

Metabolismo das Bilirrubinas

João Valdivino Lima Ferreira

Aline Viana Bednaski

Janaina Paes de Souza

José Luís Feltrin

Walter Rodrigues Júnior

2024

SUMÁRIO

Apresentação	03
Tópico 1 – Metabolismo da Bilirrubina	04
Tópico 2 – Bilirrubina Não Conjugada	07
Tópico 3 – Hiperbilirrubinemia	11
Tópico 4 - Transporte Ativo da Bilirrubina.....	13
Referências	14



APRESENTAÇÃO

O presente tema teve por objetivo, descrever a origem, a formação e a excreção das bilirrubinas.



TÓPICO 1

METABOLISMO DA BILIRRUBINA

- A icterícia é definida como coloração amarelada da pele, escleróticas e membranas mucosas consequente a deposição, nesses locais, de pigmento biliar (bilirrubina), o qual se encontra em níveis elevados no plasma (hiperbilirrubinemia). A icterícia é clinicamente detectada quando o exame de sangue de bilirrubina ultrapassa 2-3mg/100ml (valor normal: 0,3-1,0mg/100ml).



- Os pigmentos biliares são constituídos por uma cadeia de quatro anéis pirrólicos ligados por três pontes de carbono. É o principal produto de degradação do heme cujas fontes no organismo, são a hemoglobina, a mioglobina e as hemoproteínas.

METABOLISMO DA BILIRRUBINA

- **Em adultos**, são quebrados diariamente cerca de 35g de hemoglobina, resultando na produção de 300mg de bilirrubina. Em condições fisiológicas, a maioria dos eritrócitos normais é sequestrada da circulação após 120 dias de vida pelas células reticulo endoteliais do baço, do fígado e da medula óssea.
- **O fígado** ocupa papel central no metabolismo da bilirrubina, sendo responsável por sua captação, conjugação e excreção. Em condições normais, a bilirrubina não conjugada é rapidamente captada e metabolizada pelo fígado que a prepara para ser eliminada.
- **No retículo endoplasmático**, a bilirrubina não conjugada, que é lipossolúvel, é convertida pela ação da enzima UDP-glicuronosil transferase em compostos solúveis em água que são o monoglicuronato (15% do total) e o diglicuronato (85% do total) de bilirrubina.



METABOLISMO DA BILIRRUBINA

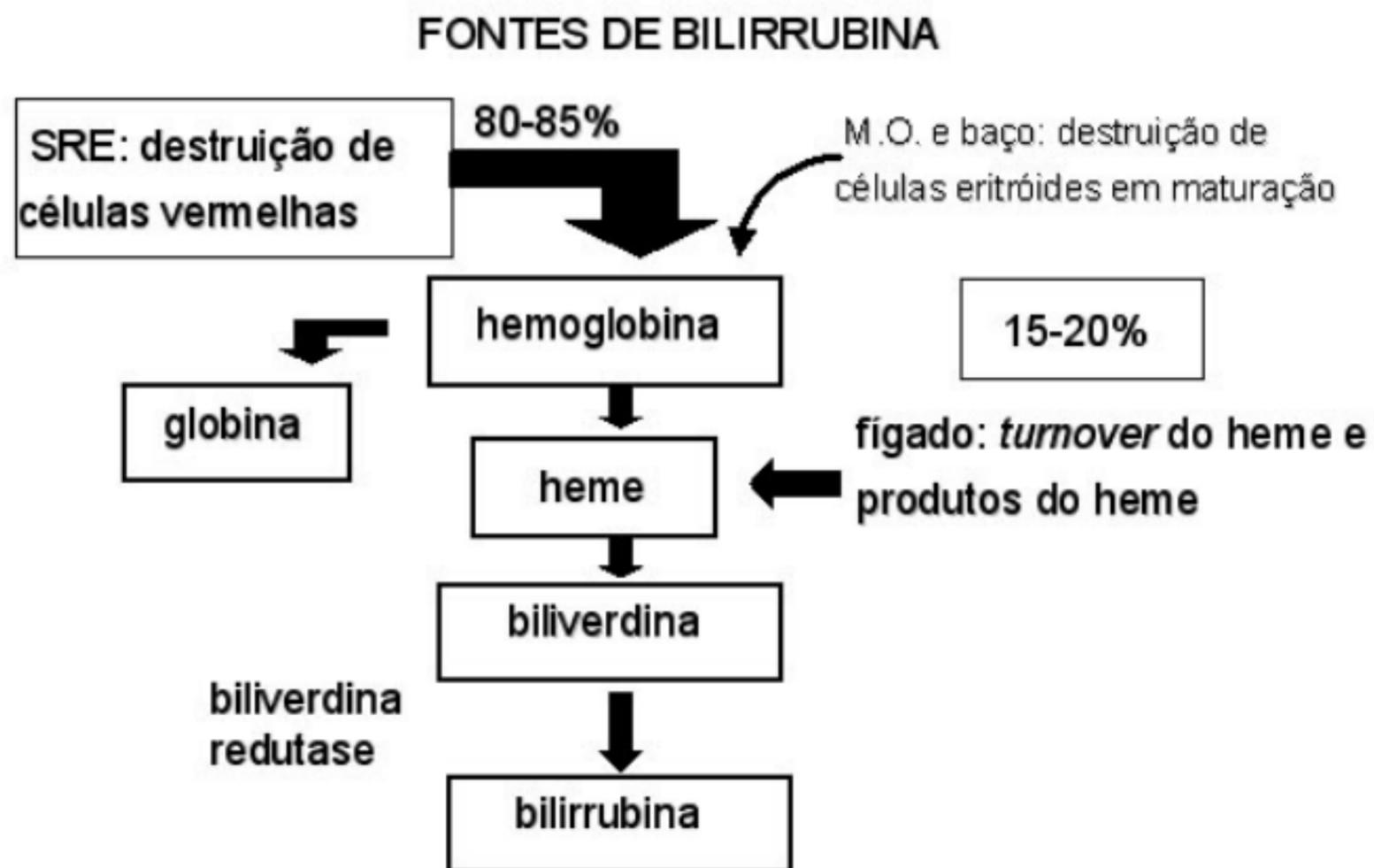


Figura 1: Fontes de bilirrubina. SER: sistema retículoendotelial. M.O.: medula óssea.

- A principal fonte de bilirrubina é a hemoglobina proveniente da quebra de eritrócitos maduros, a qual contribui com cerca de 80-85% da produção total;
- dos restantes 15-20%, uma pequena proporção é proveniente da destruição prematura, na medula óssea ou no baço, de eritrócitos recém-formados e o maior componente é formado no fígado;
- derivado do heme não eritróide e de hemoproteínas hepáticas tais como mioglobina, citocromo e catalases;
- dentro das células fagocíticas ocorre a lise dos eritrócitos e a degradação da hemoglobina.
- a molécula globina é degradada, o anel de ferroprotoporfirina é quebrado e o ferro parcialmente reutilizado para a síntese do heme.
- O produto tetrapirrólico resultante é a biliverdina, que é convertida em bilirrubina pela enzima biliverdina redutase.
- Essa forma de bilirrubina é denominada não conjugada e é lipossolúvel.
- A bilirrubina não conjugada ou indireta liga-se reversivelmente à albumina, forma pela qual é transportada no plasma.

TÓPICO 2

Bilirrubina não Conjugada

- A bilirrubina indireta ou não conjugada é uma forma da bilirrubina que, ainda não foi processada pelo Fígado.
- Ela se forma no momento da destruição das Hemácias e, então, circula pelo sangue, ligada a Albumina, onde chegará ao Fígado, sendo posteriormente convertida em Bilirrubina Conjugada.
- Na sua forma indireta, ela é insolúvel em água, lipofílica e não é captada pelos Rins.



Bilirrubina não Conjugada

Tipos de Bilirrubina

Não-conjugada / indireta	Conjugada / direta
Lipofílica	Hidrofílica
Circula no plasma ligada à albumina (ligação reversível e não-covalente)	Resulta da glicurono-conjugação da bilirrubina não-conjugada
Passa a Barreira Hemato-Encefálica Não é captada pelo rim	Não passa a BHE Captada pelo rim (encontrada na urina em situações patológicas)

Bilirrubina não Conjugada.

Kernicterus é uma enfermidade crônica, irreversível resultante da toxicidade ocasionada pelo acúmulo de elevada quantidade de bilirrubina indireta no sistema nervoso central, em especial, nos núcleos da base e do tronco cerebral.



Metabolismo da bilirrubina



TÓPICO 3

HIPERBILIRRUBINEMIA

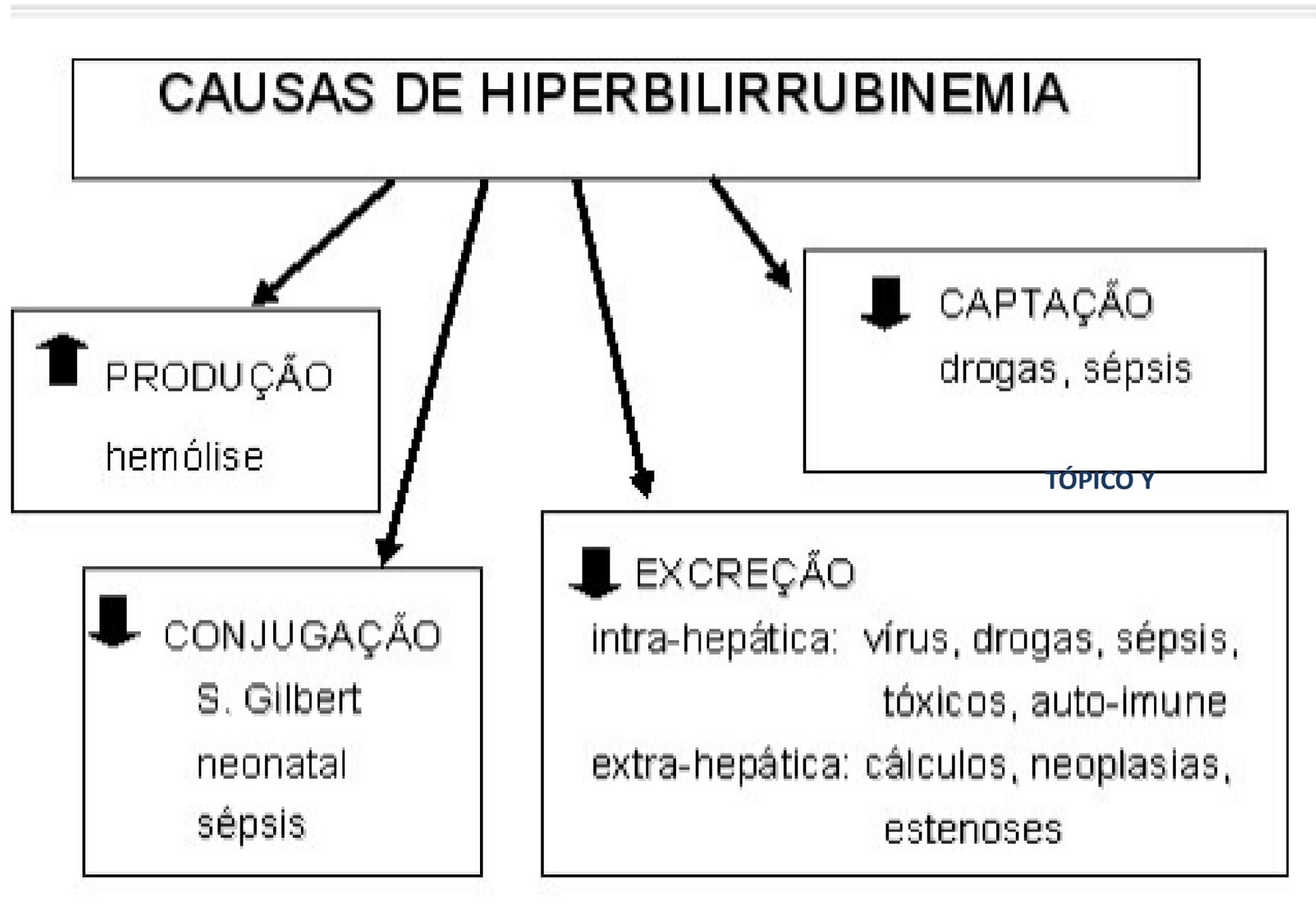


Figura 4: Causas de hiperbilirrubinemia de acordo com o passo metabólico comprometido.

- Concentração plasmática de bilirrubina reflete o balanço entre a taxa de produção e o clareamento hepático.
- Produção estiver aumentada;
- Se houver prejuízo em um ou mais passos do processo de metabolização ou excreção hepática;
- Anormalidades na captação e transporte da bilirrubina do plasma para o hepatócito,;
- Déficit na sua conjugação com o ácido glicurônico, ou na sua excreção para o canalículo biliar;
- Se houver obstáculo ao fluxo de bile na árvore biliar no seu trajeto até o duodeno;
- poderá haver elevação dos níveis séricos de bilirrubina.

HIPERBILIRRUBINEMIA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS NA DEPENDÊNCIA DA FRAÇÃO DA BILIRRUBINA QUE SE ENCONTRA ELEVADA

Hiperbilirrubinemia não conjugada (indireta):

icterícia

Hiperbilirrubinemia conjugada (direta):

icterícia

colúria

hipocolia ou acolia fecal (pode estar ausente)

Figura 3: Manifestações clínicas associadas à hiperbilirrubinemia na dependência da fração da bilirrubina que se encontra aumentada no sangue.

TÓPICO 4

TRANSPORTE ATIVO DA BILIRRUBINA

Transporte ativo da bilirrubina para o canalículo e depois para ducto:

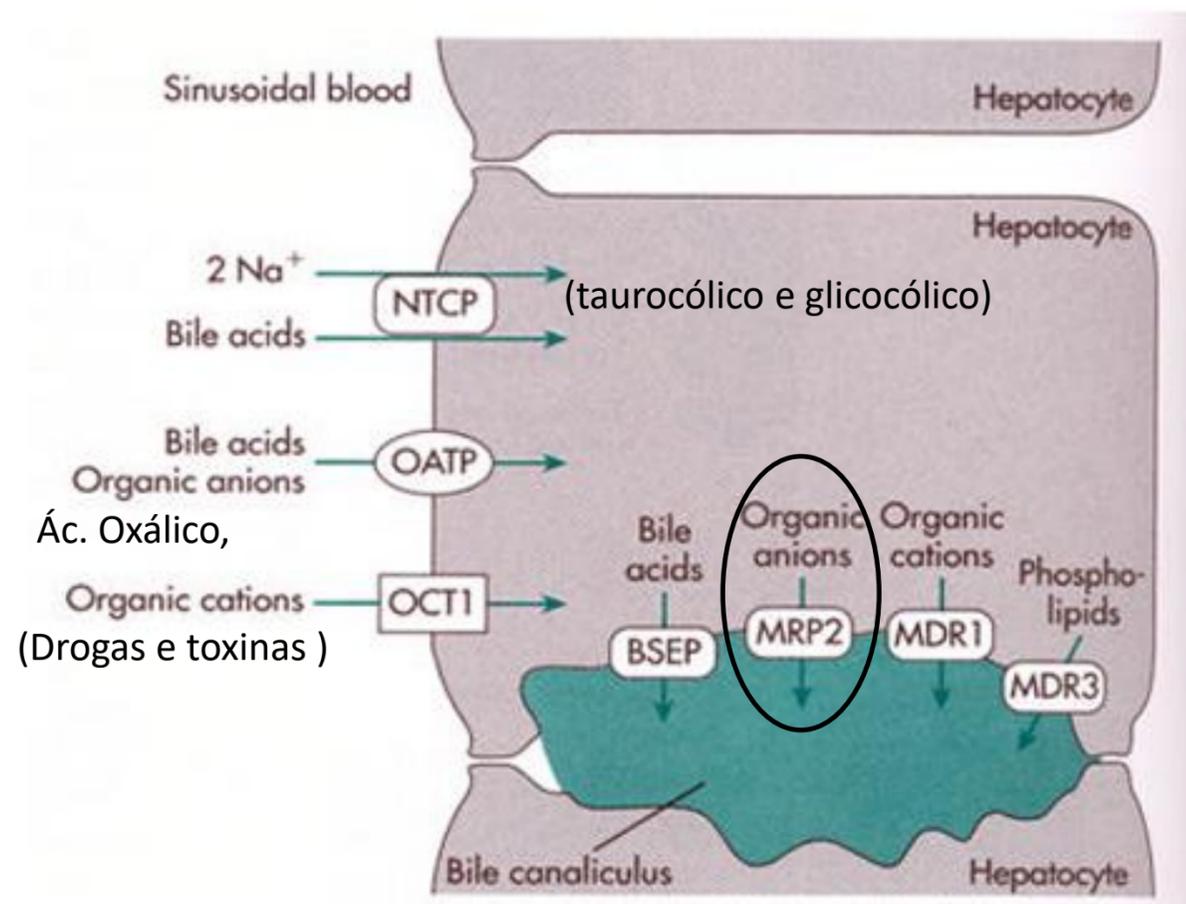


Fig.4 – Proteínas transportadoras dos hepatócitos. Os ácidos biliares são absorvidos pelos hepatócitos por 2 transportadores diferentes. O **NTCP** (*Na⁺-dependent taurocholate transporter*) é um transportador activo secundário que transporta todos os ácidos biliares conjugados, quer primários quer secundários. 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.

REFERÊNCIAS

- MARTINELLI ALC. Icterícia. Medicina, Ribeirão Preto, 37: 246-252, jul./dez. 2004.
- <https://clinicaioa.com.br/o-que-significa-ter-uma-esclera-icterica-ou-anicterica/2024>.

