

**Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto**
Serviço de Fisiologia



FISIOLOGIA HEPÁTICA
Texto de Apoio

Dr. Pedro Pimentel Nunes
Prof. Doutor Adelino Leite Moreira
Porto, Ano Lectivo 2006 / 2007

1. INTRODUÇÃO

O fígado é o **maior órgão do corpo humano** representando 2,5 a 4,5% da massa corporal total com um peso médio de 1500g. É um órgão muito complexo que realiza várias funções vitais, muitas das quais ainda não passíveis de ser substituídas pelas mais modernas tecnologias terapêuticas.

Está estrategicamente situado no sistema circulatório recebendo um **suprimento sanguíneo duplo**: cerca de 20% do seu fluxo é rico em O₂ e provém da artéria hepática, enquanto o restante 80% é rico em nutrientes e provém da veia porta. Esta particularidade permite ao fígado controlar as substâncias que são absorvidas em todo o intestino e determinar quais delas vão entrar, e como vão entrar, na circulação sistémica.

Os **hepatócitos** são as células mais importantes do fígado constituindo cerca de 2/3 da sua massa. Entre os cordões de hepatócitos estão os **sinusóides vasculares** revestidos por **células endoteliais fenestradas** e descontínuas que demarcam o **espaço de Disse**, para dentro do qual se projectam abundantes microvilosidades da membrana basolateral do hepatócito que está assim em contacto directo com o sangue arterial e venoso portal. A membrana apical dos hepatócitos, com diferentes canais e transportadores em relação à membrana basolateral, vai ser a responsável pela formação dos **canalículos biliares** através da formação de sulcos entre hepatócitos adjacentes. Estes canalículos biliares que se fundem para formarem ductos biliares (ou canais de Hering) e depois a nível das zonas portais ductos biliares, já revestidos por células epiteliais ou **colangiócitos**, permitem a excreção de bile.

Para além dos hepatócitos, das células endoteliais fenestradas e dos componentes biliares, existem outros tipos de células no espaço de Disse, nomeadamente as **células de Kupffer** (maior acúmulo de macrófagos em todo o corpo, responsáveis pela fagocitose de diversas substâncias) e as **células de Ito** ou estreladas (reserva de substâncias lipídicas e papel na fibrose hepática patológica), para além de várias estruturas de suporte.

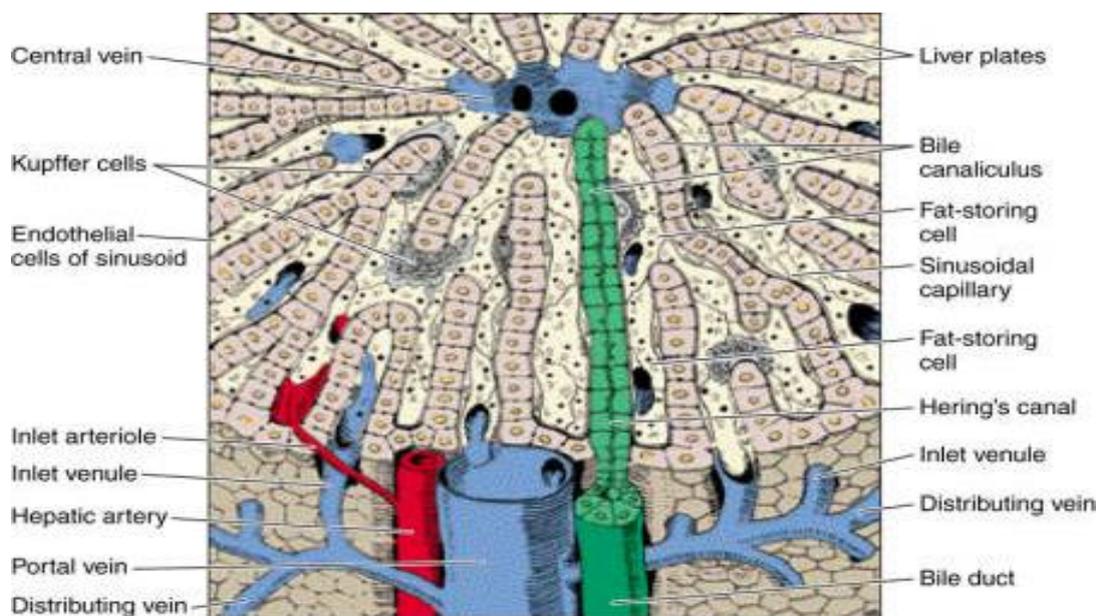


Fig.1 - Representação esquemática da histologia hepática

De um ponto de vista histológico o fígado parece estar organizado em **lóbulos** (ver fig.2) com as áreas portais na periferia e as veias centrais no centro de cada lóbulos. No entanto de um ponto de vista fisiológico/funcional, o fígado está organizado em **ácinos** com o fluxo sanguíneo quer portal, quer arterial a entrar nos ácinos pelas áreas portais/peroportais. Os hepatócitos destas áreas constituem a **zona 1** dos ácinos, sendo esta a zona mais irrigada e oxigenada, o que faz com que estes hepatócitos sejam mais resistentes a um compromisso circulatório, tenham maior capacidade de regeneração, possuindo também um maior número de enzimas para realização do metabolismo oxidativo. Os hepatócitos intermediários constituem a **zona 2** dos ácinos e expressam um padrão enzimático misto entre os hepatócitos da zona 1 e 3. Finalmente os hepatócitos que se encontram adjacentes às veias centrais (pericentrais) constituem a **zona 3** do ácino, sendo menos irrigados e portanto com menores concentrações de nutrientes e oxigénio razão pela qual expressam enzimas mais direccionadas para um metabolismo mais químico e menos aeróbio, sendo também mais susceptíveis à lesão e tendo uma menor capacidade regenerativa. A vantagem de ver o **ácino como unidade fisiológica hepática** é o facto deste ajudar a explicar vários padrões morfológicos de doença que não conseguem ser explicados pelo padrão lobular.

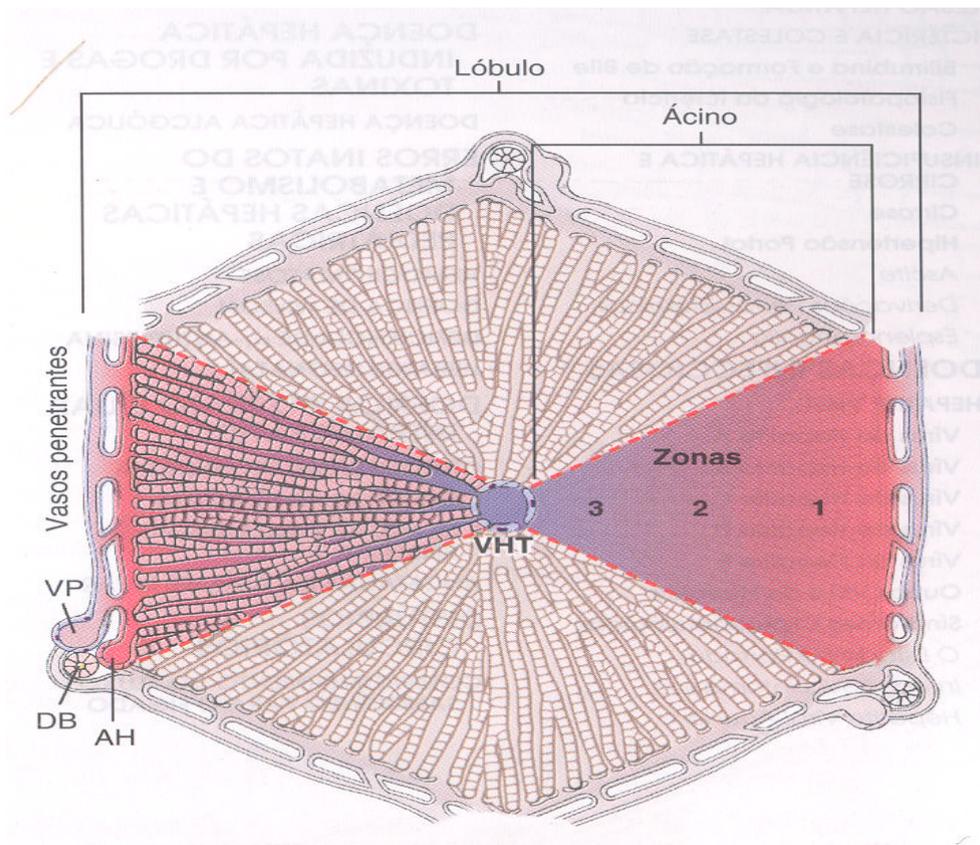


Fig.2 – *Arquitectura hepática microscópica. O lóbulo hepático clássico é centrado em torno de uma veia central (ou vénula hepática terminal VHT). O ácino triangular tem na base os vasos penetrantes que se estendem a partir das veias porta (VP) e artérias hepáticas(AH) para penetrar no parênquima. O ápice é formado pela veia central. As zonas 1,2 e 3 representam regiões metabólicas distintas. DB – ducto biliar*

2. FUNÇÕES HEPÁTICAS

O fígado recebe aproximadamente **25% do débito cardíaco total**, o que lhe permite realizar numerosas funções vitais, essenciais à manutenção da homeostasia corporal. Destaca-se a regulação do metabolismo de diversos nutrientes, papel imunológico, síntese proteica e de outras moléculas, armazenamento de vitaminas e ferro, degradação hormonal e a inactivação e excreção de drogas e toxinas.

1. Metabolismo, conjugação e excreção de diversos compostos: O fígado metaboliza uma enorme variedade de compostos, não só endógenos (e.g. sais biliares, bilirrubina, hormonas) mas também exógenos (e.g. drogas e toxinas). O hepatócito lida com todas estas moléculas seguindo 3 passos fundamentais: **(1) Captação** de substâncias plasmáticas através de vários transportadores e canais existentes na sua membrana basolateral; **(2) Processamento** dessas substâncias o que inclui o transporte e modificação química intracelular através de numerosas enzimas e cofactores – este passo é essencial já que muitas das substâncias captadas pelos hepatócitos são lipofílicas e estas modificações tornam as substâncias mais hidrossolúveis permitindo a sua posterior excreção a nível renal ou pela bile; **(3) Secreção** de substâncias – esta secreção pode ser uma forma de excreção, isto é, secreção através da membrana apical para a bile, mas também pode ser uma secreção para o plasma sendo a substância reutilizada ou excretada por outras vias (e.g. via renal).

Apesar de alguns compostos serem completamente digeridos dentro dos lisossomas dos hepatócitos muitas outras substâncias sofrem uma série de reacções de biotransformação que geralmente ocorrem em 2 fases. As **reacções de fase I** representam reacções de oxidação/redução (hidroxilação, desalogenação, dealquilação, etc) que têm como característica comum a todas a inserção de um átomo de oxigénio no substrato, transformando-o num composto mais polar. As principais enzimas envolvidas nestas reacções de fase I são os **citocromos P-450** que existem principalmente no retículo endoplasmático (RE) e tipicamente catalizam reacções de hidroxilação. Como as reacções de fase I, apesar de essenciais, apenas conferem um aumento modesto na solubilidade, a maioria das substâncias, mas não todas, terá que sofrer **reacções da fase II**. Nesta fase o hepatócito procede à conjugação dos metabolitos formados na fase I com compostos como o glucuronato, sulfato, glutathione, radicais metil e acetil entre outros, de maneira a produzir compostos mais hidrofílicos e/ou menos tóxicos que rapidamente são secretados no sangue ou na bile. Apesar do hepatócito usar várias reacções de conjugação as 3 mais importantes são: **(1) a conjugação com o glucuronato** através das UGTs (uridine diphosphate glucuronosyl transferases) que existem principalmente no RE; **(2) a conjugação com o sulfato**, através das sulfotransferases; **(3) a conjugação com a glutathione** através das glutathione-S-transferases, estas 2 últimas enzimas existem principalmente no citosol.

2. Síntese proteica: O fígado sintetiza quase todas as proteínas plasmáticas mais importantes entre as quais a **albumina, transportadores de hormonas, factores da coagulação e fibrinolíticos, fibrinogénio**, diversos **factores de crescimento, globulinas, lipoproteínas**, entre outras. É capaz também de sintetizar todos os **aminoácidos não essenciais** e outros peptídeos de menor tamanho dos quais se destaca a

glutationa (um tripeptídeo). Cerca de 90% da glutatona plasmática tem origem no fígado sendo crítica na protecção contra o stress oxidativo em múltiplos órgãos.

3. Regulação do metabolismo de nutrientes:

a) **Metabolismo energético e de carboidratos** – O fígado providencia energia aos outros tecidos fundamentalmente pela exportação de 2 substractos, a **glicose** e os **corpos cetónicos**. Estes últimos são uma importante fonte de energia providenciada pelo fígado, principalmente em situações em que a utilização de glicose está comprometida como no jejum, ou em situações patológicas como a diabetes. O fígado tem um **papel essencial em manter o nível plasmático de glicose mais ao menos constante e dentro da normalidade**. Quando os níveis de glicose estão altos, o fígado capta a glicose através de um processo de difusão facilitada, um mecanismo independente da regulação pela insulina e que ocorre através do transportador GLUT-2 existente na membrana basolateral do hepatócito. Muita da glicose captada é convertida em glicogénio que funciona como reserva de glicose. Se os níveis estão baixos o glicogénio armazenado é convertido em glicose – **glicogenólise** - que por sua vez é libertada para o plasma através do mesmo GLUT-2. É também o sítio principal onde se procede à **gliconeogénese**, isto é, a conversão de aminoácidos, ou mesmo carboidratos simples (lactato) em glicose.

b) **Metabolismo lipídico (ver fig.3)** – Os lípidos absorvidos deixam o intestino através do sistema linfático sob a forma de **quilomicrons**. Estes quando entram na corrente sanguínea sofrem a acção da **lipoproteína lípase** na superfície da células endoteliais libertando glicerol e ácidos gordos que são captados pelos adipócitos. A parte da molécula que resulta deste processo são os **remanescentes dos quilomicrons** que são captados e metabolizados a nível hepático. O receptor hepático responsável pela captação é o **LRP (low-density lipoprotein (LDL)-receptor-related protein)**. O fígado também sintetiza e secreta **VLDLs (very-low-density lipoproteins)** a partir de lípidos e colesterol absorvidos ou sintetizados de novo. Estas sofrem novamente a acção da lipoproteína lípase, que remove triglicéridos da molécula, formando **IDL (intermediate-density lipoprotein)** e posteriormente **LDL**. Ambas podem ser removidas pelo fígado através dos **LDL-R (LDL receptor)**. O colesterol é transportado dos tecidos para o fígado pelas **HDL (high-density lipoprotein)** onde é absorvido pela **lípase hepática**. No entanto, esse colesterol pode também ser reciclado a LDL ou VLDL pela **CETP (cholesterol-ester transport protein)**. Estas lipoproteínas são a fonte principal de triglicéridos e colesterol disponível para os outros tecidos. O fígado é assim o principal órgão responsável pela homeostasia do colesterol não só pela sua capacidade de sintetizar colesterol através da enzima **HMG-CoA reductase** mas principalmente porque a conversão hepática de colesterol em ácidos biliares através da **7 α -hidroxilase** é a via mais importante de eliminação de colesterol.

c) **Metabolismo proteico** – Quando as proteínas são degradadas libertam aminoácidos que, não podendo ser armazenados, ou são utilizados de forma imediata ou catabolizados formando **amónia (NH₃)**. Esta substância não é metabolizada pela maioria dos tecidos e é extremamente tóxica. A sua degradação ocorre principalmente no fígado através da sua conversão em ureia - **ciclo da ureia**. A ureia produzida pelo ciclo da ureia abandona o hepatócito para o plasma através da aquaporina 9, sendo posteriormente excretada a nível renal. Acredita-se que os transportadores dos hepatócitos para a captação de aminoácidos são muito semelhantes aos existentes nos enterócitos.

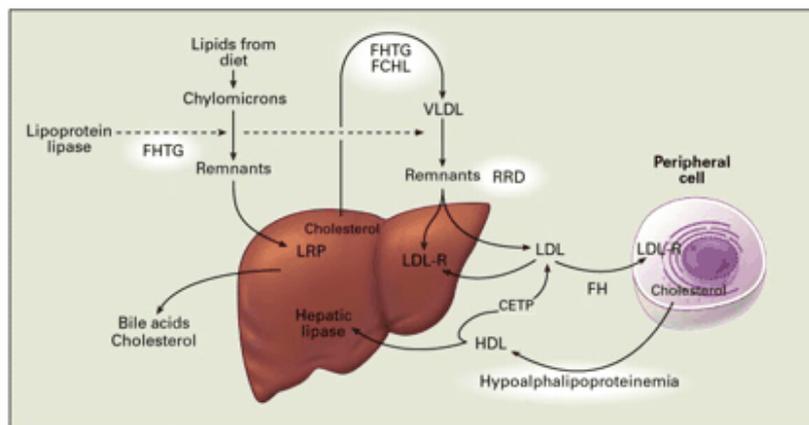


Fig.3 – Metabolismo lipídico e do colesterol. Na figura podemos também ver os passos deste processo que estão afetados em determinadas doenças do metabolismo das lipoproteínas - *familial hypertriglyceridemia (FHTG), familial combined hyperlipidemia (FCHL), remnant removal disease (RRD), ou disbetalipoproteinemia familiar), familial hypercholesterolemia (FH), e hypoalphalipoproteinemia*

4. Armazenamento de substâncias: O fígado armazena várias substâncias como as vitaminas A, D, E, K (lipossolúveis, principalmente armazenadas nas células de Ito), vitamina B12, ferro, ácido fólico, entre outras. Para algumas destas substâncias as reservas hepáticas permitem meses a anos de privação sem consequências clínicas evidenciáveis.

5. Função endócrina: Apesar de o fígado não ser considerado um órgão do sistema endócrino tem a capacidade de converter importantes hormonas e vitaminas numa forma mais activa. Destaca-se a hidroxilação inicial da vitamina D, a desiodinização da tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) e a síntese de IGF-1 em resposta à hormona de crescimento produzida na hipófise. Para além disso, tem também um papel importante na degradação de diversas hormonas.

6. Função Imunológica: As células de Kupffer hepáticas correspondem a cerca de 80-90% da população fixa de macrófagos do sistema reticuloendotelial. Providenciam um importante mecanismo de **filtro para a circulação sistémica** não só por removerem do sangue partículas exógenas estranhas como bactérias, endotoxinas, parasitas mas também partículas endógenas como os eritrócitos senescentes.

7. Formação e secreção de bile: Função hepática mais importante no que se refere ao sistema digestivo. Para que o fígado possa captar substâncias do plasma através da sua membrana basolateral e posteriormente secretá-las na sua forma modificada para a bile através da membrana apical é necessário diversos transportadores membranares, muitos dos quais ainda não identificados. Na fig.4 podemos ver alguns dos principais transportadores já conhecidos.

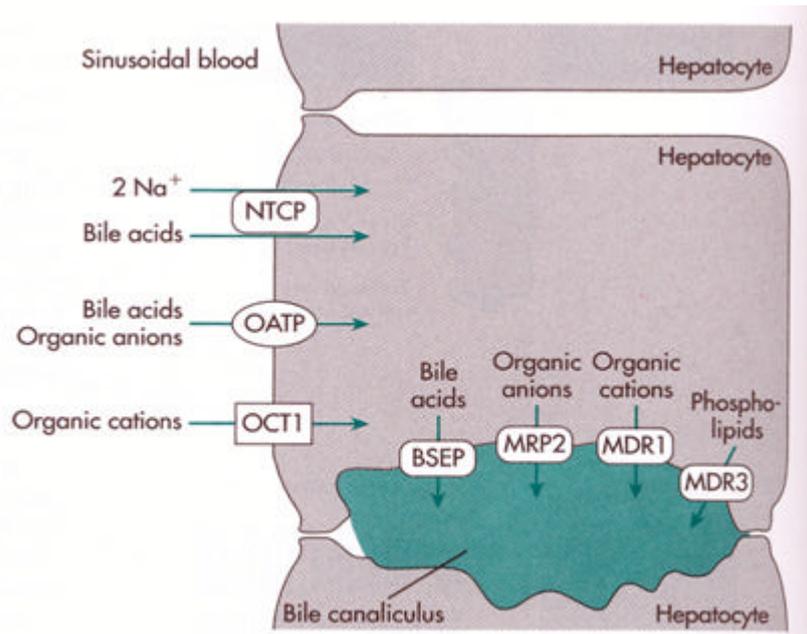


Fig.4 – Proteínas transportadoras dos hepatócitos. Os ácidos biliares são absorvidos pelos hepatócitos por 2 transportadores diferentes. O **NTCP** (*Na⁺-dependent taurocholate transporter*) é um transportador activo secundário que transporta todos os ácidos biliares conjugados, quer primários quer secundários. O **OATP** (*organic anion transport protein*) para além dos conjugados transporta os não conjugados e outros aniões orgânicos. O **OCT1** (*organic cation transporter 1*) transporta diversos catiões orgânicos muitas drogas e toxinas). Na membrana canalicular ou apical podemos encontrar diferentes transportadores os mais importantes a serem o **BSEP** (*bile salt export protein*) responsável pela secreção dos ácidos biliares, o **MDR1** (*multidrug resistance 1*) que secreta catiões orgânicos, o **MRP2** (*multidrug transporter-related protein 2*) que secreta aniões orgânicos entre os quais a bilirrubina e o **MDR3** que cataliza a passagem dos fosfolípidos da membrana interna para a externa e a posterior secreção biliar dos mesmos.

3. BILE

A Bile é uma secreção gastrointestinal essencial, que em termos gerais tem duas importantes funções: (1) **Única via de excreção de vários solutos** que não são excretados pelos rins; (2) Secreção de várias substâncias que são essenciais para a **digestão e absorção lipídica**.

A sua formação ocorre em três passos sequenciais. Primeiro, os **hepatócitos secretam activamente sais biliares, colesterol, fosfolípidos, pigmentos biliares** e muitas outras substâncias para os canalículos biliares, para além de um fluído isotónico muito parecido com o plasma. A secreção desse fluído é em grande parte passiva e dependente da força osmótica das substâncias activamente secretadas pelo hepatócito, principalmente dos sais biliares, que vão atrair água e iões (*solvent drag*). Segundo, os ductos biliares não funcionam apenas como via de transporte da bile mas os seus **colangiócitos também secretam um fluído aquoso e rico em bicarbonato** (cerca de 50% do conteúdo total da bile), secreção esta que é potenciada por diversas hormonas, principalmente a secretina mas também a CCK, VIP e glicagina. Estas hormonas aumentam os níveis de AMPc intracelular estimulando a abertura de canais de Cl⁻ e o trocador ClHCO₃ existentes na membrana apical do colangiócito (ver fig.5). A

somatostatina por sua vez ao diminuir os níveis de AMPc tem um papel inibitório na secreção biliar. Este mecanismo de secreção é muito semelhante ao existente nas células ductais pancreáticas. Estes 2 primeiros passos produzem cerca de **900 ml/d da designada bile hepática**.

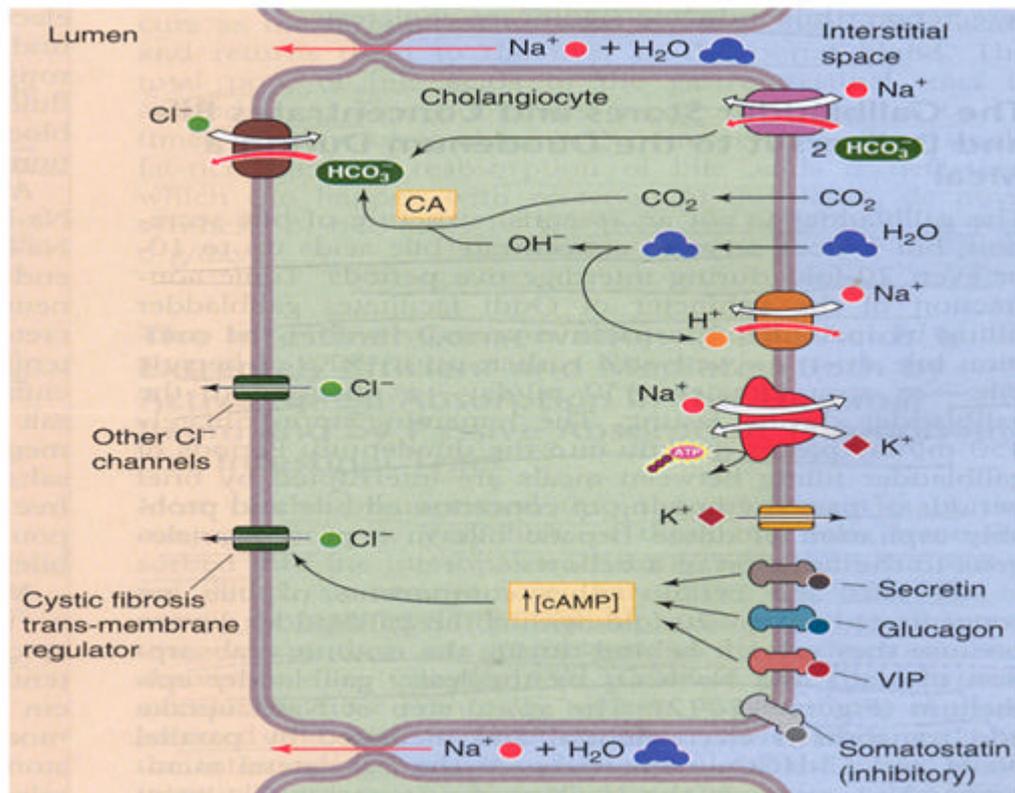


Fig 5 – Secreção de um fluido aquoso e alcalino pelos colangiócitos. A secreção apical de HCO_3^- é dependente do trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. O cloro é reciclado outra vez para o lúmen através de vários canais de Cl^- existentes na membrana apical dos quais se destaca o cystic fibrosis trans-membrane regulator (CFTR) mutado na doença fibrose quística. A activação destes canais é dependente do aumento intracelular de AMPc por diversas hormonas das quais se destaca a secretina. A movimentação de Na^+ e H_2O é essencialmente passiva.

Em terceiro lugar, no intervalo entre as refeições, cerca de **metade da bile secretada (~450 ml/d) é direccionada para a vesícula biliar** que armaneza a bile e de forma isosmótica remove sais e água formando a designada bile vesicular. Quer a bile hepática quer a bile vesicular são secreções complexas e isosmóticas com o plasma.

O efeito final é que devido à grande absorção de água e electrólitos que ocorre a nível do epitélio da vesícula biliar no período entre as refeições, a bile que atinge o intestino está muito mais concentrada (5 a 20 vezes mais) em sais biliares, colesterol e pigmentos biliares do que a secreção biliar primária.

Na fig.6 podemos ver a estrutura da árvore biliar.

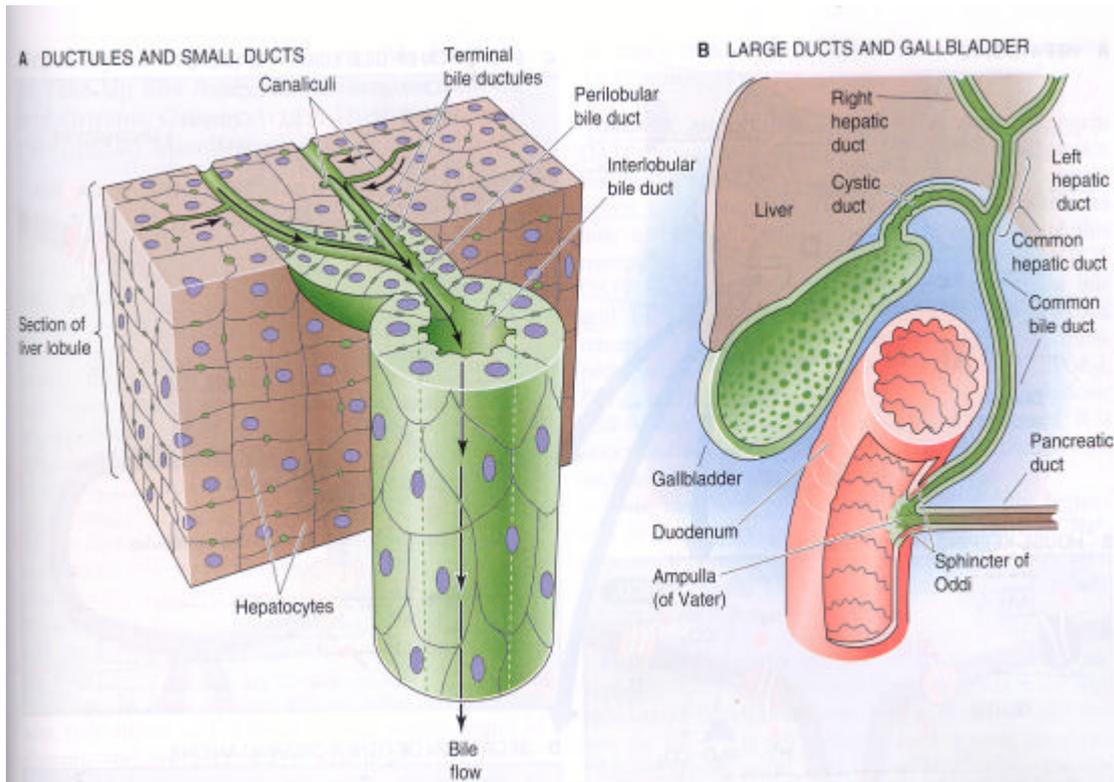


Fig 6 – Árvore biliar. Os **canalículos biliares** fundem-se ainda a nível intra-hepático para formarem ductos maiores que vão convergindo para formarem os canais hepáticos (direito e esquerdo) já fora do fígado. A fusão destes dois canais forma o canal hepático comum que depois se junta ao canal cístico, que tem origem na vesícula biliar (local de armazenamento da bile quando não está a decorrer a digestão), para formar o colédoco. Por fim este desagua na ampola de Vater, na 2ª porção do duodeno, permitindo que a bile se misture com o conteúdo intestinal.

A) ÁCIDOS BILIARES

Os ácidos biliares não estão presentes na dieta e são sintetizados nos hepatócitos a partir do colesterol geralmente sob a forma conjugada com glicina ou taurina formando sais de sódio (mas podem também ser de outros catiões) e por isso muitas vezes designados por sais biliares. Os **ácidos biliares primários** – **ácido cólico** e **quenodesoxicólico** – são os sintetizados pelo fígado enquanto os **secundários** são os formados a partir da desidroxilação dos primários pelas bactérias que normalmente colonizam o tracto digestivo – **ácido desoxicólico** (da desidroxilação do cólico) e o **litocólico** (da desidroxilação do quenodesoxicólico). No total, sais biliares primários e secundários, constituem cerca de 65% do peso seco da bile.

Os ácidos biliares são moléculas anfipáticas, isto é, têm um domínio hidrofóbico e outro hidrofílico e por essa razão quando em solução tendem a formar agregados que se designam por **micelas**. A formação destas depende duma determinada concentração de ácidos biliares - **concentração micelar crítica** - que é **muito menor para os ácidos biliares conjugados** (maioria dos ácidos biliares num indivíduo saudável) **do que para**

os não conjugados. Normalmente a concentração de sais biliares na bile excede em muito a concentração micelar crítica.

As funções primárias dos ácidos biliares são **promover o fluxo de bile, solubilizar o colesterol na vesícula** através da formação de micelas mistas (o que impede a formação de cálculos de colesterol) e finalmente **promover a emulsificação e absorção lipídica** a nível da mucosa intestinal, um processo também quase totalmente dependente da formação de micelas mistas a nível do intestino. Se não houvesse formação de micelas mistas a nível das vilosidades intestinal os lipídios (não hidrossolúveis) não seriam absorvidos. Além disso a superfície de actuação da lipase pancreática estaria muito diminuída. O resultado final seria uma **esteatorreia** (diarreia com aumento de excreção de gorduras nas fezes).

Os ácidos biliares são **primariamente absorvidos de forma activa** por um transportador que existe exclusivamente **no íleo**, apesar de poderem ser absorvidos em muito menor extensão de forma passiva noutros sítios do tubo digestivo. O transportador responsável pela absorção activa de ácidos biliares é o **ASBT** (*Apical Na⁺/bile salt transporter*) que tem muito maior afinidade para os sais biliares conjugados. Por outro lado, o transporte passivo através da membrana dos enterócitos pode ocorrer praticamente em todo o intestino, mas essencialmente para os ácidos biliares não conjugados. Como em condições normais a maior parte dos ácidos biliares estão na forma conjugada (sais biliares) o íleo terminal é a zona do intestino mais importante para a sua absorção, o que facilita a absorção lipídica ao longo do duodeno e jejuno. Esses sais biliares que são absorvidos entram na circulação portal e retornam ao fígado onde são ressecretados. A **circulação enterohepática de ácidos biliares** ocorre cerca de 2 vezes por refeição (6-8 vezes por dia). Como cerca de 90% dos ácidos biliares são absorvidos (cerca de 10% são excretados nas fezes constituindo o único mecanismo significativo de excreção do colesterol) e o pool corporal total de sais biliares é cerca de 3-4g, **o fígado só sintetiza cerca 500 mg de ácidos biliares por dia apesar de secretar até cerca de 12-36 g de sais biliares/dia.**

A síntese hepática de ácidos biliares é altamente autoregulada pela **7 α -hidroxilase**, a enzima inicial na degradação do colesterol. Uma diminuição da quantidade de ácidos biliares que chegam ao fígado via intestino está associado a um aumento da actividade dessa enzima e portanto um aumento da síntese de ácidos biliares/degradação de colesterol de maneira a tentar manter o pool de ácidos biliares constante. No entanto se a perda de ácidos biliares nas fezes for substancial (e.g. doença ileal extensa), o fígado só consegue aumentar a síntese de ácidos biliares em 2-6 vezes o que pode levar a esteatorreia por menor concentração de ácidos biliares no duodeno. Uma diminuição da síntese hepática de ácidos biliares (e.g. doença hepática crónica) ou uma obstrução à secreção de sais biliares (e.g. tumor obstructivo das vias biliares) também podem levar a esteatorreia. Outra causa possível de esteatorreia é o supercrescimento bacteriano, isto é, crescimento de bactérias em regiões do intestino geralmente estéreis (duodeno e jejuno). Neste caso as bactérias vão desconjugar os sais biliares em ácidos biliares não conjugados. Como já vimos, estes para além de serem mais facilmente absorvidos de forma passiva, logo vão abandonar o intestino mais rapidamente, têm uma concentração micelar crítica mais alta e por essas duas razões a formação de micelas está comprometida o que leva à esteatorreia.

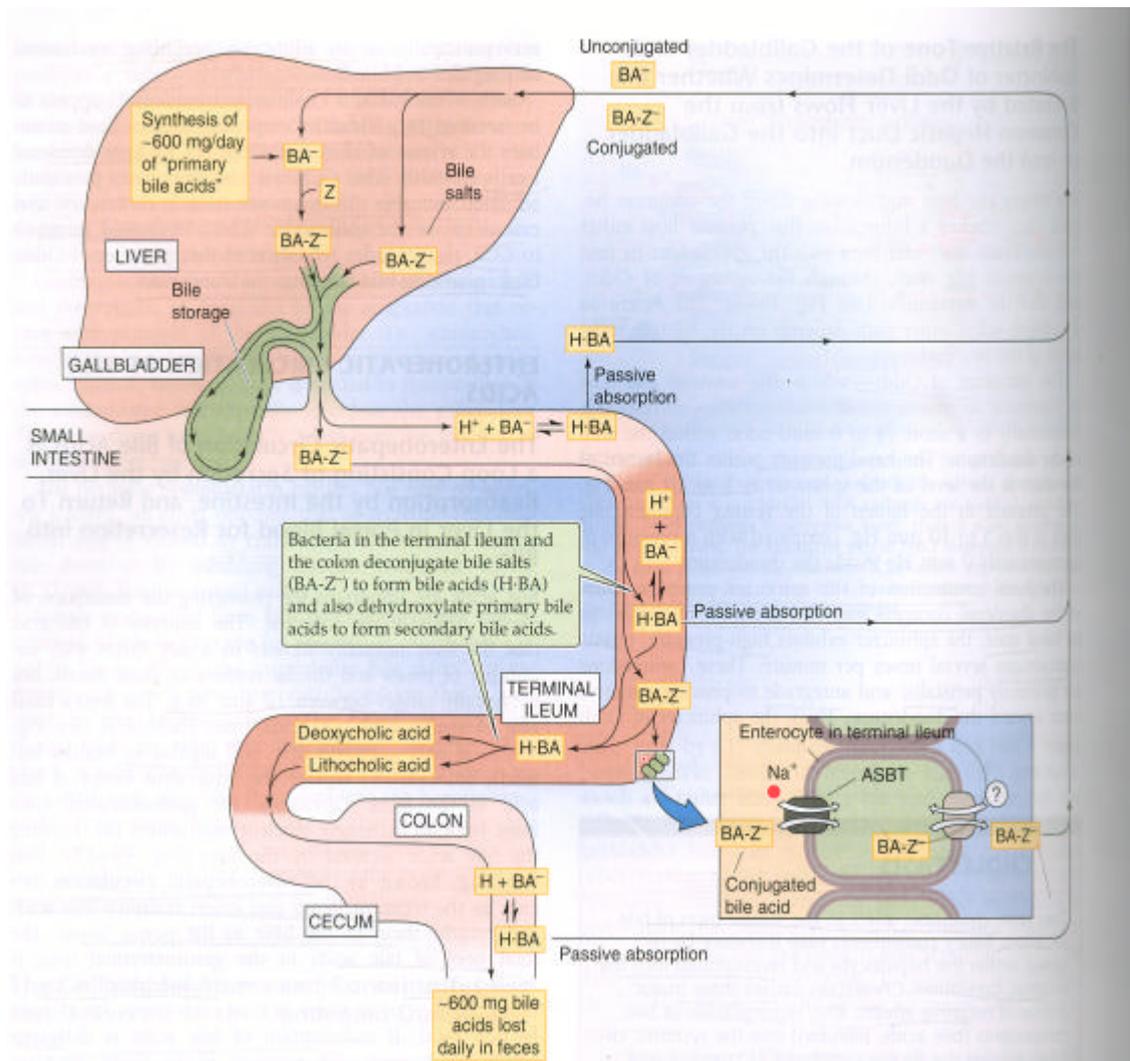


Fig.7 – Circulação enterohepática de sais biliares. Os ácidos biliares que chegam ao intestino estão principalmente na forma conjugada com taurina ou glicina (BA-Z-) geralmente sob a forma de sais de sódio. São também os ácidos biliares conjugados os mais reabsorvidos e quase exclusivamente no íleo terminal através do ASBT. No entanto uma pequena parte dos sais biliares sofre a acção bacteriana no íleo terminal e no cólon formando ácidos biliares não conjugados (H+BA-«HBA), que são passivamente absorvidos por difusão não iónica, ou ácidos biliares secundários que podem ser absorvidos ou excretados.

B) BILIRRUBINA

A bilirrubina, um pigmento tetrapirrólico, é um **produto da degradação do heme** (ferroprotoporfirina IX). Das 250-300 mg de bilirrubina produzida por dia cerca de **70-80% são derivadas do catabolismo da hemoglobina** proveniente da destruição dos eritrócitos senescentes. O restante provém dos eritrócitos prematuramente destruídos na medula óssea e do catabolismo de outras hemoproteínas como a mioglobina e

citocromos. A formação de bilirrubina ocorre nas células do sistema reticuloendotelial (e.g. macrófagos) primariamente no baço e no fígado.

A bilirrubina formada por estas células (**bilirrubina não conjugada**) é virtualmente insolúvel em água e, por essa razão, para ser transportada no plasma tem que se ligar reversivelmente à albumina. Desta forma a bilirrubina não conjugada e ligada à albumina é transportada até ao fígado onde é captada por transportadores (ainda não totalmente identificados –OATP1?; bilitranslocase?) existentes na membrana dos hepatócitos. Dentro do hepatócito a bilirrubina liga-se às **ligandinas** (ou glutathione-transferases B) que impedem o efluxo de bilirrubina de volta para o plasma, permitindo também o transporte da mesma para o retículo endoplasmático. Aqui a bilirrubina vai ser solubilizada através da conjugação com uma ou duas moléculas de ácido glucurónico. Esta acção vai ser catalizada pela bilirrubina uridina-difosfato (UDP) glucuronosiltransferase (também conhecida por **UGT1A1**). A bilirrubina assim conjugada difunde passivamente a membrana do retículo mas para abandonar o hepatócito tem de ser activamente secretada para os canálculos biliares por um transportador da membrana, a *multidrug resistance protein 2* (**MRP2**).

A **bilirrubina conjugada** excretada na bile vai ser libertada no duodeno, atravessando o intestino delgado sem sofrer modificações e sem ser absorvida pela mucosa intestinal. Quando atinge o ileo distal e o cólon vai sofrer a acção de B-glucuronidases bacterianas sendo hidrolizada de novo a bilirrubina não conjugada, que por sua vez vai ser reduzida pela flora bacteriana a **urobilinogénios**. Cerca de 80-90% destes vão ser excretados nas fezes, quer sobre a forma não alterada, quer oxidados a **urobilinas/estercobilinas** (pigmentos alaranjados que dão cor às fezes). Os restantes vão ser passivamente reabsorvidos para a circulação portal e re-excretados pelo fígado, com uma pequena fracção a escapar a captação hepática e a ser excretada na urina (ver fig.8).

Quando por alguma razão o metabolismo da bilirrubina está comprometido esta vai-se acumular no plasma e depois nos tecidos. Esta acumulação de bilirrubina vai dar um importante sinal clínico: **a icterícia** – coloração amarelada de pele e mucosas causada pela deposição de bilirrubina. Inicialmente e com baixos níveis de bilirrubina plasmática, esta vai ser mais marcada nas escleróticas oculares devido ao seu alto conteúdo em elastina, molécula com alta afinidade para a bilirrubina. Por essa razão a melhor forma de despistar clinicamente a presença de icterícia é através da observação das escleróticas.

C) COLESTEROL, FOSFOLÍPIDOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Os hepatócitos também secretam fosfolípidos (20% do peso da bile), especialmente lecitinas, através do transportador membranar **MDR3**. O colesterol também é secretado na bile (4% do peso da bile) através de 2 hemitransportadores **ABCG5/G8**, constituindo, juntamente com a excreção de sais biliares, a forma principal de excreção de colesterol. Ambas as substâncias participam na formação de micelas mistas, essenciais como já vimos para a absorção e digestão lípidica. Quanto **maior for a concentração de fosfolípidos maior vai ser a quantidade de colesterol que pode ser solubilizada nas micelas**. Se a quantidade de colesterol na bile estiver aumentada em relação às quantidades normais de sais biliares e fosfolípidos, a bile vai ficar supersaturada em colesterol aumentando a predisposição para a formação de cristais e cálculos biliares.

Na bile também são secretados ácidos gordos e diversas proteínas (5% do peso da bile) destacando-se a Imunoglobulina A que inibe a proliferação bacteriana nas vias biliares.

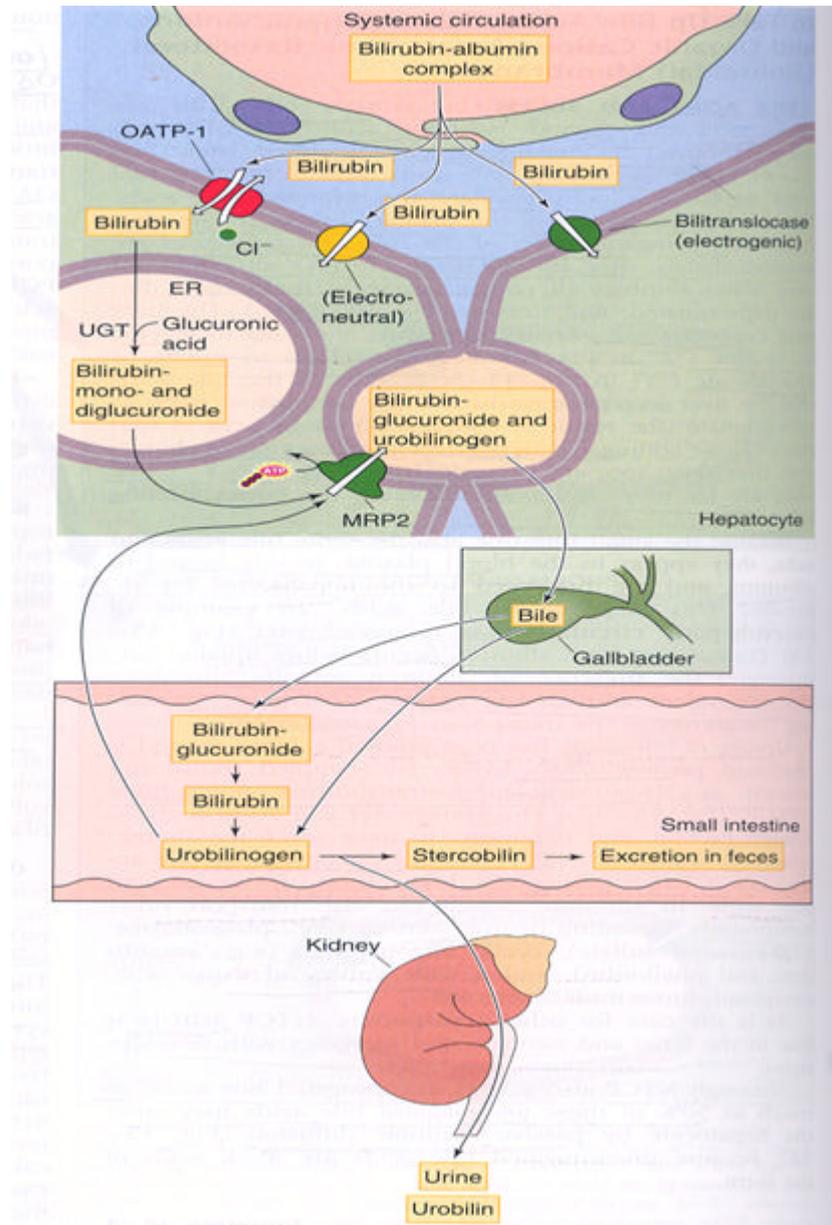


Fig.8 – *Metabolismo da bilirrubina*

4. CLÍNICA DA DOENÇA HEPÁTICA

São vários os sintomas e sinais típicos de doença hepática, os quais incluem icterícia, fadiga, náuseas, vômitos, mal estar geral, anorexia, prurido, dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia, distensão abdominal, hemorragia intestinal, entre outros. Muitos destes sintomas são característicos mas inespecíficos e, portanto, quanto maior o número de sintomas presentes maior a probabilidade de doença hepática. Existem outros sintomas e sinais clínicos típicos de doença hepática terminal e cirrose que serão abordados posteriormente.

A **icterícia** é provavelmente dos sintomas mais específicos de doença hepática apesar de poder surgir no contexto de doença não hepática (ver estudo da função hepática). Este sinal clínico aparece como já vimos por aumento da bilirrubina plasmática e quando é consequência de doença hepática muitas vezes associa-se a **colúria** (urina escura) por aparecimento de bilirrubina conjugada na urina. Se a causa da doença hepática for uma obstrução das vias biliares a icterícia pode-se associar ainda a **acolia** (fezes de cor esbranquiçada por diminuição da quantidade de bilirrubina e consequentemente de menos estercobilinas nas fezes), prurido (refluxo dos ácidos biliares para o plasma com deposição nos tecidos) e esteatorreia (por menos ácidos biliares no intestino).

A **astenia/fadiga** é o sintoma mais comum e mais característico de doença hepática, no entanto pode ser atribuível a muitas outras situações (e.g ansiedade, distúrbios do sono, insuficiência cardíaca e respiratória, cancro e múltiplas outras doenças). Quando é de etiologia hepática tipicamente surge após o exercício, é frequentemente intermitente e variável, e raramente de manhã ou após repouso.

Náuseas e vômitos geralmente ocorrem só com doença hepática mais severa, frequentemente acompanhados por astenia e **anorexia**, podendo ser provocados por determinados odores ou alimentos ricos em gorduras. A diarreia é incomum no contexto de doença hepática excepto na patologia obstrutiva grave quando se acompanha de icterícia marcada, devendo-se a uma diminuição de sais biliares no intestino (**esteatorreia**).

Dor no hipocôndrio direito, espontânea ou à palpação, ocorre em muitas doenças hepáticas, podendo-se associar a **hepatomegalia** e deve-se à distensão da cápsula de Glisson, muito rica em terminais nervosos. Uma dor muito severa é mais típica de doença da vesícula biliar (e.g cólica biliar, colecistite), mas ocasionalmente pode ocorrer numa doença hepática aguda.

O **prurido** também se pode associar a doença hepática sendo mais comum e precoce na patologia obstrutiva, e deve-se aos ácidos biliares não excretados que refluem para o plasma.

5. AVALIAÇÃO DE DOENÇA HEPÁTICA

Na avaliação de uma possível patologia hepática, assim como na avaliação de qualquer doença, o passo inicial é a **história clínica e o exame físico**. Na história clínica deve-se pesquisar a existência de factores de risco para doença hepática como sejam consumo de álcool, drogas ou determinados medicamentos (hepatites tóxicas), contactos sexuais de risco ou toxicodependência (hepatites víricas), transfusões, viagens (hepatites

víricas), história familiar de doença hepática (doenças hepáticas hereditárias), diabetes, dislipidemia, obesidade e consumo exagerado de gorduras (esteatose hepática e esteatohepatites não alcoólicas – esteatose hepática representa um acúmulo anormal de lípidos dentro dos hepatócitos).

A verdade é que **muitas vezes a história e o exame físico são insuficientes** para um diagnóstico preciso da causa da doença hepática. Nestes casos o estudo laboratorial e imagiológico torna-se essencial.

a) Testes serológicos da função hepática

- **Transaminases:** As transaminases são indicadores sensíveis de dano hepático, particularmente quando é uma lesão aguda, e.g hepatite aguda. Incluem a **AST** (aspartato aminotransferase) e a **ALT** (alanina aminotransferase). A AST existe também em outros tecidos como o coração, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas e, portanto, é muito menos específica de lesão hepática do que a ALT que existe primariamente no fígado. Portanto quando temos uma lesão hepática há refluxo de ambas as enzimas para o plasma com elevação dos níveis de ambas as enzimas, sendo que a ALT sobe ligeiramente mais do que a AST se a lesão for puramente hepática. A exceção é na lesão hepática alcoólica em que a elevação da AST é cerca de 2-3 vezes superior à elevação da ALT dado que o álcool tem um efeito inibidor na síntese de ALT.

- **Enzimas que reflectem colestase:** Quando o fluxo de bile está comprometido (colestase) quer por uma obstrução intra ou extra-hepática há determinadas enzimas dos canalículos biliares que tendem a refluir para o plasma. As duas enzimas mais utilizadas laboratorialmente são a **fosfatase alcalina (FA)** e a **GGT (gama glutamil transpeptidase)**, esta última menos específica de colestase devido à sua distribuição difusa por todo o fígado. A elevação plasmática dos níveis da FA também não é totalmente específica de colestase primeiro porque existem outras isoenzimas da FA no osso, na placenta e em menor quantidade no intestino delgado e depois porque uma elevação dos níveis em menos de três vezes pode ser vista em qualquer tipo de lesão hepática, com colestase ou não. No entanto uma elevação dos níveis de FA em três vezes ou mais ocorre primariamente numa doença hepática colestática, infiltrativa (neoplasia) ou numa doença óssea com grande “turnover”, sendo que nesta última não se verificaria uma elevação da GGT ou da ALT.

- **Bilirrubinas:** Como já vimos a bilirrubina pode existir na forma não conjugada e na forma conjugada. Um aumento isolado da fracção não conjugada é raramente devido a doença hepática e geralmente traduz um aumento da produção de bilirrubina não conjugada por aumento de destruição eritrocitária (hemólise). Assim na presença de um aumento da fracção não conjugada sem aumento da fracção conjugada deve-se pesquisar a existência de uma anemia hemolítica. Se se excluir a presença de hemólise então o mais certo é estarmos perante uma doença hereditária que compromete o uptake e/ou conjugação da bilirrubina pelos hepatócitos como seja a doença de Gilbert que afecta até 7% da população e é uma doença benigna onde não há comprometimento da função hepática. Em contraste, **um aumento da fracção conjugada da bilirrubina indica quase sempre uma lesão hepática ou biliar.** Isto acontece porque o passo limitante no

metabolismo hepático da bilirrubina, e portanto o mais comprometido quando há uma lesão hepática, não é a captação nem a conjugação, mas sim a excreção canalicular da bilirrubina. Como apenas a bilirrubina conjugada aparece na urina a **presença de bilirrubinúria é quase sempre indicativa de doença hepática.**

- **Albumina:** A albumina sérica é exclusivamente sintetizada pelos hepatócitos. Tem uma semi-vida de 15-20 dias e portanto o seu nível plasmático **não é um bom indicador de severidade numa doença hepática aguda.** A hipoalbuminemia é no entanto, comum nas doenças hepáticas crónicas como a cirrose. Na ausência de doença hepática deve-se excluir síndromes de malnutrição ou síndromes em que há aumento das perdas de albumina pela urina (e.g síndrome nefrótica) ou pelo intestino (e.g. enteropatia perdedora de proteínas).

- **Globulinas:** As globulinas séricas são um grupo de proteínas que circulam no plasma que englobam as globulinas gama (as imunoglobulinas) produzidas principalmente pelos linfócitos B e as globulinas alfa e beta produzidas principalmente nos hepatócitos. Numa doença hepática crónica o fígado falha no processo de filtração de antígenos bacterianos da flora intestinal que passam assim para a circulação sistémica estimulando os linfócitos a produzir imunoglobulinas ao mesmo tempo que a produção de globulinas alfa e beta pelos hepatócitos está comprometida. Esses 2 fenómenos (aumento da fracção gama e diminuição da fracção alfa e beta) produzem um padrão electroforético característico de doença hepática crónica, onde não se consegue distinguir as diversas fracções – **fusão beta-gama.**

- **Amónia:** Como já vimos a amónia é produzida no corpo durante o metabolismo normal das proteínas, mas também pelas bactérias intestinais. Numa doença hepática grave o fígado deixa de metabolizar a amónia em ureia e desta forma os níveis de amónia plasmática aumentam, podendo ter um papel patogénico na encefalopatia hepática (ver *infra*). Não é, no entanto, uma análise de rotina no estudo de doença hepática apesar de o seu doseamento poder ter interesse no diagnóstico de encefalopatia hepática.

- **Tempo de protrombina:** Com a excepção do factor VIII, de produção endotelial, os factores de coagulação são produzidos exclusivamente nos hepatócitos. A sua semi-vida é muita mais curta do que a da albumina, variando de 6h para o factor VII até 5 dias para o fibrinogénio. Por essa razão o **tempo de protrombina é a medida isolada mais útil e eficaz para avaliar a função de síntese hepática adquirindo um importante papel diagnóstico e prognóstico.** No entanto, não nos podemos esquecer que situações que levem a uma deficiência de vitamina K, como qualquer situação que leve a uma má absorção lipídica (doença hepática ou não hepática) também prolongam o tempo de protrombina. Assim um prolongamento marcado do tempo de protrombina não corrigido com a administração de vitamina K parentérica indica uma grave lesão hepática e é um importante factor de mau prognóstico.

b) Padrões de lesão hepática

Depois de se suspeitar de doença hepática pela história e pelo exame físico, e de se confirmar a mesma com o estudo laboratorial, a verdade é que para se chegar a um

diagnóstico preciso quase sempre temos que recorrer a mais exames. De maneira a orientar o estudo subsequente é importante ter em consideração os resultados laboratoriais da função hepática. Assim se o estudo analítico só mostra elevação das bilirrubinas muito provavelmente não estamos perante uma doença hepática orgânica mas sim genética, efeito de fármacos ou hemólise. Se os diversos testes de função hepática estão alterados podemos dividir o padrão de lesão hepática em distintos padrões com diferentes testes a ser pedidos e diferente orientação clínica (ver figura 9)

Padrão hepatocelular – Quando o hepatócito é o alvo principal de um determinado agente de lesão e não os componentes biliares do fígado, diz-se que a lesão é hepatocelular. Geralmente essa lesão traduz-se analiticamente por um **aumento desproporcional da ALT/AST plasmáticas em relação à FA e G-GT**. Quando temos um padrão de lesão hepatocelular devemos considerar as hepatites víricas, hepatites tóxicas, hepatites auto-imunes, hepatite alcoólica ou doença hepática crónica (e.g.cirrose) de qualquer causa. Portanto o próximo passo do estudo será obviamente dependente dos factores de risco presentes e poderá incluir a serologia vírica (e.g.toxicodependente), marcadores de auto-imunidade ou níveis plasmáticos de determinados tóxicos (e.g.consumidores crónicos de etanol ou de paracetamol). **Geralmente a subida de ALT é superior à de AST**, se o inverso ocorrer deve-se suspeitar de lesão pelo etanol. Algumas vezes, apesar desses estudos não se chega a um diagnóstico e a biopsia hepática é o passo seguinte.

Padrão colestático – O termo colestase refere-se à supressão da secreção de bile. Este fenómeno pode ocorrer por lesão directa dos hepatócitos e dos colangiócitos que ficam impossibilitados de secretar bile (colestase intra-hepática) mas também pode ocorrer porque há uma obstrução a qualquer nível da árvore biliar que impossibilita que a bile secretada atinja o intestino (colestase extra-hepática). Assim perante um padrão de lesão colestático, isto é, um **aumento maior de FA em relação às transaminases** o próximo passo será realizar uma ecografia. A **ausência de dilatação** da árvore biliar sugere **colestase intra-hepática**, e as causas muitas vezes são as mesmas que causam um padrão hepatocelular, devendo-se pedir a serologia vírica e um estudo auto-imune e toxicológico. Se a ecografia evidenciar dilatação da árvore biliar então o próximo passo será realizar exames de imagem mais precisos que permitam identificar o local da obstrução.

Padrão misto – Por vezes o **aumento das transaminases é semelhante ao aumento da FA e da G-GT**. As causas mais comuns são iguais às que tipicamente causam lesão hepatocelular e portanto o estudo é idêntico. No entanto, é sempre preciso excluir colestase extra-hepática e portanto a ecografia é também essencial.

Apesar das hepatites víricas causarem mais frequentemente um padrão de lesão hepatocelular podem causar um padrão de lesão misto ou até de colestase intra-hepática. Em relação aos fármacos o mesmo se verifica já que apesar de um determinado tóxico mais frequentemente causar um tipo de lesão pode eventualmente causar outro. Para além disso alguns tóxicos causam mais frequentemente um padrão colestático ou misto e não hepatocelular.

c) **Estudo imagiológico**

- **Ecografia:** A ecografia é um exame barato, não invasivo, de fácil execução e que fornece resultados rapidamente. Perante a suspeita de doença hepática é frequentemente o **1º exame de imagem que é pedido** e é quase sempre muito informativo. Como já vimos tem um papel essencial na lesão colestática, no entanto, também é importante no estudo de uma lesão hepatocelular já que pode evidenciar o grau e a natureza da lesão (e.g. a esteatose hepática, acúmulo de lipídios nos hepatócitos, é facilmente evidenciada pela ecografia). Outros exames de imagem como o **TC e a RMN** podem ser pedidos e ter interesse em casos mais complicados mas para além de serem mais caros e de execução mais difícil, na maioria dos casos numa fase inicial não têm tanto interesse. Contudo em determinados casos são essenciais para **caracterizar de forma mais precisa determinadas lesões hepáticas** que podem ou não aparecer na ecografia.

- **Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE):** Este exame consiste na introdução de contraste nas vias biliares usando um endoscópio. Quando o padrão de lesão hepática sugere colestase e a ecografia mostra dilatação das vias biliares este é o **exame de eleição para identificar o nível da obstrução** já que para além do papel diagnóstico também pode ter papel terapêutico na medida em que se pode remover a obstrução utilizando técnicas endoscópicas.

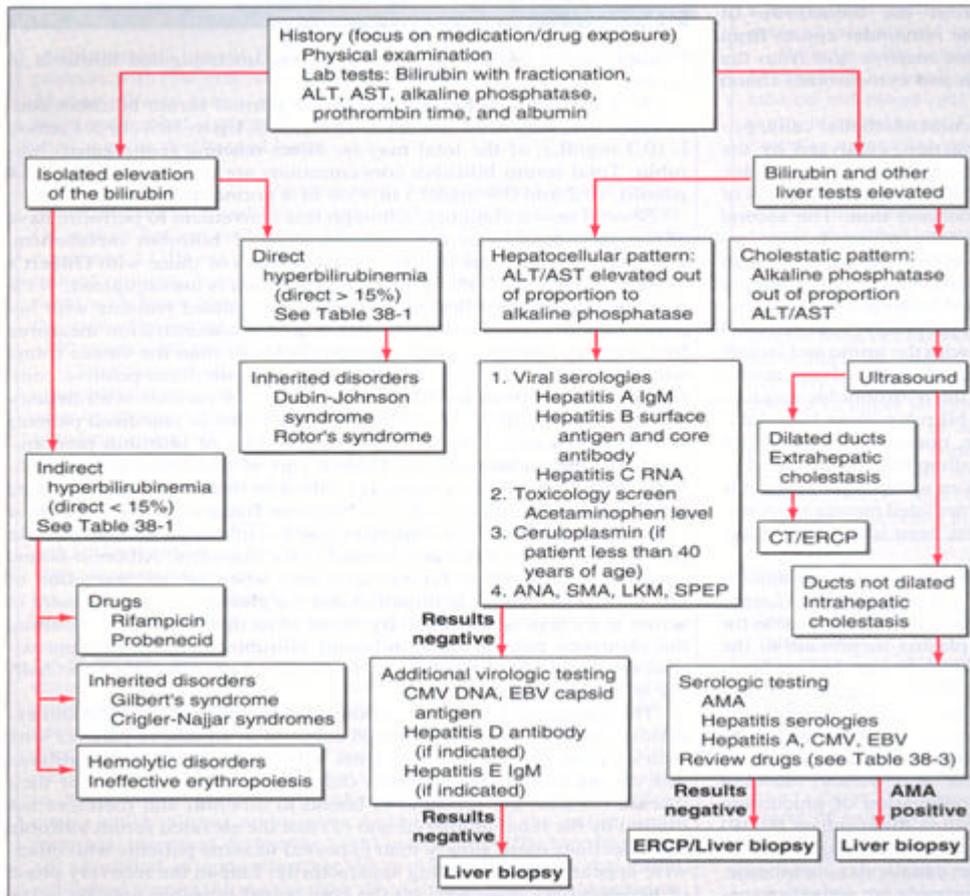


Fig.9 – Padrões de lesão hepática e orientação diagnóstica

6. CIRROSE E INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

A consequência clínica mais grave das doenças hepáticas é a insuficiência hepática. Esta pode resultar de destruição hepática súbita e maciça, sem cirrose (hepatite vírica fulminante, intoxicação com determinadas drogas) ou com maior frequência é o desfecho de uma lesão progressiva do fígado que geralmente acaba em cirrose. Seja qual for a sequência da lesão **cerca de 80-90% da capacidade hepática deve estar comprometida para que se verifique o quadro clínico de insuficiência hepática**. Na grande maioria dos casos de insuficiência hepática acentuada o transplante hepático é a única esperança de sobrevivência.

Cirrose Hepática

A cirrose está entre as 10 maiores causas de morte no mundo ocidental. Representa um estadió terminal das doenças hepáticas crónicas (alcoolismo, hepatites víricas, doenças biliares, etc) e é definida por 3 características:

- **Fibrose** em ponte, difusa, quase sempre irreversível, estendendo-se a todo o fígado
- **Nódulos parenquimatosos** de tamanho variável criados por regeneração dos hepatócitos. Reflectem um ciclo contínuo de lesão, regeneração e cicatrizes fibróticas constrictivas.
- **Rotura da arquitectura** de todo o fígado, não só a nível celular mas também a nível vascular com interconexões anormais entre os canais de influxo e os canais de efluxo.

O processo patogénico central na cirrose é a fibrose progressiva com deposição de colagéneo tipo I e III no espaço de Disse. A principal fonte de excesso de colagéneo são as **células de Ito que são activadas durante o desenvolvimento de cirrose**. Os estímulos para essa activação podem ter várias origens (ver figura 10).

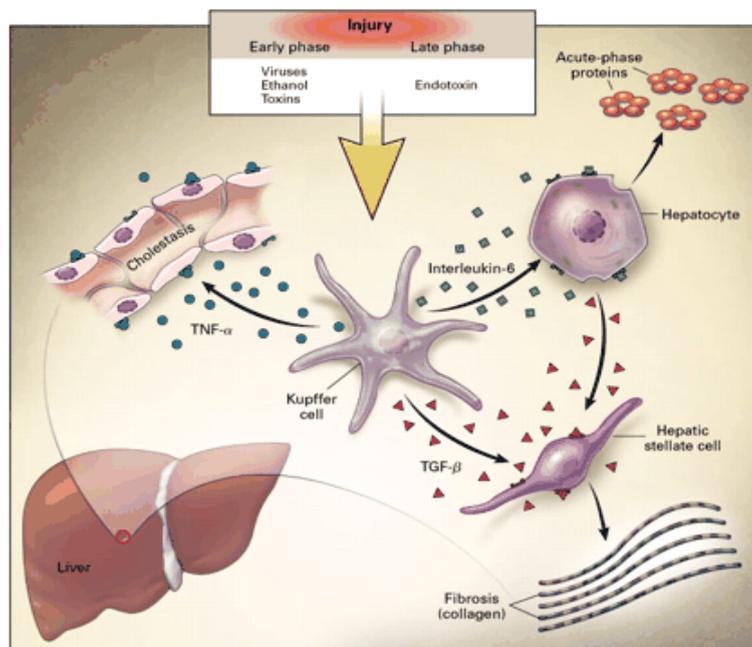


Fig.10 – Mecanismos para a estimulação de produção de colagéneo pelas células de Ito. O estímulo inicial pode variar. No entanto a longo prazo o mecanismo para cirrose parece ser semelhante. As células de Ito são activadas por diversas citocinas inflamatórias, destacando-se o **TNF- α** e o **TGF- β** produzidos pelos hepatócitos lesados e cels de Kupffer, mas também directamente por toxinas.

Através do processo de lesão contínua, activação de células de Ito e fibrose hepática, os hepatócitos remanescentes são estimulados a regenerar-se, proliferando como nódulos esféricos dentro dos limites dos septos fibrosos. O resultado final é um fígado fibrótico nodular no qual o transporte de sangue até aos hepatócitos está muito comprometido, assim como a capacidade dos hepatócitos de secretarem substâncias para o plasma e para as vias biliares. A **fibrose e a distorção da vasculatura com comprometimento do fluxo sanguíneo levam à hipertensão portal** (aumento da tensão sanguínea na veia porta), outra **característica fundamental da cirrose**.

Clínica da cirrose: Os aspectos clínicos da cirrose hepática derivam das alterações morfológicas que ocorrem no fígado e frequentemente reflectem a severidade do dano hepático e não a etiologia subjacente. A **hepatomegalia** apesar de frequente não é obrigatória, podendo mesmo em determinados doentes o fígado estar diminuído de volume. Quando presente, a palpação de **um fígado duro e nodular** é um achado quase constante. A clínica da cirrose hepática depende do grau de insuficiência hepática e do grau de hipertensão portal e esses factores variam de doente para doente, sendo que enquanto alguns doentes têm mais sintomas resultantes da hipertensão portal, outros têm mais sintomas da insuficiência hepática. No entanto, geralmente **numa fase terminal a clínica reflecte uma insuficiência hepática e uma hipertensão portal grave**. Algumas das alterações clínicas que podemos encontrar num doente com cirrose podem também depender da etiologia e não obrigatoriamente da doença hepática. Por exemplo, no alcoolismo é frequente encontrarmos achados devido ao efeito tóxico directo do álcool como a hipertrofia parotídea (álcool no esófago provoca um reflexo que estimula a secreção de saliva) e as contracturas de Dupuytren (dedos em garra por fibrose da fáscia palmar) alterações que não estão especificamente relacionadas com a cirrose.

- **Insuficiência hepática:** Cirrose não é igual a insuficiência hepática. Muitos doentes podem viver anos com cirrose, sem a clínica de insuficiência hepática, apesar de frequentemente existirem sintomas inespecíficos como a anorexia e a fadiga. Os sintomas/sinais dependentes principalmente da perda de massa hepatocelular funcionante e, portanto não da hipertensão portal, incluem **icterícia, hipercolesterolemia, desnutrição, desregulação do metabolismo glicídico, edemas** (por menor síntese de proteínas plasmáticas, nomeadamente da albumina, com diminuição da pressão oncótica do plasma e extravasamento de fluido para os tecidos), **coagulopatias** e maior tendência hemorrágica (por menos síntese de factores de coagulação) e uma variedade de **anormalidades metabólicas**. Por exemplo no homem a diminuição do clearance hepático de androstenediona (entre outras hormonas) leva a um aumento da formação periférica de estrogéneos que por sua vez provocam **impotência, diminuição da libido, diminuição da pilosidade, ginecomastia** (aumento do tamanho das glândulas mamárias), **telangiectasias e aranhas vasculares** (dilatação dos vasos cutâneos), **atrofia testicular** (o efeito tóxico do álcool também ajuda) e **eritema palmar**. Na mulher **diminuição da libido**, sinais de **virilização e irregularidades menstruais** são também muito comuns.

- **Hipertensão portal:** Mais uma vez cirrose não é igual a hipertensão portal, aliás esta pode ter múltiplas causas apesar da cirrose ser a causa mais frequente. Com o aumento da

tensão sanguínea na veia porta o sangue tem tendência a “fugir” do sistema venoso portal de altas tensões para a circulação venosa sistêmica de baixas tensões (fluxo hepatofugal). No entanto para que isso ocorra é necessário a formação de **shunts portossistêmicos** que permitam esse fluxo colateral. Os mais importantes ocorrem nas veias da junção gastroesofágica (**varizes gastroesofágicas**), do recto (**hemorróides** – estas existem frequentemente em pessoas que não têm qualquer doença hepática), do espaço retroperitoneal, do ligamento falciforme do fígado (**veia umbilical**) e colaterais da parede abdominal que aparecem como veias epigástricas tortuosas que radiam do umbigo para o apêndice xifóide e para as margens costais (**caput medusae** – figura 11).

Como o baço se encontra na circulação portal a **esplenomegalia** é também um achado comum com frequente aumento da sua função filtradora (**hiperesplenismo**) e consequente **trombocitopenia**.



Fig.11 – Caput medusae

- **Insuficiência hepática e hipertensão portal:** Muitos dos sintomas/sinais mais importantes da cirrose (ascite, encefalopatia hepática) **dependem quer da insuficiência hepática quer da hipertensão portal**, no entanto, isto não quer dizer que estes não possam aparecer em situações graves em que só um dos factores exista de forma importante. Por exemplo a encefalopatia hepática (*ver infra*) apesar de ocorrer em casos de cirrose onde se verifica frequentemente coexistência de hipertensão portal e insuficiência hepática grave pode também ocorrer em situações de insuficiência hepática aguda (e.g. hepatite fulminante). Por outro lado a ascite (*ver infra*) apesar de ser mais típica da cirrose pode ocorrer em situações em que só se verifica hipertensão portal grave com a função hepática preservada (e.g. trombose da veia porta).

A **ascite** representa um acumulo de líquido em excesso na cavidade peritoneal e pode traduzir-se clinicamente por aumento do perímetro abdominal, embora numa fase inicial apenas possa ser identificada por exames de imagem (e.g ecografia). A patogenia da ascite é complexa (ver fig.12) mas não há duvida do que se por um lado o aumento da

pressão do sistema porta e o comprometimento do fluxo linfático pela fibrose hepática aumentam a pressão hidrostática na circulação esplâncnica, por outro lado, a hipoalbuminemia diminui a pressão oncótica, ambos os factores a contribuir para o extravasamento de líquido para a cavidade peritoneal.

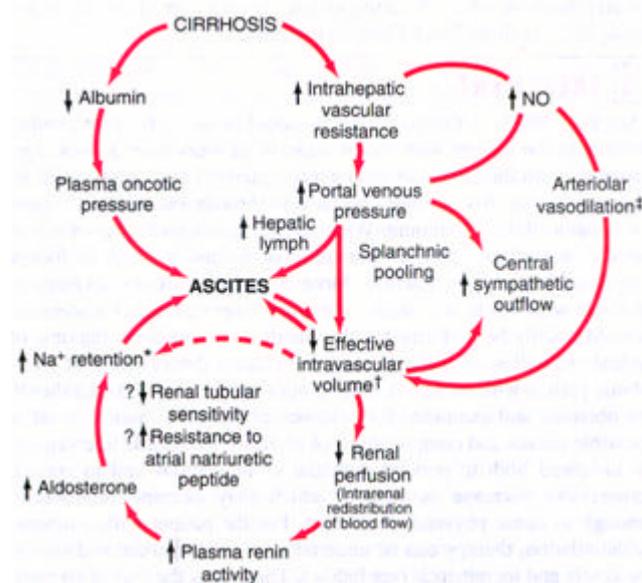


Fig.12 – Patogenia da ascite. Múltiplos factores parecem estar envolvidos no desenvolvimento da ascite.

A **encefalopatia hepática** é um complexo síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por distúrbios do comportamento e alterações neurológicas que pode eventualmente terminar em coma. Deve-se a um conjunto de substâncias tóxicas (entre as quais a amónia) que normalmente são metabolizadas a nível hepático mas que, devido à insuficiência hepática por um lado e ao número elevado de shunts vasculares portossistémicos que ultrapassam a barreira hepática por outro, chegam à circulação sistémica e exercem os seus efeitos a nível do sistema nervoso central.

A **tendência hemorrágica** dos doentes cirróticos é também dependente por um lado da insuficiência hepática, devido à diminuição da síntese de factores de coagulação, e por outro lado da trombocitopenia e dos vasos colaterais dilatados que aumentam ainda mais a tendência hemorrágica destes doentes. A **hemorragia digestiva por erosão de varizes esofágicas** é uma frequente causa de morte nos doentes cirróticos.

O **aumento da susceptibilidade a diversas infecções** depende também não só da perda de função hepática com diminuição de produção de diversos factores imunológicos mas também da presença de *shunts*, que fazem com que agentes intestinais geralmente filtrados pelo fígado atinjam directamente a circulação sistémica.

- **Outras complicações sistémicas:** Traduzindo a grande diversidade das funções hepáticas é natural que uma disfunção hepática grave atinja praticamente todos os órgãos. A circulação hiperdinâmica e o desequilíbrio entre vasoconstrictores, vasodilatadores e outros mediadores metabolizados ou sintetizados pelo fígado vão ter consequências em praticamente em todos os sistemas fisiológicos.

Salienta-se o **síndrome hepatorenal**, que é uma complicação frequentemente fatal que ocorre em alguns dos doentes cirróticos graves e cuja patogenia não está totalmente esclarecida. Os rins estão estruturalmente intactos e parecem ser diversos mediadores (angiotensina II, noradrenalina, endotelina) libertados em resposta à intensa vasodilatação esplancnica que ocorre na doença hepática grave que vão actuar provocando uma intensa vasoconstrição na circulação renal que dificilmente é reversível.

Os pulmões estão também frequentemente atingidos com muitos dos doentes hepáticos crónicos a terem algum grau de **hipoxemia** (diminuição dos níveis de oxigénio no sangue). O **síndrome hepato-pulmonar** caracteriza-se pela associação de doença hepática com hipoxemia, platipneia (falta de ar na posição de sentado) e dilatações vasculares intra-pulmonares. A hipoxemia neste caso deve-se a comunicações artério-venosas com *shunts* intra-pulmonares. Este síndrome é distinto da **hipertensão porto-pulmonar**, outra possível complicação, em que se verifica uma intensa vasoconstrição pulmonar com conseqüente hipertensão pulmonar e possível evolução para insuficiência cardíaca direita.

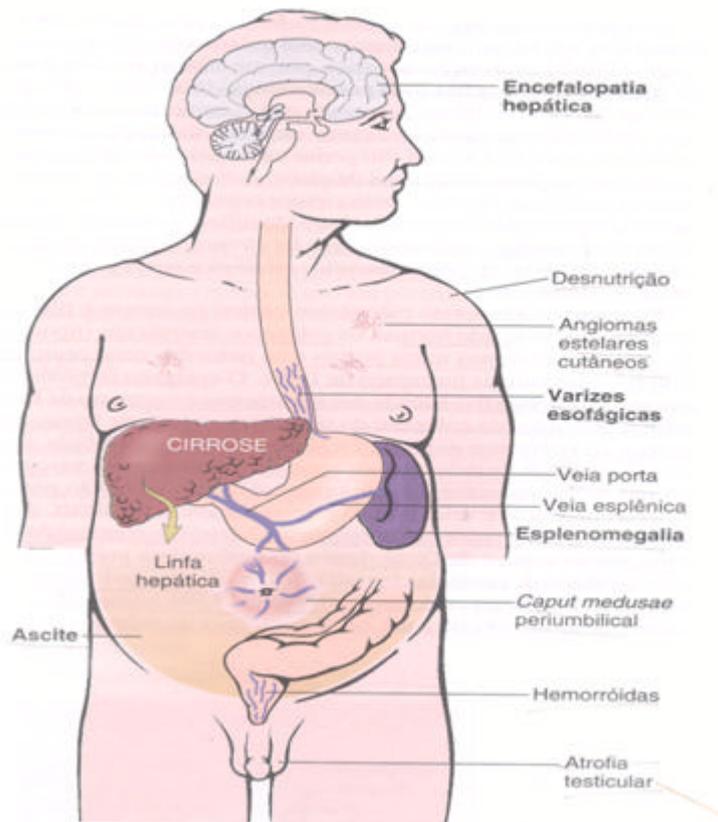


Fig.12 – Alguns aspectos clínicos da cirrose hepática

- **Carcinoma hepatocelular**. O carcinoma hepatocelular primário é a terceira causa de morte por cancro em todo o mundo e é uma consequência frequentemente fatal da cirrose. Cerca de **90% dos carcinomas hepáticos aparecem sobrepostos numa cirrose** e, portanto, todas as formas de cirrose são factores de risco para hepatocarcinoma (apesar

do maior risco ser nas cirroses de forma vírica). Numa cirrose de causa vírica a taxa de incidência de hepatocarcinoma é cerca de 3% ao ano.

Clinicamente é frequentemente difícil suspeitar de hepatocarcinoma já que os sintomas inespecíficos de anorexia, astenia, emagrecimento, icterícia, dor no hipocôndrio direito são geralmente atribuídos à doença hepática de base. No entanto, deve-se suspeitar de hepatocarcinoma sempre que um doente com cirrose hepática compensada entra em **descompensação com agravamento progressivo da ascite, encefalopatia, hemorragias e icterícia.**

Analicamente é também difícil suspeitar de hepatocarcinoma já que apesar do aparecimento de um hepatocarcinoma sobreposto numa cirrose poder estar associado a um aumento progressivo da FA e a um aumento das transaminases, muitas vezes e principalmente numa fase precoce isso não se verifica. Além disso, na cirrose o valor da FA e das transaminases é bastante variável com o tempo. Por essa razão, os exames de imagem, nomeadamente a ecografia e o TC são essenciais numa suspeita de hepatocarcinoma. As *guidelines* actuais recomendam em todos os doentes com cirrose a **realização de 6 em 6 meses de uma ecografia hepática** acompanhada por um estudo analítico que inclui o **doseamento da a-fetoproteína**, um marcador tumoral que aparece elevado em cerca de 50-70% dos hepatocarcinomas. A TC (ou a RMN) devem-se realizar se aparecer alguma lesão não clara na ecografia (muitas vezes é difícil distinguir um nódulo cirrótico de um hepatocarcinoma) ou se se verifica uma elevação da a-fetoproteína. A biopsia hepática é o passo final no diagnóstico.

7. CONCLUSÃO

O fígado é um órgão central na fisiologia do corpo humano, realizando numerosas funções vitais, muitas das quais ainda não totalmente compreendidas. Está sujeito a uma grande variedade de agentes agressores e, portanto, perante uma lesão hepática é necessário da parte do médico um profundo conhecimento da fisiologia hepática para melhor orientar o estudo do doente. Como vimos, apesar da lesão hepática poder ter um padrão clínico característico nem sempre isso acontece e muitas vezes para se chegar a um diagnóstico é necessário um vasto conjunto de exames.

É um órgão com uma alta capacidade regenerativa podendo o doente que sobreviva a uma lesão hepática aguda grave (e.g.hepatite fulminante) recuperar totalmente a longo prazo a função hepática. No entanto, quando sujeito a uma lesão crónica geralmente responde com um processo que eventualmente leva à cirrose hepática, um processo quase sempre irreversível e quase sempre evolutivo para uma insuficiência hepática incompatível com a vida. Por essa razão torna-se essencial um diagnóstico e tratamento precoces da lesão hepática já que, nessa fase, a lesão pode ser totalmente recuperável.

Na era actual de grande evolução tecnológica e médica ainda não existem formas artificiais para substituir o fígado em situações de insuficiência hepática grave, em contraste com o que se verifica para outros órgãos vitais como para o coração (coração artificial) e para os rins (aparelhos de hemodiálise), o que para além de traduzir a complexidade da função hepática mostra que ainda são necessários muitos estudos para melhor e totalmente se compreender a fisiologia hepática.

BIBLIOGRAFIA

1. Winita Hardikar and Frederick J. Suchy. **Hepatobiliary function.** In: Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, editors. *Medical physiology*, ed 1, Saunders, 2003; Chap.45: 975-1002.
2. Henry J. Blinder and Adrian Reuben. **Nutrient Digestion and Absorption.** In: Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, editors. *Medical physiology*, ed 1, Saunders, 2003; Chap.44: 947-974.
3. Howard C. Kutchai. **Gastrointestinal Secretions.** In: Berne RM, Levy MN, editors. *Physiology*, ed 5, Mosby, 2004; Chap.32: 566-594.
4. Howard C. Kutchai. **Digestion and Absorption.** In: Berne RM, Levy MN, editors. *Physiology*, ed 5, Mosby, 2004; Chap.33: 594-622.
5. Daniel S. Pratt and Marshall M. Kaplan. **Jaundice.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005; Chap.38: 238-243.
6. Robert M. Glickman. **Abdominal Swelling and Ascites.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005; Chap.39: 243-246.
7. William L. Hasler. **Approach to the patient with Gastrointestinal Disease.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005; Chap.272: 1725-30.
8. Marc Ghany. **Approach to the patient with Liver Disease.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005, Chap.282:1808-13.
9. Daniel S. Pratt and Marshall M. Kaplan. **Evaluation of Liver Function.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005; Chap.283: 1813-17.
10. Alan W. Wolkoff. **The Hyperbilirrubinemias.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005, Chap.284:1817-22.
11. Raymond T. Chung. **Cirrhosis and Its Complications.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005, Chap.288:1858-69.
12. Norton J. Greenberg. **Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005, Chap.292:1880-91.
13. Jules L. Dienstag. **Tumors of the Liver and Biliary Tract.** In: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Jameson JL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 16, McGraw-Hill, 2005, Chap.78:533-537.
14. James M. Crawford. **O Fígado e o Trato Biliar.** In: Cotran RS, Kumar, Collins, editors. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*, ed 6, tradução Guanabara Koogan, 2000, Chap.18: 759-808.
15. Diniz de Freitas. **Abordagem Clínica do Doente com Patologia Hepática.** In: Diniz de Freitas, editor. *Gastreterologia-Semiologia Clínica e Laboratorial*, 2005, cap.XIV: 201-210.
16. Diniz de Freitas. **Icterícia.** In: Diniz de Freitas, editor. *Gastreterologia-Semiologia Clínica e Laboratorial*, 2005, cap.XV: 211-232.
17. Diniz de Freitas. **Ascite e Peritonite Bacteriana Espontânea.** In: Diniz de Freitas, editor. *Gastreterologia-Semiologia Clínica e Laboratorial*, 2005, cap.XVIII: 257-272
18. Diniz de Freitas. **Hipertensão Portal.** In: Diniz de Freitas, editor. *Gastreterologia-Semiologia Clínica e Laboratorial*, 2005, cap.XIX: 273-294.
19. Diniz de Freitas. **Complicações Sistêmicas da Doença Hepática.** In: Diniz de Freitas, editor. *Gastreterologia-Semiologia Clínica e Laboratorial*, 2005, cap.XX: 295-320.
20. Diniz de Freitas. **Fígado e Vias Biliares.** In: Diniz de Freitas, editor. *Gastreterologia-Semiologia Clínica e Laboratorial*, 2005, cap.XXXVI: 537-566.
21. Tadataka Yamada. **Approach to the patient with Jaundice.** In: Tadataka Yamada, editor. *Handbook of Gastroenterology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Chap.16: 105-113.

22. Tadataka Yamada. **Approach to the patient with Abnormal Liver Chemistry Values.** In: Tadataka Yamada, editor. *Handbook of Gastroenterology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Chap.17: 113-124.
23. Tadataka Yamada. **Approach to the patient with Ascites.** In: Tadataka Yamada, editor. *Handbook of Gastroenterology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Chap.18: 124-133.
24. Tadataka Yamada. **Cirrhosis, Portal Hipertension, and End-Stage Liver Disease.** In: Tadataka Yamada, editor. *Handbook of Gastroenterology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Chap.66: 529-539.
25. Tadataka Yamada. **Primary Hepatic Neoplasms.** In: Tadataka Yamada, editor. *Handbook of Gastroenterology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Chap.67: 539-547.
26. Robert H. Knopp. **Drug treatment of lipid disorders.** N Engl J Med 1999; 341(7): 498-511.
27. Michael Trauner, Peter J. Meier, and James L. Boyer. **Molecular Pathogenesis of Cholestasis.** NEnglJ Med 1998;339:1217-1227.
28. William M. Lee. **Drug-Induced Hepatotoxicity.** N Engl J Med 2003;349:474-485.
29. Alan R. Tall. **Protease Variants, LDL, and Coronary Heart Disease.** N Engl J Med 2006;354:1310-1312.
30. Wands J. R. **Prevention of Hepatocellular Carcinoma .** N Engl J Med 2004; 351:1567-1570.
31. Pratt D. S., Kaplan M. M. **Primary Care: Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients.** N Engl J Med 2000; 342:1266-1271.
32. Bonis P. A.L., Friedman S. L., Kaplan M. M. **Is Liver Fibrosis Reversible?** N Engl J Med 2001; 344:452-454.
33. Schafer D. F., Sorrell M. F. **Power Failure, Liver Failure.** N Engl J Med 1997; 336:1173-1174.
34. Bialecki ES et al. **Comparison of Liver Biopsy and noninvasive methods for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.** Clin Gastroenterol Hepatol 2006 Mar; 4:361-8.
35. Farinati F et al. **Diagnosis and Prognostic Role of a-fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or neither?** Am j Gastroenterol 2006 Mar; 101:524-32.