a mesma velocidade em que é formada. Desta forma, a concentração plasmática de bilirrubina livre aumenta e atinge valores bem acima do normal. De forma semelhante, a velocidade de formação do urobilinogênio no intestino aumenta acentuadamente e grande parte é absorvida no sangue, e posteriormente, excretada na urina. As fezes e urina mostram-se escuras.
- *Icterícia obstrutiva:* é causada por obstrução dos ductos biliares (ocorre mais facilmente por cálculos biliares e câncer obstruindo o colédoco) ou por lesão das células hepáticas (hepatite). A velocidade de formação da bilirrubina é normal, porem a bilirrubina não pode passar do sangue para o intestino para ser convertida em urobilinogênio. Em geral, a bilirrubina livre continua penetrando nas células hepáticas e sofre conjugação de modo habitual. A seguir, esta bilirrubina conjugada retorna ao sangue, provavelmente devido à ruptura dos canalículos biliares congestionados, desaguando a bile diretamente na linfa que deixa o fígado. Por conseguinte, a maior parte da bilirrubina no plasma é mais do tipo conjugado do que tipo livre. As fezes apresentam-se brancas devido à falta de estercobilina e há presença de bilirrubina na urina.

- *Icterícia parenquimatosa:* resultam da lesão do hepatócito sejam por vírus, drogas, podendo ser toxicas ou autoimunes. Apresentam o aumento da bilirrubina direta e nas formas mais graves podem apresentar colúria e acolia fecal.
- *Icterícia neonatal:* a bilirrubina formada pelo feto pode cruzar a placenta para dentro da mãe e ser excretada para o fígado desta, mas, imediatamente após o nascimento, o único meio de livrar o recém-nascido da bilirrubina é através de seu próprio fígado, que, durante a primeira semana de vida funciona de modo deficiente e é incapaz de conjugar quantidades significativas de bilirrubina com ácido glicurônico para a excreção da bile. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina sobe de um valor normal de menos 1,0 mg/dL a uma media de 5,0 mg/dL durante os primeiros três dias de vida e, depois gradativamente volta ao normal à medida que o fígado se torna funcional. Esta condição é chamada de hiperbilirrubinemia fisiológica e esta relacionada a uma icterícia moderada da pele da criança e principalmente das escleras dos seus olhos. Quando há aumento de bilirrubina livre acima de 20,0 mg/dL passa haver risco de acúmulo desta nos núcleos da base (S.N.C.), levando a lesões irreversíveis ao recém-nascido. A este quadro dá-se o nome de kernicterus. Por esse motivo, muitas vezes, utiliza-se da exposição do RN à luz ultravioleta ou mesmo aplica-se injeção de albumina para que haja degradação da bilirrubina acumulada nos tecidos. A icterícia da prematuridade ocorre com muita frequência em bebês prematuros uma vez que eles levam muito mais tempo para conseguir excretar a bilirrubina eficazmente. Já a icterícia do leite materno ocorre em 1% a 2% de bebês alimentados ao peito, pode ocorrer icterícia causada por substancias que reduzem a excreção intestinal da bilirrubina. Começa geralmente ao redor dos 4 a 7 dias de vida e pode durar de 3 a 10 semanas. Em casos de incompatibilidade de grupo sanguíneo, Rh ou ABO, a icterícia muitas vezes começa já durante o primeiro dia de vida; incompatibilidade de Rh causa a forma mais severa, sendo prevenida com uma injeção de gamaglobulina anti-Rh à mãe nas primeiras horas após o parto, isso impede que ocorra a formação de anticorpos quem podem colocar em risco a vida dos próximos bebês, evitando assim a eritroblastose fetal.

PRINCIPAIS CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA:

- Indireta: Hemólise: defeito na membrana dos eritrócitos, defeito metabólico dos eritrócitos, hemoglobinopatias, doença autoimune, fragmentação eritrocitária. Icterícia pré-hepática.
  Hereditária: Síndrome de Gilbert, dentre outras.
  Redução no transporte: hipoxia, drogas.
  Metabólica: hipoglicemia, hipotireoidismo.
- Direta não colestática: Metabólico: Dubbin-Johnson (reduzida excreção biliar). Icterícia pós-hepática. Há o aumento da fosfatase alcalina.
- Colestases intra e extra-hepáticas: Hepatites, cirrose, drogas, álcool, linfoma, colangiocarcinoma, coledocolitíase, ascaridíase. Na intra-hepatica ocorre aumento da bilirrubina direta, da alanino aminotransferase e da aspartato aminotransferase.

HEPATOPATIAS E SINTOMAS PSIQUIATRICOS:

A hepatopatia grave compreende um grupo de doenças que atingem o fígado de forma primária ou secundaria, com evolução aguda ou crônica, ocasionando alteração estrutural extensa e deficiência funcional intensa, progressiva e grave, além de incapacidade para atividades laboratoriais e risco à vida.

A gravidade do comprometimento funcional é classificada, com finalidade prognóstica, em tabela universalmente aceita, conhecida como classificação de Child-Turcotte-Pugh, que consiste em avaliar os indicadores: albumina, bilirrubina, ascite, grau de encefalopatia e tempo de protrombina, sendo que a cada grau desses indicadores há uma pontuação, de 1 a 3, para finalmente classificar o comprometimento funcional. Albumina maior que 3,5g%, bilirrubina menor que 2,0mg%, ausência de ascite e grau encefalopatico e tempo de protrombina maior que 75% equivalem a um ponto, cada indicador. Já se a albumina apresentar de 3,0 a 3,5g%, bilirrubina de 2,0 a 3,0mg%, ascite discreta, grau de encefalopatia leve e tempo de protrombina de 50 a 74%, equivalem dois pontos cada indicador. Três pontos valem para albumina inferior a 3,5g%, bilirrubina superior a 3,0mg%, ascite tensa, grau de encefalipatia grave e tempo de protrombina inferior a 59%, para cada. Com a soma dos pontos, classifica-se como classe A, de 5 a 6 pontos; classe B, de 7 a 9 pontos e classe C, de 10 a 15 pontos.

As hepatopatias de classe A de Child-Pugh não são consideradas graves. Já as de classe B de Child-Pugh são consideradas graves quando houver presença de ascite ou encefalopatia de forma recidivante; este nível é um critério aceito para inclusão no cadastro de transplante hepático. Se o individuo estiver na classe C de Child-Pugh, será enquadrado como hepatopatia grave e tem mal prognóstico, possivelmente menor que um ano.

A presença de insuficiência hepática ou de extensa circulação colateral, onde o sangue passa por fora do fígado, como a que se desenvolve na cirrose hepática, a amônia se cumula no sangue em quantidades crescentes e impregna o cérebro. Quando o fígado doente se torna incapaz de eliminar a amônia, o acumulo dessa substancia no cérebro pode causar transtornos neurológicos e psíquicos, inclusive o estado de coma ou morte.

Cerca de 70% dos pacientes com cirrose hepática desenvolvem estado de confusão mental. As funções intelectuais, de personalidade e de consciência e as funções neuromusculares sofrem alterações e limitações.

A maioria das drogas psiquiátricas são metabolizadas e destruídas no fígado, assim, na vigência da cirrose hepática, entrarão na circulação em níveis muito mais elevados. Os benzodiazepínicos de longa duração apresentam-se em altos níveis plasmáticos na cirrose; os de curta duração são metabolizados normalmente. Antidepressivos tricíclicos causam sedação, confusão e efeitos anticolinérgicos. Os inibidores seletivos de recaptação da serotonina, inibidores do sistema P450 não são recomendados a cirróticos, pois aumentam o tempo metabolização das drogas que usam a mesma via enzimática.

A encefalopatia hepática, que também é conhecida como encefalopatia porto sistêmica, obedece as seguintes fases: o paciente apresenta alterações em testes psicométricos e evolui para o estagio um que compreende em desatenção, irritabilidade, alterações da personalidade, tremores periféricos e incoordenação motora. No estagio dois apresenta sonolência, redução da memória, alteração do comportamento, tremores, fala arrastada e ataxia, este leva ao terceiro estagio não qual apresenta confusão, desorientação, amnésia, sonolência, nistagmo, hiporreflexia e rigidez muscular. E no último estagio, o quarto, o quadro evolui para coma, midríase e postura descerebração, arreflexia.

A encefalopatia hepática é uma piora na função cerebral que ocorre quando o fígado não consegue mais remover as substancias toxicas no sangue.

EXAMES ADICIONAIS PARA AVALIAR DANO HEPATICO:

Dosam-se proteínas totais e frações, pois a albumina é a principal proteína produzida no fígado e atua como proteína de transporte e regula a pressão osmótica, ou seja, com o comprometimento hepático haverá a sua diminuição e consequentemente aumenta o liquido extravascular causando ascite; em recém-nascidos dosa-se a alfa fetoproteína ao invés da albumina, pois esta não é produzida em recém-nascidos e em adultos há a produção dos dois e em casos de tumor hepático ocorre a produção da alfa fetoproteína. A ausência ou diminuição da alfa 1-antitripsina pode causar dano pulmonar. Pesquisa de autoanticorpos como fator anti-núcleo (FAN) e anticorpo anti-mitocôndria são realizados em casos de suspeita de hepatite autoimune.

Em casos de alcoolismo, são dosada as enzimas transaminases e gama glutamil transferase, esta apresenta-se em nível elevado e a TGO aparece maior q a TGP.

A enzima fosfatase alcalina é produzida pelo fígado, ossos e placenta e liberada na corrente sanguínea após uma lesão hepática, biliar, assim como a desidrogenase láctica (DHL), q também é liberada após trauma hepático.

Ultrassom, cintilografia com radionuclídeos, tomografia computadorizada, ressonância magnética, angiografia hepática, são alguns exames de imagem muito utilizados para o diagnostico.

CONCLUSÃO:

Todas as enzimas bioquímicas que se desenvolvem nos organismos vivos são catalisadas por tipos especiais de proteínas que constituem as enzimas, que podem ser dosadas no soro ou plasma e as do tipo intracelular perdem rapidamente sua atividade, tão logo são liberadas no plasma.

Em casos de hepatopatias, é mais comum que se encontre no soro um perfil enzimático diferente do que é característico no tecido hepático. Isso ocorre devido ao fígado ser um órgão muito volumoso e a lesão raramente atingir todas as células ao mesmo tempo e com a mesma intensidade. Os agentes causais das hepatopatias produzem, frequentemente lesões de caráter progressivo e que atingem simultaneamente outros órgãos, o que também contribui para descaracterizar o perfil enzimático sérico da hepatopatias.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

1. Lorenzi TF, Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica. Guanabara Koogan, 2.006, 499-506.
2. Campbell, M. K.; Bioquimica 3º.ed.; Edição universitária.
3. Galante, F. e Araujo, M. V. F.; Fundamentos da Bioquimica, 2º. ed.; Editora Rideel.
4. Guyton, A. C. & Hall, J. E. Tratado de Fisiologia Medica, 12º. ed., 2002. Editora Elsevier.
5. Robbins & Cotran, Patologia: Bases Patologicas das Doenças, 8º. ed. Editora Elsevier.