

Suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada e estado clínico-nutricional de pacientes cirróticos: série de casos

Supplementation with branched chain amino acids and clinical and nutritional status of cirrhotic patients: a case series

Jacira Sá Santana¹
Ana Lúcia Ribeiro Salomon¹

¹Programa de Residência em Nutrição Clínica do Hospital Regional da Asa Norte da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF Brasil.

Correspondência

Ana Lúcia Ribeiro Salomon
Núcleo de Nutrição e Dietética. Hospital Regional da Asa Norte. Setor Médico Hospitalar Norte, Quadra 101 - Área Especial, Núcleo de Nutrição e Dietética, térreo.
ana.salomon@gmail.com.

Recebido em 19/fevereiro/2014
Aprovado em 25/março/2014

RESUMO

Introdução: a doença hepática, na forma aguda ou crônica, provoca grandes alterações no estado nutricional e no metabolismo de nutrientes do doente, principalmente na utilização de aminoácidos. Mudanças no metabolismo de aminoácidos, com reduções nos níveis dos de cadeia ramificada (BCAA) e elevações nos níveis de aminoácidos aromáticos, tem função importante no aparecimento das complicações da cirrose hepática (CH). A suplementação oral com BCAA pode corrigir tanto transformações metabólicas quanto melhorar a desnutrição associada à cirrose.

Objetivo: avaliar os efeitos da administração de suplemento de BCAA sobre o estado clínico - nutricional de pacientes com CH.

Método: estudo em série de casos com pacientes cirróticos internados no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), entre novembro de 2012 e agosto de 2013. Foram aferidas medidas antropométricas e analisados os resultados de exames bioquímicos antes e após 7 dias de suplementação com BCAA oral.

Resultados: seis pacientes participaram do estudo, não houve melhora da albumina.

Conclusão: existe uma elevada prevalência de pacientes com desnutrição, os valores de albumina não refletiram os efeitos da suplementação na doença hepática e sim o estado clínico-nutricional dos pacientes. Em curto prazo, o BCAA oral não foi eficaz em evitar o agravamento do estado nutricional nem de melhorar o quadro de desnutrição.

Palavras-chave: Hepatopatias; Cirrose hepática; Aminoácidos de cadeia ramificada; Terapia nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Liver disease in its acute or chronic forms, causes major changes in nutritional status and nutrient metabolism of the patient, especially in the use of amino acids. Changes in amino acid metabolism, with reductions in levels of branched chain (BCAA) and elevated levels of aromatic amino acids, plays an important role in the onset of complications of liver cirrhosis (LC). Oral supplementation with BCAA can correct both metabolic transformations and improve malnutrition associated with cirrhosis.

Objective: To evaluate the effects of administration of BCAA supplementation on clinical and nutritional status of patients with CH.

Method: this is a series of cases study with cirrhotic patients conducted at Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), between November 2012 and August 2013. Anthropometric measurements were taken and the results of biochemical tests of albumin were analyzed before and after 7 days of oral supplementation with BCAA.

Results: six patients participated in the study, there was no improvement in albumin.

Conclusion: there is a high prevalence of malnutrition, albumin values did not reflect the effects of supplementation on liver disease but the clinical and nutritional status of patients. In the short term, oral BCAA was not effective in preventing the worsening of the nutritional status and improvement of malnutrition.

Keywords: Liver diseases; Liver cirrhosis; Branched-chain amino acids; Nutrition therapy.

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão que desempenha um papel central nas transformações metabólicas dos nutrientes, sobretudo dos carboidratos, dos lipídios e das proteínas, e tem importante influência no metabolismo de vários hormônios^{1,2}. Por isso, pode-se esperar que a doença hepática (DH), aguda ou crônica, provoque profundas alterações no estado nutricional, no metabolismo de aminoácidos, na utilização da glicose, na absorção e transporte das gorduras e, também, nos estoques das vitaminas e dos minerais, sobretudo do ferro e do cobre, das vi-

taminas lipossolúveis e vitamina B12, uma vez que é o responsável pelo armazenamento destes nutrientes^{1,2}.

A cirrose hepática (CH) é uma doença crônica que se caracteriza por uma substituição da estrutura hepática normal por nódulos fibrosos de estrutura anormal³. Na forma crônica, os pacientes geralmente apresentam inadequações na ingestão dietética e alterações de indicadores bioquímicos, clínicos e antropométricos¹. Independentemente da causa, na CH a desnutrição energético-proteica (DEP) é um achado fre-

quente e está associada a altas taxas de morbidade e de mortalidade, levando a um aumento do risco de complicações fatais^{4,5}. A fisiopatologia da DEP na CH envolve glicólise e gliconeogênese prejudicada, balanço nitrogenado negativo e aumento da lipólise, o que implica em alterações na utilização de substratos e no metabolismo de proteínas e de aminoácidos^{6,7}. Há uma diminuição nos níveis circulantes de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) – leucina, isoleucina e valina – e elevação dos níveis de aminoácidos de cadeia aromática (AAR) – fenilalanina, tirosina e triptofano¹.

Esta pesquisa teve como objetivo principal avaliar os efeitos da administração de suplemento oral fonte de BCAA sobre o estado clínico - nutricional de pacientes com CH.

MÉTODOS

Os pacientes foram mantidos em seu tratamento médico convencional. A seleção da amostra ocorreu no pronto socorro e na clínica médica do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), em pacientes com até 72 horas de internação, entre os meses de novembro de 2012 e agosto de 2013. O tempo de acompanhamento de cada paciente foi de uma semana.

Os suplementos foram fornecidos a pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, com diagnóstico estabelecido de CH e com estabilidade clínica. A suplementação com BCAA obedeceu a mesma adotada por Muto et al.⁸, 12 g diariamente. Como no hospital não se dispõe de suplemento nutricional oral de BCAA puro que atenda a quantidade estabelecida, optou-se por utilizar uma formulação de nutrição enteral rica em BCAA que também pode ser administrado por via oral. Para atingir uma quantidade próxima a estabelecida, foi necessário utilizar 2,5 envelopes do produto por dia. Essa quantidade foi distribuída junto a três refeições (desjejum, merenda e ceia). A participação ocorreu somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

A tomada de medidas antropométricas – peso (kg), estatura (m), IMC (kg/m²) – e laboratoriais (albumina), foram obtidas no início (tempo 0),

ou seja, antes do início da suplementação e após 1 semana de acompanhamento (tempo 1). As amostras de sangue foram coletadas pelo laboratório de análises clínicas do HRAN e analisados de acordo com os métodos padronizados e adotados pelo laboratório.

Também foram coletados dados clínicos gerais como idade, gênero, causa da cirrose, presença de edema (tipo, localização e a classificação do mesmo), complicações da doença (presença de icterícia, varizes esofágicas, desenvolvimento da síndrome hepatorenal, falência hepática, entre outras ocorrências que contribuem para a progressão e para a gravidade da doença).

Foram excluídos do estudo pacientes que tiveram CH em curso com doença renal; aqueles com valores de creatinina acima de 2,0 mg/dl; que estiverem utilizando dieta por via enteral, seja exclusivamente ou por dupla via (enteral mais oral); que estiverem em dieta zero no momento da entrada do estudo; que apresentarem sangramento gastrointestinal; e, que tiverem alta antes de completar 1 semana de acompanhamento e de suplementação nutricional.

Foi utilizada uma estatística simples e descritiva (frequência, percentual, média e desvio padrão) para caracterização da amostra. Os dados coletados foram inseridos no programa Microsoft Office Excel 2007 para realização da análise e, mediante a descrição das variáveis estudadas, foi traçado o perfil e feita a caracterização da amostra.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (CEP/FEPECS/SES-DF), sob o parecer n.º 127.359.

RESULTADOS

A amostra inicial foi constituída por 14 pacientes, adultos e idosos, de ambos os sexos, com diagnóstico definido de CH de qualquer etiologia registrada em prontuário. Destes, um paciente desistiu de participar alegando baixa adesão à suplementação. As demais perdas

foram pelos seguintes motivos: dois pacientes desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA) na primeira semana de suplementação, três tiveram alta hospitalar antes de completar 7 dias de acompanhamento e, após o início da suplementação associada a dieta por via oral,

dois pacientes iniciaram terapia nutricional exclusivamente por via enteral. Desse modo, a amostra final foi constituída por 06 pacientes, sendo 33% (n = 2) do sexo feminino e 77% (n = 4 do sexo masculino), a média de idade foi de 56,3 ± 8,8 anos.

Tabela 1.

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes cirróticos suplementados com BCAA incluídos na pesquisa. Hospital Regional da Asa Norte, Brasília–DF. Período: 2012–2013

Caso	Idade	Gênero	Etiologia da Cirrose	Complicações Clínicas	Albumina: 3,5 - 5,5 g/dL (valores de referência)	
					Pré	Pós
1	60	F	Alcoólica	Colelitíase	3,1	1,2
2	67	F	Alcoólica	Pancreatite Crônica	2,8	2,6
3	63	M	Nódulo Hepático	Ausentes	3,2	3,2
4	50	M	Alcoólica	Pancreatite Crônica	2,5	2,5
5	43	M	Alcoólica	Varizes Esofágicas	3,4	3,5
6	55	M	Alcoólica	HIV	2,4	1,9

Legenda: DIH = Dias de Internação Hospitalar; M = Masculino; F = Feminino.

Tabela 2.

Perfil nutricional dos pacientes cirróticos suplementados com BCAA incluídos na pesquisa. Hospital Regional da Asa Norte, Brasília–DF. Período: 2012–2013

Caso	Edema	Altura (m)	Peso Pré (kg)	Peso Seco Pré (kg)	Peso Pós (kg)	Peso Seco Pós (kg)	IMC Pré (kg/m ²)	IMC Pós (kg/m ²)	Estado Nutricional Pré	Estado Nutricional Pós
1	Ausente	1,61	43,70	43,70	42,50	42,50	16,86	16,40	Magreza	Magreza
2	Ascite, MMII Leve	1,57	75,40	72,20	72,90	69,70	29,29	28,28	Sobre-peso	Sobre-peso
3	Ascite Leve, MMII	1,63	42,60	39,40	38,90	35,70	14,83	13,44	Magreza	Magreza
4	Ascite Moderada	1,78	53,10	47,10	51,10	45,10	14,87	14,23	Magreza Grau III	Magreza Grau III
5	Ascite Moderada	1,70	73,60	67,60	71,60	65,60	23,39	22,70	Eutrofia	Eutrofia
6	Ascite, MMII Moderado	1,84	64,00	55,80	61,80	53,60	16,48	15,83	Magreza Grau II	Magreza Grau III

Nota: Pré = Pré suplementação; Pós = Pós suplementação; MMII = Membros Inferiores.

DISCUSSÃO

Um dos fatores que pode interferir na análise do estado nutricional é a presença de edema. Nesta série de casos, somente um paciente não apresentou edema, a sua ocorrência foi bastante elevada, pois 83% dos doentes tinham ascite (Tabela 2). Deste total, 60% possuíam ascite e edema periférico concomitante. Marchesini et al.⁹ observaram que 50% (87 sujeitos) dos pacientes com cirrose avançada apresentavam ascite, sendo que no decorrer da sua observação, a severidade da ascite foi reduzida com o uso de BCAA.

Em um estudo maior, com duração de 2 anos, na qual 646 pacientes com CH descompensada receberam 12 g/dia de BCAA ou tratamento com uma dieta padrão, a presença e a progressão da ascite e do edema periférico, bem como a existência de EH e de icterícia foram critérios utilizados para caracterizar a gravidade da insuficiência hepática. O grau de ascite (leve/moderado/grave) foi estimado por exame ultrassonográfico. Já o agravamento da EH foi caracterizado como em progressão quando avançou para um grau igual ou superior a III. Como resultado principal, os pesquisadores notaram que a incidência total de agravamento da insuficiência hepática foi significativamente menor no grupo BCAA ($P = 0,015$)¹⁰.

Não foi possível atribuir o uso do suplemento a regressão do edema, pois somente em 3 prontuários dos pacientes desta observação foi encontrado o registro da classificação do grau de ascite, mas sem reavaliação médica ao final do acompanhamento. Para diagnóstico e classificação do grau de ascite, a ultrassonografia é considerada como o tipo de exame mais sensível, contudo essa investigação não constitui uma rotina em nosso meio. A ascite, em qualquer grau, foi detectada por ultrassonografia em 12 (11%) dos 109 pacientes com CH viral da amostra de Tajika et al.⁵ e 21 (19%) tiveram edema periférico na entrada do estudo, sendo a ausência de ascite considerada um indicador de sobrevivência prolongada ($P < 0,01$), o período de acompanhamento foi de 8 anos.

A prevalência de desnutrição proteica e energética na CH é bastante elevada, ficando em

torno de 65 a 90%, percentual que irá depender da etiologia da doença (alcoólica ou não alcoólica) e da gravidade da insuficiência hepática. Contudo, essa alta prevalência de desnutrição é relatada em estudos mais antigos, que incluíam uma grande proporção de pacientes com CH alcoólica¹¹.

Nos casos analisados nesta série, pela classificação do IMC, o número de pacientes desnutridos foi elevado, chegando a ocorrer em 67% ($n = 4$) dos doentes, houve apenas um registro de sobrepeso (Caso 2) e um de eutrofia (Caso 5) (Tabela 2). Cinco pacientes (83%) tinham CH de etiologia alcoólica, sendo que 60% (3/5) destes estavam desnutridos, o que corrobora as observações de Marchesini et al.¹¹ referidas no parágrafo anterior, de que há uma grande associação entre a CH alcoólica e a desnutrição.

A desnutrição proteica é predominante na CH, esta forma de desnutrição se caracteriza pela diminuição na concentração de proteínas plasmáticas e mudanças na composição corporal do doente¹². Mesmo nos cirróticos com um consumo alimentar aparente adequado, a desnutrição proteica – manifestada por essa redução da massa muscular esquelética e hipoalbuminemia – pode existir¹⁰. A desnutrição afeta muito o prognóstico desses doentes, o que reforça o papel da terapia nutricional no controle desses déficits, sendo importante também para melhorar o prognóstico dos pacientes¹². Uma melhora nas medidas antropométricas pode ser atribuída ao suporte nutricional com BCAA, sendo esta melhora um preditor significativo de sobrevivência em longo prazo¹³.

Os estudos que caracterizaram o tipo de desnutrição predominante em suas amostras utilizaram a calorimetria indireta para avaliar a composição corporal ou uma associação entre valores laboratoriais de proteínas plasmáticas e as medidas antropométricas. Tendo-se como base esta associação, dois pacientes desnutridos desta série (Casos 1 e 6) não apresentaram melhora dos valores da albumina após o período de suplementação, nos outros dois casos de desnutrição houve manutenção da albumina (Casos 3 e 4) (Tabelas 1). Apenas no paciente eutró-

fico houve melhora deste parâmetro. Portanto, não é possível atribuir a melhora, a piora ou a manutenção do estado nutricional à suplementação, pois a própria cirrose também interfere nesta observação.

Em longo prazo, a administração oral de BCAA é capaz de produzir aumento na albumina sérica em doentes cirróticos e levar a uma melhora do prognóstico e da qualidade de vida destes¹⁴. Há uma relação bastante positiva entre os níveis plasmáticos de BCAA e de albumina na CH, sendo suas quantidades proporcionais, ou seja, se há baixa de BCAA no plasma, também haverá redução da albumina sérica, enquanto os pacientes com elevação do BCAA apresentam alta da albumina¹⁵.

Outra pesquisa, que teve duração de 3 meses e contou com a participação de 10 pacientes com CH descompensada suplementados com 12 g de grânulos de BCAA/dia, os níveis séricos de albumina antes (3,18 mg/dl), no primeiro (3,22 mg/dl) e no terceiro (3,22 mg/dl) mês de acompanhamento apresentaram elevações, contudo não foram estatisticamente significativas¹⁶. Os resultados do estudo de revisão feito por Tomiya et al.¹⁷ também sugerem que os BCAAs podem ter sim esse efeito farmacológico na síntese proteica, esses aminoácidos acabam servindo como substrato essencial para a produção de proteínas.

Ao observar os resultados desta amostra, somente o paciente eutrófico (Caso 5) apresentou melhora nos valores de albumina (Tabela 1), nos demais casos houve diminuição desses valores. É válido ressaltar que na doença metabólica ativa, a albumina não é um indicador útil do estado de proteína. Essa observação é verdadeira particularmente nas doenças do fígado, onde além de modificações na distribuição de líquido corporal também ocorre alteração na taxa de síntese de proteína⁵. O estado nutricional adequado (Caso 5) certamente favoreceu a manutenção de valores adequados das proteínas plasmáticas, pode-se considerar que acabou servindo como um fator protetor.

CONCLUSÃO

Existe uma alta prevalência de desnutrição na cirrose hepática e os resultados desta pesquisa reforçam isto. Mesmo sendo elevado, o número de casos de desnutrição encontrados neste estudo pode ter sido subestimado, já que a presença de alguma forma de edema foi observada em quase todos os pacientes. A associação entre os resultados laboratoriais de albumina e os dados antropométricos foi capaz de refletir o perfil clínico-nutricional característico das formas de desnutrição energética e proteica, que é típica da CH de etiologia alcoólica. Portanto os valores bioquímicos obtidos não representaram os efeitos da suplementação. A suplementação com BCAA oral em um curto prazo não foi eficaz em evitar o agravamento do estado nutricional ou de promover uma melhora do quadro de desnutrição. O declínio da condição nutricional caracteriza bem o estado clínico da doença hepática, pois a progressão da cirrose culmina com a piora da desnutrição. Quase todos os casos acompanhados apresentavam CH associada a outras enfermidades. Assim, tanto o desenvolvimento de outras doenças quanto a presença da desnutrição sinalizam que uma forma grave da CH já pode estar instalada. A presença de outras doenças e o curto período de acompanhamento certamente interferiram nos resultados desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *The J of Nutr.* 2006; 136(1):295S-298S.
2. Mazza RPJ, Santana MLP, Oliveira LPM. Doença hepática crônica. In: Cuppari L. *Nutrição: nas doenças crônicas não transmissíveis*. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2009. p. 331-433.
3. Iida VH, Silva TJA, Silva ASF, Silva LFF, Alves VAF. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *J Bras Patol Med Lab.* 2005; 41(1):29-36.
4. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Associação Brasileira de Nutrologia (SB-NPE, CBC, ABN), 2011. Projeto diretrizes: Terapia nutricional nas doenças hepáticas crônicas e insuficiência hepática. *Ass Méd Bras, Conselho Federal de Medicina*: Brasília, 2011. p. 207-225.
5. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutr.* 2002; 18(3):229-234.
6. Maio R, Dichi JB, Burini RC. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. *Arq. Gastroenterol.* 2000; 37(1):52-57.
7. Takeshita S, Ichikawa T, Nakao K, Miyaki H, Shibata H, Matsuzaki T, et al. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Nutr Res.* 2009; 29(2):89-93.
8. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato M, et al. Overweight an obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2006; 35(3):204-214.
9. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition.* 1997; 16(2):43-55.
10. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato M, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2005; 3(7):705-713.
11. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acids supplementation in patients with liver diseases. *The J of Nutr.* 2005; 135(6):1596S-1601S.
12. Okamoto M, Sakaida I, Tsuchiya M, Suzuki C, Okita K. Effect of a late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2003; 27(1):45-50.
13. Marchesini G, Bianchi G, Merlim, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterol.* 2003; 124(7):1792-1801.
14. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2005; 31(2):95-103.
15. Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem and Biophys Res Commun.* 2004; 313(2):405-409.
16. Nakamura I, Ochiai K, Imai Y, Moriyasu F, Imawari M. Restoration of innate host defense responses by oral supplementation of branched-chain amino acids in decompensated cirrhotic patients. *Hepatol Res.* 2007; 37(12):1062-1067.
17. Tomiya T, Omata M, Fujiwara K. Significance of branched-chain amino acids as possible stimulators of hepatocyte growth factor. *Biochem and Biophys Res Commun.* 2004; 313(2):411-416.

