

III SEMINÁRIO

**Tema: HEPATOPATIAS – FUNDAMENTOS ESTRUTURAIS, BIOQUÍMICOS
E FISIOLÓGICOS**

Subtemas:

- Estrutura e funções do fígado e das vias biliares
- Metabolismo hepatocitário

Intervenientes:

- Docentes convidados:
 - Doutor José Velosa (Clínica Universitária de Medicina II)
 - Dr. Lucas Batista (Instituto de Anatomia Normal)
 - Dra. Ana Júlia Oliveira Pedro (Instituto de Anatomia Normal)
 - Dr. José Mirones (Instituto de Histologia)
 - Doutora Cristina Marques (Instituto de Fisiologia)
 - Dr. M. Raimundo (Instituto de Fisiologia)
 - Docentes do Instituto de Bioquímica/FML.
 - Dr. Jorge Lima (Instituto de Química Fisiológica)
 - Dr. Henrique do Rosário (Instituto de Química Fisiológica)
-

ANATOMIA DO FÍGADO, DAS VIAS BILIARES E DO SISTEMA PORTA

Localização; configuração exterior; meios de fixação; vias biliares intra e extra-hepáticas; segmentação do fígado segundo a veia porta e segundo as veias hepáticas ou supra-hepáticas; vascularização hepática; drenagem linfática e inervação hepática e das vias biliares; sistema porta hepático.

Histologia Hepática.

Estrutura do Fígado.

Conceitos de Lóbulo Clássico e Ácino.

Veia Centro-Lobular e Espaços Porta.

Sinusóides. Espaço de Disse.

Hepatócitos.

GLOSSÁRIO

Lóbulo clássico – unidade estrutural do parênquima hepático, que em corte se apresenta como uma área hexagonal em que placas/cordões de hepatócitos se dispõem radialmente em torno de uma veia central, tributária das veias supra-hepáticas, tendo à periferia vários espaços porta.

Ácino – unidade funcional do parênquima hepático, formada por uma massa ovóide de células parenquimatosas, dispostas em torno de um eixo constituído por cada arteríola terminal, vénula e ducto biliar que saem lateralmente de um espaço porta. Em cada extremo do ácino encontra-se uma veia centro-lobular do lóbulo clássico, agora designada veia hepática terminal.

Veia Centro-Lobular – veia que ocupa o centro do lóbulo clássico, tributária das veias supra-hepáticas.

Espaço porta – área triangular de tecido conjuntivo contendo um ducto biliar, um ramo da artéria hepática e um ramo da veia porta, rodeadas por uma placa limitante de células hepáticas.

Sinusóides – pequenos canais vasculares (10-30 µm de diâmetro), revestidos por endotélio descontínuo e fenestrado. As suas paredes seguem a superfície

das placas e cordões de hepatócitos, apesar de separados destes por um espaço (Espaço de Disse).

Espaço de Disse – espaço perisinusoidal, entre os sinusóides e os hepatócitos, onde se processa a transferência de substâncias do sangue que percorre os sinusóides para os hepatócitos e vice-versa.

FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO HEPÁTICA

Características Principais:

- Duplo aporte de sangue (venoso e arterial) ao fígado, e arranjo microcirculatório acinar, do qual dependem as funções do parênquima hepático.

Ácino Hepático: (modelo de Rappaport)

- Unidade estrutural, microcirculatória e funcional do fígado

Unidade Microcirculatória do Ácino Hepático

- Distribuição intrahepática dos vasos sanguíneos sua relação com os canalículos biliares
- Características especiais das sinusóides (capilares) hepáticas
- Relação anatomo-funcional das células do parênquima acinar com a sua circulação
- Hemodinâmica da unidade microcirculatória

Regulação da Circulação Hepática

- Importância para o funcionamento do órgão
- Regulação extrínseca ao órgão: Circulação arterial – Débito e Pressão; Circulação portal – Débito e Pressão
- Regulação intrínseca ao órgão:
- Reciprocidade dos débitos arterial e portal
- Hipóteses de explicação: Mecanismo miogénico; “Tampão arterial hepático”; Mecanismo hemodinâmico

PRINCIPAIS FUNÇÕES BIOQUÍMICAS DO FÍGADO

1. *Metabolismo Glicídico*

Glicogénese; Glicogenólise; Gliconeogénese; Homeostasia da glicémia

2. *Metabolismo Proteico*

Interconversão de aminoácidos; Transaminação e desaminação oxidativa; Síntese da ureia; Síntese proteica: albumina, proteínas plasmáticas, factores da coagulação, hemoproteínas.

3. *Metabolismo Lipídico*

Síntese de ácidos gordos e lipoproteínas endógenas; Síntese de corpos cetónicos; Síntese de colesterol e ácidos biliares.

4. *Mecanismos de Destoxificação*

5. *Metabolismo Hormonal*

Inactivação ou modificação de hormonas endógenas: insulina, glicagina, tiroxina, triiodotiro-nina, glicocorticóides, aldosterona, estrogénios, testosterona

6. *Armazenamento*

Glicogénio, vitaminas (A, B₁₂, ác. fólico), ferro

7. *Metabolismo e Excreção da Bilirrubina*

Enzimologia Hepática e das Vias Biliares:

Aminotransferases (aspartato aminotransferase -AST; alanina aminotransferase -ALT); Fosfatase alcalina; 5'-Nucleotidase; Desidrogenase láctica; Colinesterase.

SECREÇÃO BILIAR

Função da Bilis

Componentes da Bilis

Mecanismos de Secreção Biliar

Concentração da Bilis na Vesícula Biliar

Regulação do Esvaziamento da Vesícula Biliar

Circulação Entero-Hepática dos Sais biliares

Controlo da Síntese e Secreção dos Ácidos biliares

TEMA: ALTERAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS E DAS FUNÇÕES DE SÍNTESE E DE EXCREÇÃO

Caso Clínico

Um doente de 46 anos, sexo masculino, recorreu ao S. Urgência devido a queda com fractura de uma costela. Referia desde há 3 semanas náuseas, anorexia, dor no hipocôndrio direito, urina escura e fezes hipocólicas. Negava febre, calafrios e prurido. Tinha até então sido sempre saudável, negando a ingestão de medicamentos, transfusões de sangue e comportamentos de risco para a hepatite vírica. Referia o consumo de álcool desde há vários anos quantificado em cerca de 200 g/dia.

Apresentava febre 38 °C, icterícia das escleróticas, aranhas vasculares na face e no tronco, e o fígado era palpável 5 cm abaixo do rebordo costal. Não tinha esplenomegália, ascite ou edemas.

As investigações revelaram anemia macrocítica ligeira, leucocitose, glicémia 40mg/dl, bilirrubina total 4 mg/dL, bilirrubina directa 3.0 mg/dL, aspartato aminotransferase 120 UI/L, alanina aminotransferase 50 UI/L, γ -glutamyltranspeptidase 400 UI/L, fosfatase alcalina 120 UI/L, albumina sérica 2.9 g/dL, γ -globulina 2,4 g/dL, colesterol 320 mg/dL, tempo de protrombina 16/11 seg (50%). A ecografia hepática mostrou apenas um fígado aumentado de volume. Foi efectuada biópsia hepática que revelou alterações histológicas compatíveis com hepatite e cirrose alcoólicas.

Questões:

1. As análises apresentadas revelam lesão, alterações de síntese e de excreção do hepatócito. Identifique-as.
2. Qual é a alteração analítica mais importante neste doente?
3. Como se explica bioquimicamente a elevação das transaminases e porque há disparidade entre elas?
4. Este doente apresenta elevação da fosfatase alcalina. Qual é a função hepática afectada?
5. Que conjunto de análises traduzem a alteração dessa função hepática?
6. A γ -glutamyltranspeptidase está desproporcionalmente elevada. Porquê?
7. Que outras enzimas poderiam ser pesquisadas?
8. Porque está a bilirrubina elevada?
9. A elevação do colesterol é primária ou secundária?
10. O tempo de protrombina está prolongado. Porquê? Nos casos de colestase prolongada o tempo de protrombina também está prolongado porquê?
11. A γ -globulina está elevada e a albumina está diminuída. Como se interpretam estas alterações?
12. Porque está a glicémia baixa?
13. A doença hepática é responsável pela hipoglicémia? Ou o álcool?

Hepatopatias e homeostasia da glicémia

Regulação fisiológica pela interação entre o metabolismo hepático e as acções da insulina (hepáticas e periféricas).

Metabolismo hepático do etanol e modificações que induz a nível dos processos bioquímicos do hepatócito.

Cirrose e alterações da regulação da glicémia; disfunção do metabolismo hepático e das acções hormonais.

Que tipos celulares contêm transaminases em concentrações relevantes?

AST: Fígado; Músculo cardíaco; Músculo estriado; Rim; Pâncreas; Cérebro; Pulmões.

ALT: Fígado

Qual é a importância das transaminases nas doenças do fígado?

- A – Conceito de hepatite aguda e crónica
 - *Hepatite aguda:* Inflamação aguda do fígado que se caracteriza bioquimicamente por elevação acentuada das transaminases (> 300 UI/L)
 - *Hepatite crónica:* persistência das transaminases elevadas para além de 6 meses
- B – Monitorizar a eficácia do tratamento das hepatites crónicas (B, C e Delta, autoimune, etc)

ELEVAÇÃO DAS TRANSAMINASES

Muito acentuada (> 10 x N):

- Hepatite aguda vírica (A, B, C, D,E)
- Intoxicações (CCl₄; P, cogumelos)
- Isquémia aguda do fígado

Moderada (< 10 x N):

- Cirrose hepática
- Hepatite alcoólica
- Hepatite crónica
- Obstrução biliar

Doenças não hepatológicas em que as transaminases (AST) podem estar elevadas

Cardíacas: Infarto do miocárdio

Musculares: Miosite; Distrofias

Qual é o comportamento das transaminases na hepatite aguda e crónica?

Hepatite aguda: brusca elevação seguida de diminuição gradual até a normalização

Hepatite crónica: elevação mantidas em forma de planalto ou com agudizações

Que tipos celulares contêm fosfatase alcalina em concentração relevante?

Fígado; Osso; Placenta; Intestino delgado

Fosfatase alcalina normalmente elevada

Crianças; Gravidez (3.º trimestre); Idosos; Grupos sanguíneos O e B

ELEVAÇÃO DA FOSFATASE ALCALINA

Muito acentuada ($> 3 \times N$):

- Obstrução biliar (cálculos, tumores das v. biliares)
- Doenças inflamatórias das vias biliares

Moderada ($< 3 \times N$):

- Hepatite aguda
- Cirrose hepática
- Metástases hepáticas
- Granulomas

Enzimas hepáticas cuja elevação traduz

Colestase

Mais usadas clinicamente:

- Fosfatase alcalina
- γ -glutamiltanspeptidase

Outras:

- 5'-Nucleotidase
- Leucina aminopeptidase

Valores de referência:

Aspartato aminotransferase	< 27 UI/L
Bilirrubina total	< 1 mg/dL
Fosfatase alcalina	< 90 UI/L
g-globulina	< 1,6 g/dL
Glicémia	60-100 mg/dL
Alanina aminotransferase	< 29UI/L
g-glutamiltanspeptidase	< 30 UI/L
Albumina	> 3,0 g/dL
T. protrombina	80-100%
Colesterol	<250 mg/dl

LÉXICO

Aranhas vasculares – Angiomas cutâneos com a forma de estrela que surgem na face, parte superior do tronco e membros superiores de doentes com insuficiência hepática.

Ascite – Presença de líquido na cavidade abdominal.

Biopsia – Colheita de fragmento tecidual para exame histológico.

Cirrose – Transformação nodular e fibrótica do fígado.

Colestase – Síndrome (conjunto de sintomas ou sinais) definido clinicamente por prurido, icterícia e urina escura. Bioquimicamente por fosfatase alcalina elevada.

Distrofia muscular – Doença hereditária, degenerativa e atrofica, do músculo.

Ecografia – Exame de imagem que regista as diferentes propriedades acústicas dos tecidos. Muito útil para o fígado, podendo detectar lesões ocupando espaço, dilatação das vias biliares, litíase, etc.

Esplenomegália – Aumento de volume do baço.

Glicemia – Glicose presente no sangue.

Hepatite – Inflamação do fígado caracterizada bioquimicamente por elevação das transaminases.

Hepatite vírica – Hepatites A, B, C, D, E.

Icterícia – Coloração amarelada da pele e/ou das escleróticas.

Infarto – Necrose tecidual por isquémia

Leucocitose – Aumento do número de glóbulos brancos no sangue.

Miosite – Inflamação do músculo

T. protrombina – Duração da conversão da protrombina em trombina. Estão envolvidos os factores da coagulação I, II, V, VII e X, todos produzidos pelo fígado. Pode ser expresso em segundos ou taxa.

Xantoma – Acumulação de lípidos na pele sob a forma de placas amarelo-esbranquiçadas.