

Fígado Gordo Agudo da Gravidez

Acute Fatty Liver of Pregnancy

Giovanna Macabu Semeghini Matuck¹; Maria Clara Souza Teixeira¹; Maria Eduarda Fonseca Souto¹ e Prof. Mauro Pereira de Carvalho Salek²

Resumo: A esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), ou fígado gordo da gravidez, é uma condição que ocorre em gestantes que decorre, muitas das vezes, pela deficiência enzimática de LCHAD (3-hidroxiacilCoA desidrogenase de cadeia longa) fetal, um erro inato do metabolismo. Esse defeito metabólico é responsável por alterações nas reações de beta oxidação e do metabolismo da glicose, gerando uma sintomatologia diversa e inespecífica, com destaque à hipoglicemia. Este artigo tem como objetivo analisar a fisiopatologia e as apresentações clínicas da doença, assim como levantar observações sobre o tratamento e métodos diagnósticos da EHAG.

Abstract: Acute hepatic steatosis of pregnancy (AHS), or fatty liver of pregnancy, is a condition that occurs in pregnant women and is often caused by fetal LCHAD (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) enzyme deficiency, an inborn error of metabolism. This metabolic defect is responsible for alterations in beta oxidation reactions and glucose metabolism, generating diverse and nonspecific symptoms, with emphasis on hypoglycemia. This article aims to analyze the pathophysiology and clinical presentations of the disease, as well as to raise observations on the treatment and diagnostic methods of AHS.

Introdução

O fígado gordo agudo da gravidez (AFPL) é uma condição rara que se manifesta tipicamente no terceiro semestre da gravidez, porém podendo surgir também no segundo semestre ou logo após o parto [1]. A emergência obstétrica potencialmente fatal é caracterizada por insuficiência hepática aguda decorrente de uma esteatose hepática, que é resultado de malformações

genéticas no processo de beta-oxidação dos ácidos graxos no feto. As alterações podem ocorrer em diferentes enzimas e etapas, dependendo do caso específico, no entanto, a mais comum é a deficiência da enzima 3-hidroxiacil-coenzima A desidrogenase de cadeia longa. (LCHAD) [2]. Os sintomas mais comumente apresentados pela paciente são hipoglicemia, acidose metabólica, coagulopatia e icterícia.

1 Monitora de Bioquímica Médica da Faculdade de Medicina Souza Marques.

2 Professor de Bioquímica Médica da Faculdade de Medicina Souza Marques.

A taxa de mortalidade materna associada à condição é de 10%, enquanto o risco fetal atinge 45%, em grande parte devido à dificuldade de diagnóstico decorrente da similaridade entre os sinais e sintomas apresentados pela paciente com outras patologias, como pré-eclâmpsia, colestase intra-hepática da gravidez e hepatite viral [1]. Devido a isso, muitas vezes só é descoberta a doença quando o quadro já está mais avançado, podendo levar a um pior prognóstico para a mãe e bebê. Sendo assim, é necessário se atentar a história e anamnese da paciente pois mães primigestas, história de fígado gordo agudo, pré-eclâmpsia e síndrome de HELLP em gestões anteriores, gravidez múltiplas e fetos do sexo masculino, são alguns dos fatores de risco para a AFLP, e com esse conhecimento prévio, é possível um diagnóstico precoce pelo médico [2].

Apesar de a fisiopatologia e mecanismo de ação da doença não serem muito bem definidos, já se sabe que a alteração genética de enzimas que participam da oxidação dos ácidos graxos é responsável por uma insuficiência hepática com consequente alteração em outras vias metabólicas do organismo materno, uma delas, o metabolismo do glicogênio, por exemplo, que também é prejudicado devido ao quadro formado na doença [3].

Métodos

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa, com o objetivo de explorar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre o fígado gordo na gravidez. A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados e plataformas digitais de busca como, por exemplo, artigos publicados na internet, bem como por livros de bioquímica recomendados pelo corpo docente da disciplina, garantindo uma cobertura ampla e pertinente ao tema.

Ao final do levantamento bibliográfico, foram utilizadas 11 (onze) fontes de pesquisa para compor a discussão e análise do tema, sendo essas bibliografias escolhidas de acordo com a qualidade metodológica e a pertinência em relação ao tema proposto.

Fisiopatologia

Beta Oxidação

A beta oxidação é uma das principais vias de obtenção de energia do organismo humano a partir da oxidação de ácidos graxos (AG) de cadeia longa à acetil CoA.

Para que todo o processo ocorra, é necessário que primeiro ocorra a mobilização dos triglicerídeos (TAGs), que são conservados nos adipócitos na forma de gotículas lipídicas, envoltos por uma monocamada de fosfolipídios. A superfície dessas gotículas é coberta por

proteínas conhecidas como perilipinas, que limitam o acesso ao seu interior, evitando a mobilização prematura dos lipídios. Quando há um sinal hormonal indicando a necessidade de energia metabólica, como os baixos níveis de glicose ou à iminente atividade física, a adrenalina e o glucagon são liberados, ativando a enzima adenilil ciclase na membrana plasmática dos adipócitos, promovendo a produção do segundo mensageiro intracelular AMP cíclico, e ativação da PKA. Assim ocorrem modificações que facilitam a abertura das gotículas lipídicas e os triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo são mobilizados e transportados para os tecidos onde os ácidos graxos podem ser oxidados para gerar energia [4].

Com os ácidos graxos agora livres, eles vão dos adipócitos para a corrente sanguínea onde se ligam à albumina, que os transporta para suas células alvo onde os AGs de 12 carbonos ou menos conseguem passar livremente para a mitocôndria, e ocorrerá sua oxidação, enquanto a maioria dos ácidos graxos, aqueles com 14 carbonos ou mais não conseguem passar pela membrana mitocondrial de forma facilitada, eles precisam primeiro pela lançadeira de carnitina para então serem oxidados [4].

O ciclo da carnitina é composto por três etapas. A primeira etapa é realizada pela enzima acil CoA

sintetase que catalisa a reação de ácido graxo de 14 ou mais carbonos, coenzima A e um ATP para formação acil CoA (ácido graxo ativado), AMP e PPI. O AMP produzido, se liga a uma molécula de ATP e gera duas moléculas de ADP. Com a produção de ácido graxo ativado, é possível dar continuidade à segunda etapa do ciclo, que é realizada a partir da carnitina aciltransferase 1 (CAT1) gerando um complexo de acil CoA + carnitina que com a ajuda de um transportador que mobiliza o complexo acil carnitina para dentro da mitocôndria e simultaneamente transporta uma carnitina livre para fora da mitocôndria [5]. Com o complexo acil carnitina agora dentro da mitocôndria a carnitina aciltransferase 2 (CAT2) age nesse complexo o transformando em acil CoA novamente e carnitina, tal molécula volta para o espaço intermembranas através do mesmo transportador que permitiu sua entrada na célula enquanto o ácido graxo ativo permanece na célula [4].

Com a acil CoA na mitocôndria, é possível dar início à beta oxidação, os ácidos graxos sofrem remoção oxidativa de sucessivas unidades de dois carbonos na forma de acetil-CoA, começando pela extremidade carboxílica da cadeia ácido graxo ativo [6]. Na reação da sequência de quatro reações, a primeira reação tem como substrato o acil CoA, que sofre ação da acil-CoA

desidrogenase, obtém-se como produto enoil CoA e consequente produção de FADH₂. Os elétrons provenientes da acil-CoA graxo que foram transferidos para o FAD, atuam como acceptor de elétrons que transfere imediatamente seus elétrons a um transportador de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial [4]. Neste processo, os elétrons resultantes das reações ingressam na cadeia respiratória, onde são finalmente transferidos para o oxigênio (O₂), acompanhados pela síntese de moléculas de ATP provenientes da transferência de elétrons. Na terceira reação, a β -hidroxiacil-CoA é desidrogenada para gerar β -cetoacil-CoA por meio da ação da enzima β -hidroxiacil-CoA desidrogenase, na qual o NADox atua como acceptor de elétrons. O NADH+H produzido nesta reação transfere seus elétrons para a NADH-desidrogenase, um transportador de elétrons da cadeia respiratória e e ATP é formado a partir de ADP à medida que os elétrons passam para o oxigênio. Na última reação a enzima tiolase age na β -cetoacil-CoA formando dois produtos: acetil CoA (que é direcionada para o ciclo de krebs e posteriormente, cadeia respiratória, com a obtenção de mais ATP) e acil CoA (que irá realizar diversas sequências das reações vistas de acordo com o número de carbonos do ácido graxo que está sendo oxidado) [5].

Sendo assim, é notório que a partir da β oxidação obtém-se grande quantidade de substrato energético a partir da degradação dos ácidos graxos. Em pacientes que apresentam fígado gordo agudo na gravidez, em grande parte dos casos, apresenta uma deficiência fetal na LCHAD, podendo também apresentar uma anormalidade em outras enzimas como por exemplo a CAT1 e acil-CoA desidrogenase, todas essas sendo enzimas que fazem parte do metabolismo de oxidação de AGs, portanto, uma deficiência em uma enzima desta via metabólica provoca consequências à mãe e ao feto [7]. Apesar de ainda não ser conhecido o mecanismo desse defeito na beta oxidação fetal causar APLF na lactante, alguns fatores podem estar envolvidos. Durante o terceiro trimestre da gravidez, ocorre um aumento fisiológico da lipólise e diminuição na β oxidação, o que por si só já gera um maior acúmulo de gordura. Junto a isso, com a dificuldade fetal de oxidar os ácidos graxos, estes são convertidos a triglicerídeos, transportados para a circulação materna e se acumulam no fígado, causando uma lesão hepática. O acúmulo de gordura no órgão leva a insuficiência hepática aguda que resulta em necrose extensa dos hepatócitos, levando a acúmulo de toxinas, aumento do estresse oxidativo, inflamação exacerbada, redução na síntese de fatores

essenciais e aumenta a liberação de citocinas. A destruição hepatocelular compromete a funcionalidade das células hepáticas, prejudicando a capacidade do fígado de exercer suas funções metabólicas vitais [2].

Metabolismo do Glicogênio

O glicogênio pode ser definido como um polímero de glicose, constituindo uma reserva do excedente de glicose para posterior utilização. Essa forma de armazenamento polimerizada é de suma importância porque como ela resulta em um menor número de moléculas de glicose ao nível sérico, há uma redução da osmolaridade visto que esse monossacarídeo osmoticamente ativo [8]. Nos seres humanos os seus principais órgãos de reserva são os músculos esqueléticos e o fígado, correspondendo cerca de 300g e 100g, respectivamente. O glicogênio é formado nesses órgãos quando o nível de glicose no organismo ultrapassa sua demanda, como acontece no período pós prandial [8]. Apesar de o teor de glicogênio no fígado ser maior do que no músculo, cerca de 75% do glicogênio total do corpo está armazenado no tecido muscular, já que a massa muscular é significativamente maior do que a do fígado [9].

Quando essas reservas são degradadas elas servem para propósitos distintos. O glicogênio armazenado no tecido muscular fornece

uma fonte rapidamente acessível de glicose, que é utilizada no processo de glicólise diretamente dentro do músculo. Em contrapartida, o glicogênio hepático desempenha um papel crucial como reserva energética, sendo responsável por manter os níveis de glicose no sangue durante períodos de jejum [9]. Ou seja, isso significa que o glicogênio muscular fornece energia exclusivamente para suas próprias fibras, com a glicose gerada a partir de sua degradação não sendo liberada para a corrente sanguínea.

Em contraste, o fígado não utiliza diretamente o glicogênio que armazena; a degradação deste polímero resulta na liberação de glicose, que é então exportada e disponibilizada para outros tecidos. Nesses tecidos, a glicose é oxidada em dióxido de carbono (CO₂) e água (H₂O) em condições aeróbicas, enquanto, em situações anaeróbicas, é convertida em lactato [8].

As enzimas que são responsáveis pelas vias metabólicas relacionadas ao glicogênio, síntese e degradação, assim como as proteínas reguladoras desses processos, estão presentes justamente como o polímero em grânulos no citoplasma das células.

Glicogênese: Mecanismos da Síntese do Glicogênio

O processo de síntese desse polissacarídeo é conhecido como

glicogênese. Ela envolve a adição contínua de unidades de glicose às extremidades não redutoras de um fragmento de glicogênio. Para que a glicose seja incorporada, ela deve estar na forma ativada, ligada a um nucleotídeo de uracila, formando a UDP-glicose [8].

A UDP-glicose (forma ativa) é gerada a partir de uma sequência de reações bioquímicas. Inicialmente, logo após a entrada da glicose nas células por difusão facilitada, mediada por uma proteína da família GLUT, ocorre a sua fosforilação no carbono número 6, que consome ATP e é catalisada pela glicoquinase no fígado e pela hexoquinase nos músculos. Durante esse processo ela adquire carga negativa e, assim, não volta para a circulação, ficando aprisionada na célula. Em seguida, a glicose 6-fosfato é convertida em glicose 1-fosfato, em um processo mediado pela fosfoglicomutase. A própria enzima é fosforilada, e o grupamento fosfato participa de uma reação reversível em que a glicose-1,6-bisfosfato é um intermediário [9]. Por fim, a glicose 1-fosfato reage com UTP, resultando na formação de UDP-glicose e pirofosfato (PPi), numa reação promovida pela UDP-glicose pirofosforilase. A UDP-glicose serve como substrato para a glicogênio sintase, que é a enzima responsável pela síntese do glicogênio [8].

A glicogênio sintase é respon-

sável por catalisar a formação de uma ligação glicosídica entre o carbono 1 da glicose da UDP-glicose e o carbono 4 de um resíduo terminal de glicose já presente no glicogênio, liberando o difosfato de uridina (UDP) no processo. A inserção de um novo resíduo de glicose ocorre na extremidade não redutora da cadeia de glicogênio existente, resultando no alongamento dos ramos à medida que são formadas ligações glicosídicas do tipo 1→4 de forma sucessiva [9].

As etapas iniciais da glicogênese (síntese do glicogênio) são mediadas pela proteína glicogenina, que desempenha um papel crucial ao fornecer um suporte para que a glicogênio sintase execute sua função. Isso porque a reação catalisada pela glicogênio sintase requer a presença de uma cadeia de glicogênio já existente (primer), à qual novas unidades de glicose são adicionadas. Essa enzima não consegue unir as duas primeiras unidades de glicose para dar início ao polímero [8]. A glicogenina é uma proteína que possui a capacidade de auto glicosilação, ou seja, consegue colocar moléculas de glicose em si mesma, dando início à formação do glicogênio primordial. Essa enzima possui um resíduo de tirosina, onde anexa esse primeiro monômero de glicose, dessa forma, a glicogenina atua catalisando a adição de sete resíduos de glicose provenientes da UDP gli-

cose, estabelecendo ligações 1 → 4 e formando um primer de glicogênio, que servirá como substrato para a glicogênio sintase [9].

A glicogênio sintase é responsável exclusivamente pela formação de ligações glicosídicas do tipo α 1,4. As ramificações no glicogênio são realizadas por uma enzima específica chamada enzima ramificadora. Quando a cadeia em crescimento atinge pelo menos 11 resíduos de glicose, a enzima transfere uma pequena sequência de 6 ou 7 resíduos de glicose de uma extremidade para uma região mais interna da molécula, criando uma ligação α 1,6, esse tipo de ligação só existe no ponto de ramificação. A síntese do glicogênio continua com a adição de resíduos de glicose nas extremidades não redutoras, sob a ação da glicogênio sintase [8].

Glicogenólise: Mecanismos e Regulação do Catabolismo do Glicogênio

A glicogenólise, ou degradação do glicogênio, envolve a remoção sucessiva de unidades de glicose a partir das extremidades não redutoras da molécula. Esse processo é mediado pela enzima glicogênio fosforilase, que necessita da coenzima piridoxal-fosfato para funcionar adequadamente. A glicogênio fosforilase atua catalisando a fosforólise das ligações α 1,4 entre os resíduos de glicose, resultando na liberação de glicose 1-fosfato [8]. A glicose 1

fosfato é convertida pela fosfoglicomutase a glicose 6 fosfato (mecanismo descrito previamente). A reação catalisada por essa enzima é reversível, de modo que a glicose-6-fosfato pode ser formada a partir de glicose-1-fosfato [9].

A glicogênio fosforilase progressivamente atua na cadeia de glicogênio, liberando resíduos de glicose de maneira sequencial, porém sua atividade é interrompida quatro resíduos antes de alcançar uma ramificação. Neste ponto, a degradação do glicogênio pode prosseguir por meio da ação de uma enzima específica, conhecida como enzima desramificadora [8]. Esta enzima apresenta dois sítios catalíticos distintos em uma única cadeia polipeptídica. O primeiro é a glicosiltransferase, responsável por transferir uma unidade trissacarídica de uma ramificação para uma extremidade não redutora, estabelecendo uma ligação do tipo α 1,4, onde, posteriormente, os resíduos podem ser liberados pela glicogênio fosforilase. Essa ação expõe o ponto de ramificação da ligação 1 → 6. O segundo sítio catalítico é uma α 1,6 glicosidase, que catalisa a hidrólise da ligação glicosídica 1 → 6, resultando na liberação de glicose livre [9]. A ação sinérgica da glicogênio fosforilase e dessas enzimas adicionais resulta na degradação completa do glicogênio.

O destino metabólico da glicose 6-fosfato derivada da glicogenólise

se depende do tecido em que é produzida. No músculo, ela pode ser metabolizada pela glicólise anaeróbica, levando à formação de lactato, um processo predominante nas fibras musculares rápidas. Alternativamente, pode ser oxidada através de vias aeróbicas, incluindo a glicólise aeróbica, o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória, resultando na produção de CO_2 e H_2O , sendo essa via mais característica das fibras musculares lentas [8]. A degradação do glicogênio ocorre por fosforólise, resultando na formação de glicose fosforilada, a qual necessita da remoção do grupo fosfato para se converter em glicose livre. No fígado, esse processo é catalisado pela enzima glicose 6-fosfatase, que hidrolisa a glicose 6-fosfato, gerando glicose. Ao contrário da glicose fosforilada, a glicose livre é capaz de atravessar a membrana plasmática por meio de transportadores específicos. A glicose 6-fosfatase está localizada na membrana do retículo endoplasmático, com seu sítio catalítico voltado para o lúmen da organela, e exige a presença de transportadores dedicados tanto para o substrato (glicose-6-fosfato) quanto para os produtos finais da reação (glicose e fosfato inorgânico) [8]. A presença dessa enzima no fígado é essencial para a regulação da glicemia, uma vez que permite a liberação de glicose na circulação. Os hepatócitos, para exercer essa função,

conservam a glicose e utilizam preferencialmente ácidos graxos como principal fonte de energia.

É importante destacar que embora o glicogênio armazenado nos músculos não seja capaz de liberar glicose livre diretamente, uma vez que os músculos não possuem a enzima glicose-6-fosfatase, o piruvato gerado pela glicólise muscular pode ser convertido em alanina por meio de uma reação de transaminação. A alanina é, então, exportada para o fígado, onde é utilizada como precursor na gliconeogênese hepática, contribuindo indiretamente para a produção de glicose [9].

A degradação do glicogênio é um processo rápido e eficiente, facilitado pela estrutura ramificada e a atuação simultânea de enzimas nas extremidades não redutoras. No músculo, ativada pela adrenalina, essa degradação atende rapidamente à demanda energética. No fígado, sob estímulo do glucagon, corrige os níveis de glicose no sangue. O processo não é completamente finalizado, deixando um núcleo para futura ressíntese [8].

Glicogenose

As doenças de armazenamento do glicogênio são um conjunto de distúrbios hereditários caracterizados pela mobilização inadequada de glicogênio ou pelo acúmulo de formas anormais dessa molécula.

Esses distúrbios podem causar danos ao fígado e fraqueza muscular, sendo que algumas dessas condições podem levar à morte precoce [9].

Mecanismos de Regulação da Síntese e Degradação do Glicogênio

As enzimas chave responsáveis pelo controle do metabolismo do glicogênio, como a glicogênio sintase

e a glicogênio fosforilase, são reguladas de forma antagônica por mecanismos alostéricos e pela modificação covalente, por meio de fosforilação e desfosforilação reversíveis. Esse processo de modificação covalente é modulado em resposta a estímulos hormonais, garantindo a adequada síntese ou degradação do glicogênio conforme necessário [9].

Tabela 1: Regulação alostérica da síntese e degradação do glicogênio.

	Glicogênio sintase	Glicogênio fosforilase
Alta de AMP	Inibida	Ativada
Alta de ATP, glicose e glicose 6 fosfato	Ativada	Inibida

A partir dos dados apresentados na tabela, é possível observar que o aumento de ATP, glicose e glicose-6-fosfato estimula a atividade da glicogênio sintase. Isso ocorre porque, em condições metabólicas onde esses moduladores alostéricos estão elevados, o organismo já possui energia suficiente e, portanto,

está apto para armazenar glicogênio. Em contraste, quando há um aumento de AMP, que funciona como um sinalizador de baixa energia no organismo, a glicogênio fosforilase é ativada, promovendo a glicogênólise, garantindo assim o fornecimento de energia necessário.

Tabela 2: Regulação covalente das enzimas da síntese e degradação do glicogênio

	Glicogênio sintase	Glicogênio fosforilase
Ativa	A- Não fosforilada	A- Fosforilada
Inativa	B- Fosforilada	B- Não fosforilada

Como pode ser observado na tabela a glicogênio-sintase existe nos estados fosforilado e não fosfo-

rilado, sendo esta enzima ativa quando desfosforilada, e inativa quando fosforilada. Essa relação é

inversa no caso da glicogênio fosforilase [9].

Essas enzimas são reguladas por meio de duas outras enzimas: a fosforilase quinase e a fosfoproteína fosfatase. A fosforilase quinase atua promovendo a fosforilação, ou seja, a adição de grupos fosfato. Por outro lado, a fosfoproteína fosfatase é responsável pela desfosforilação, removendo esses grupos fosfato. Quando a fosforilase quinase fosforila a glicogênio sintase, essa enzima é convertida para sua forma inativa. Em contrapartida, ao fosforilar a

glicogênio fosforilase, a enzima é ativada.

Por outro lado, a fosfoproteína fosfatase, ao desfosforilar a glicogênio sintase, a reativa, enquanto a remoção do fosfato da glicogênio fosforilase inativa essa última enzima.

É importante destacar que a fosforilase quinase também pode ser regulada por meio de modificação covalente. Sua atividade é modulada por fosforilação e desfosforilação, o que a torna parte de um sistema de controle mais complexo.

Tabela 3: Regulação covalente da fosforilase quinase

	Ativa	Inativa
Fosforilase quinase	Fosforilada	Não fosforilada

A fosforilase quinase presente nos músculos, responsável por ativar a glicogênio fosforilase, é uma enzima tetramérica composta por quatro subunidades distintas: α , β , γ e δ . As subunidades α e β contêm resíduos de serina, que são alvo de fosforilação mediada pela proteína quinase dependente de AMP cíclico (cAMP). A subunidade δ é homóloga à proteína de ligação ao cálcio, conhecida como calmodulina, e é capaz de se ligar a quatro íons de Ca^{2+} . A interação do Ca^{2+} com a calmodulina resulta na ativação do sítio catalítico da subunidade γ , permitindo a atividade da fosforilase quinase, mesmo no estado desfosforilado. No entanto, a forma fosfori-

lada da enzima é completamente ativada apenas na presença de altas concentrações de Ca^{2+} , o que ressalta a importância da disponibilidade de cálcio para a regulação da atividade enzimática e, conseqüentemente, do metabolismo do glicogênio nos músculos [9].

A regulação hormonal do metabolismo do glicogênio é feita a partir dos seguintes mecanismos. A fosforilase quinase é ativada em resposta ao aumento da concentração de AMP cíclico (cAMP). Este incremento na concentração de cAMP resulta na ativação da proteína quinase dependente de cAMP (PKA), que catalisa a fosforilação da fosforilase quinase utilizando ATP. A fosforila-

se quinase, uma vez ativada, por sua vez, promove a fosforilação da glicogênio fosforilase. No fígado, a formação de cAMP é estimulada pela presença de glucagon, um hormônio secretado em resposta à diminuição dos níveis de glicose no sangue. Por outro lado, o músculo não responde ao glucagon; em vez disso, a síntese de cAMP é impulsionada pela norepinefrina, um neurotransmissor liberado em situações de estresse, como medo ou pavor. Essa liberação de norepinefrina aumenta a glicogenólise, preparando o músculo para uma resposta rápida a demandas energéticas elevadas [9].

A desfosforilação da glicogênio fosforilase, da fosforilase quinase e da glicogênio sintase é realizada por uma única enzima, a fosfoproteína fosfatase. Na presença de insulina, essa enzima é ativada, catalisando reações que promovem a remoção de grupos fosfato. Esse processo desencadeia uma cascata de desfosforilação, resultando na estimulação da glicogênese e na inibição da glicogenólise. Adicionalmente, a insulina potencializa esse efeito ao impedir a ativação da glicogênio fosforilase. Com o aumento da captação de glicose promovido pela insulina, ocorre, indiretamente, um aumento na formação de glicose-6-fosfato. Esse composto atua como um inibidor da fosforilase quinase, contribuindo para a regulação do

metabolismo do glicogênio [9].

Desregulação Hepática e Hipoglicemia: Impacto do Fígado Gorduroso Gestacional no Metabolismo do Glicogênio Hepático

Durante a gravidez, diversas condições hepáticas podem surgir, ocasionando sérias repercussões para a saúde da mãe e do feto. Um exemplo notável é a esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), que tipicamente se manifesta entre a 30^a e a 40^a semana de gestação [10]. Essa condição é caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios no fígado, o que pode resultar em insuficiência hepática aguda e em uma série de disfunções metabólicas, afetando também o metabolismo do glicogênio.

No contexto da EHAG, o excesso de gordura no fígado compromete a habilidade do órgão em armazenar e mobilizar glicogênio de maneira eficaz. Como resultado, processos como a glicogênese e a glicogenólise são prejudicados para manter os níveis de glicose no sangue [7].

Além disso, a insuficiência hepática causada pela EHAG também interfere na gliconeogênese, exacerbando a hipoglicemia, uma vez que o fígado não consegue suprir a deficiência de glicose proveniente da degradação do glicogênio por meio da síntese de glicose a partir de outras fontes. Além disso, a gliconeo-

gênese também é deprimida porque o ATP não está disponível a partir da oxidação dos ácidos graxos. Isso culmina em episódios de hipoglicemia severa, uma condição frequentemente observada em casos de insuficiência hepática [7].

Apresentações Clínicas e laboratoriais

Pacientes com esteatose aguda hepática da gravidez (EHAG) tendem a ter manifestações clínicas inespecíficas, com vômitos, náuseas, cefaleia, polidipsia, etc. O início da sintomatologia ocorre após as 36 semanas de gestação, e a mais comum é a apresentação de dor abdominal em região epigástrico ou quadrante superior esquerdo, além de 80 a 90% das pessoas acometidas apresentarem hipertensão e proteinúria, sendo a pré eclâmpsia importante para realizar o diagnóstico diferencial da síndrome HELLP [11].

Apesar da biópsia hepática ser considerada padrão ouro para o diagnóstico da esteatose hepática não alcoólica [12], é um procedimento que pode apresentar riscos para as puérperas, além de ter um grau elevado de dificuldade em relação à sua execução. Dessa maneira, em situações de emergências, é realizada a análise de alterações laboratoriais para que seja feito o diagnóstico diferencial, que, segundo [11], é dado pelos seguintes critérios: se há anemia hemolítica microangiopática,

que é dada a partir do momento em que há a presença de esquizócitos no sangue periférico, bilirrubinas totais maiores ou iguais a 1,2mg/dL ou LDH maior ou igual a 600 UI/L; contagem de plaquetas menor que 100.000 células/microL; TGO maior ou igual a 700 UI.

Dentre outras alterações laboratoriais possíveis que podemos encontrar nos exames de uma paciente que apresenta EHAG, segundo Alves e Neto [13], temos: aumento de transaminases (300 a 500UI/L), de bilirrubina (ate 10mg/dL), aumento de fosfatase alcalina, hipoglicemia grave, hiperuricemia, aumento de ureia e creatinina, leucocitose, anemia discreta, hipofibrinogenemia, aumento do tempo de protrombina.

O primeiro parâmetro alterado é a trombocitopenia, que se relaciona diretamente com a gravidade da doença: quanto maior, mais importante é a enfermidade [11]. Não se enquadrando nesses critérios, é possível definir que o paciente apresenta síndrome HELLP parcial. Também, para realizar o diagnóstico diferencial de EHAG em relação a HELLP, segundo Alves e Neto [13], são usados os seguintes fatores: hipoglicemia, altos níveis de bilirrubina, leucocitose, coagulopatia sem trombocitopenia e vômitos prodrômicos.

Além disso, são usados métodos de imagem para, apesar da bai-

xa sensibilidade, realizar a exclusão de outras patologias e confirmar a EHAG: como a ultrassonografia abdominal, que mostra ascite ou fígado brilhante com aumento de ecogenicidade hepática, o que sugere infiltração gordurosa no fígado; e a tomografia computadorizada de abdome, que mostra uma redução da densidade hepática [11].

Pode haver um envolvimento multissistêmico, com encefalopatia, insuficiência renal aguda, hemorragia pós parto, e outras manifestações menos prováveis, como sepse e edema agudo de pulmão. O sinal mais comum é a hemorragia intra abdominal, que é fator prognóstico negativo e ocorre apesar da realização dos diferentes tipos de parto, podendo também ter hiperbilirrubinemia que pode levar à morte perinatal, além de falência múltipla de órgãos, sofrimento fetal sem motivo aparente e condição clínica severa [13]

Tratamento

O tratamento mais eficaz e resolutivo para a esteatose hepática aguda na gravidez é a realização do parto imediato, uma vez que essa condição é considerada uma emergência obstétrica. Não há relatos na literatura médica que indiquem a resolução dessa síndrome de forma espontânea sem a intervenção do parto. Assim, é fundamental que a cesariana ou o parto vaginal sejam

realizados o mais rápido possível, priorizando sempre a segurança da mãe e do feto [14].

Nos casos mais graves e fulminantes da EHAG, o transplante hepático se torna necessário, especialmente em situações de insuficiência hepática que não se recuperam após o parto. É ideal que a paciente seja monitorada em uma unidade de terapia intensiva, onde possa receber cuidados especializados. A participação de um hepatologista ou de uma equipe de transplante hepático é altamente recomendada para o manejo da disfunção hepática e para a avaliação da necessidade de transplante, caso a função hepática não se normalize após o parto [14].

Adicionalmente, deve-se realizar a reposição volêmica conforme a necessidade, assim como a correção de hipoglicemia e coagulopatias, que pode incluir a administração de plasma fresco, crioprecipitado e plaquetas [11]. A terapia com sulfato de magnésio pode ser integrada ao tratamento, contribuindo para prevenir convulsões, reposição de sangue ou fatores de coagulação, e gestão da pressão arterial [7].

Conclusão

O fígado gordo agudo na gravidez é uma condição obstétrica rara mas potencialmente fatal que pode ocorrer por diversos fatores sendo o principal a deficiência fetal na enzima LCHAD, importante no

processo de beta oxidação. Com um defeito em tal enzima, a oxidação dos ácidos graxos não ocorre de maneira eficiente, e os AGs voltam para sua forma de triglicerídeos, que passam do feto para a circulação materna e posteriormente se alojam no fígado. A esteatose hepática impede que o órgão realize sua função de maneira plena, sendo uma de suas principais funções a regulação de glicose sanguínea através da síntese e degradação de glicogênio, em pacientes com AFPL a glicogênese a glicogenólise estão afetadas e refletem um quadro de hipoglicemia na paciente [2].

O diagnóstico precoce desse distúrbio, associado à interrupção imediata da gestação e ao aprimoramento do suporte em terapia intensiva, resulta em um avanço significativo, com redução expressiva das taxas de mortalidade materna e fetal. Esses fatores contribuem para que a doença, anteriormente com desfecho quase sempre fatal, passe a apresentar um prognóstico com alta probabilidade de recuperação, tanto para a mãe quanto para o feto [3].

Referências Bibliográficas

- [1] Oliveira AB, Silva CD, Souza EF, et al. Fígado gordo agudo da gravidez: aspectos clínicos e diagnóstico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(5):238-45.
- [2] Coutinho LM. Fatores genéticos na esteatose hepática aguda da gravidez. *J Med Maternal Fetal.* 2024;56(2):101-7.
- [3] Marçal RM, Almeida PT, Ribeiro GO, et al. Alterações metabólicas no fígado gordo agudo da gravidez: implicações no metabolismo do glicogênio. *Rev Endocrinol Metabol.* 2010;35(3):135-42.
- [4] Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica de Lehninger.* 6th ed. 2014. Chapter 17.
- [5] Silveira LR, et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante o exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Jun 2011.
- [6] Moraes L. *Bioquímica: Metabolismo Lipídico.* São Paulo: Editora Universitária; 2019.
- [7] Toy EC, et al. *Case Files Biochemistry.* Case 20, p. 179. 2008.
- [8] Marzzoco A, Torres B. *Bioquímica Básica.* 4th ed. São Paulo: ED. Guanabara Koogan S.A.; 2015. Chapter 13.
- [9] Rodwell VW, et al. *Bioquímica Ilustrada de Harper.* 30th ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda.; 2017. Chapter 18.
- [10] Perosa M, et al. Insuficiência Hepática Aguda da Gravidez: Experiência Clínica com Sete Casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(3):159-65.
- [11] Machado L, et al. Síndrome HELLP e fígado gorduroso agudo na gestação. [place unknown]: [publisher unknown]. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/883053/34-figado-gorduroso-e-hellp.pdf>. Accessed: 11 Oct. 2024.
- [12] Apoio M. Doença hepática gordurosa não alcoólica. [place unknown]: [publisher unknown]. Available from: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf.
- [13] Alves B, Neto A. Esteatose hepática aguda da gestação: relato de caso. Available from: <https://revistamedicalreview.org/revista/article/download/50/51/54>.
- [14] Secad. Fígado gorduroso agudo na gravidez. Available from: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/figado-gorduroso-agudo-na-gravidez>. Accessed: 11 Oct. 2024.