

disfunção astrocítica e neuronal⁶. O distúrbio da rede oscilatória sináptica produz os sintomas e sinais da EH (Figura 1).

Amônia e seu metabolismo

A amônia deve ser vista como uma neurotoxina pois promove alterações em astrócitos e induz neuroinflamação (Figura 2). Seu papel na EH é fundamental. Existem diferentes processos metabólicos para sua geração ou eliminação em diversos órgãos e sistemas no chamado metabolismo interórgão da amônia.

Produtos nitrogenados são absorvidos e aproveitados pelo organismo, tanto na produção de energia como para a estrutura das células. Dentre os compostos da dieta, as proteínas, os aminoácidos livres e a amônia são fontes de nitrogênio. No organismo, a forma gasosa da amônia (NH₃) coexiste com o amônio (NH₄⁺), sendo que suas concentrações relativas dependem de modificações do pH. Para simplificar, chama-se de amônia o complexo NH₃/NH₄⁺.

A amônia é hidrófila e facilmente transportada no plasma, onde se mantém em baixas concentrações. Ela pode ser sintetizada em vários órgãos, mas as maiores concentrações provêm dos intestinos, secundados pelos rins, havendo trocas metabólicas entre esses diversos compartimentos. Duas principais enzimas interferem no seu metabolismo. A glutamino-sintetase (GS) transforma amônia e glutamato em glutamina, gastando uma molécula de ATP. Por outro lado, a glutaminase ou glutaminase ativada pelo fosfato (PAG) faz a reação inversa,

transformando glutamina em glutamato e amônia⁷. A glutamina é um aminoácido não essencial, abundante em proteínas, que corresponde a 50% da quantidade total de aminoácidos do corpo humano, servindo tanto para doar nitrogênio como aceitá-lo de volta.

Papel dos intestinos no metabolismo da amônia

A alimentação aumenta a produção intestinal de amônia, principalmente as carnes, seguida pelos laticínios e proteínas vegetais, com possível influência dos carboidratos. Além das proteínas da dieta, as bactérias intestinais produzem amônia. No entanto, estudos mais recentes comprovam que 50% da amônia intestinal é gerada a partir de aminoácidos que chegam aos intestinos pela circulação. De fato, a fonte de energia para os enterócitos é a glutamina, a qual é convertida em amônia e glutamato pela ação da PAG. Estudos experimentais e em humanos mostram que 80% da PAG intestinal está no intestino delgado e os outros 20% nos cólons. A glutamina, assim, é importante fonte de amônia, como demonstrado em ratos, em que há produção elevada de amônia mesmo quando desprovidos de flora intestinal⁸. Enquanto no intestino delgado

12
GED

Figura 1: Modelo Atual de Patogênese da EH

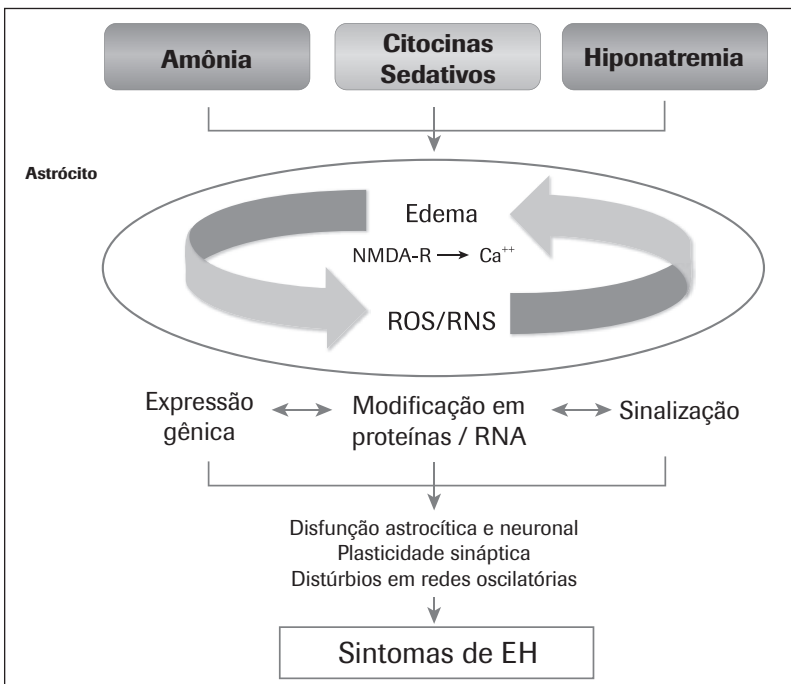
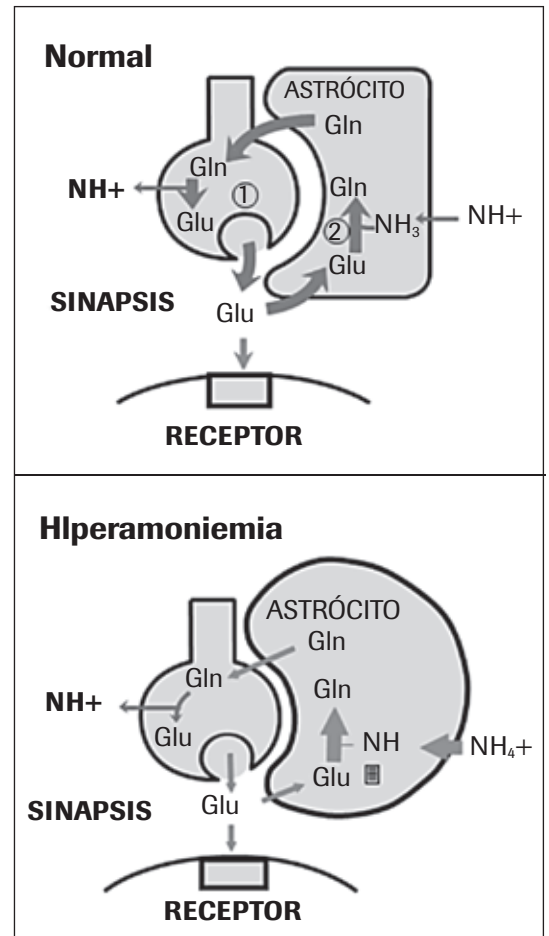


Figura 2: Amônia: uma neurotoxina



a produção de amônia provém principalmente do metabolismo da glutamina no cólon, as bactérias respondem por cerca de 50% da amônia produzida. Assim, conceitos antigos e novas ideias reforçam a importância dos intestinos no metabolismo da amônia.

Papel do fígado no metabolismo da amônia

As proteínas da dieta são carregadas ao fígado para serem metabolizadas, sendo de 100 gramas ao dia a quantidade necessária para suprir nossas necessidades de nitrogênio. O excesso protéico precisa ser convertido em formas não tóxicas a serem eliminadas, e este processo ocorre tanto em hepatócitos periportais como perivenosos. As reações enzimáticas nos hepatócitos, entretanto, são compartimentadas, conforme ilustrado na Figura 3.

Os hepatócitos periportais são providos de arsenal enzimático que caracteriza o conhecido ciclo da ureia, em que a amônia é convertida em ureia, produto final do metabolismo do nitrogênio. Como o processo também envolve o bicarbonato, a detoxificação pode ser afetada por modificações do pH. A presença de PAG nos hepatócitos periportais, agindo na produção de glutamato intramitocondrial, provoca a síntese de enzimas que agem na regulação do ciclo da ureia. Assim, amônia e glutamina, procedentes da veia porta, são os principais substratos para a síntese de ureia, através do ciclo de Krebs.

Os hepatócitos perivenosos são bem menos numerosos do que os hepatócitos periportais e não têm o mesmo arsenal enzimático. Entretanto, a grande quantidade de GS presente nesses hepatócitos permite que eles convertam a amônia em glutamina. Assim, a amônia que escapa de ser detoxificada nos hepatócitos periportais pode sê-la nos perivenosos. Como nestes hepatócitos há tanto PAG como GS, eles têm função regulatória de controlar os níveis de amônia circulante. Assim, em fígados normais, mesmo no período pós-absortivo, não ocorre hiperamoniemia na presença de fluxo hepático adequado⁹.

A diminuição da atividade metabólica em hepatócitos periportais e perivenulares, característica dos processos de dano hepatocelular, reduz a capacidade de detoxificação da amônia, embora isto ocorra apenas em fase tardia. Assim, os níveis de amônia arterial no período pós-absortivo encontram-se discretamente elevados na cirrose (40 a 60 µmol/L), aumentados nos casos de lesão aguda em fígado crônico (70 a 90 µmol/L) e ainda mais na falência hepática aguda (200 a 240 µmol/L)¹¹. Por outro lado, os níveis de amônia no sangue venoso não se relacionam diretamente com o grau de EH, tendo valor diagnóstico muito restrito.

O papel da circulação colateral, tanto intra como extra-hepática, não pode ser esquecido, uma vez que ela pode ser responsável por redução de até 50% na detoxificação hepática de amônia. Em indivíduos com TIPS, este percentual pode chegar a 93%¹⁴.

Figura 3: Detoxificação da amônia no fígado

