

Aspectos fisiopatológicos da desnutrição no paciente portador de hepatopatia crônica

Mário R. Álvares-da-Silva¹, Themis R. da Silveira¹

As alterações nutricionais que decorrem das doenças hepáticas são freqüentes e de grande magnitude. O metabolismo e a síntese protéica estão gravemente afetados em pacientes com hepatopatia crônica; estes pacientes apresentam má digestão e má absorção dos nutrientes, provocada por deficiência pancreático-biliar ou enteropatia associadas, com uma demanda energética que parece aumentada. O controle destas alterações requer constante vigilância por parte de hepatologistas e clínicos. Desta forma, o objetivo do presente artigo é revisar e discutir as diversas causas da desnutrição protéico-calórica na hepatopatia crônica.

Unitermos: Hepatopatia; hipermetabolismo; estado nutricional; fisiopatologia.

The nutritional alterations which result from hepatic diseases are frequent and of great extension. The metabolism and protein synthesis are greatly affected in patients with chronic hepatopathy; these patients present poor digestion and poor absorption of nutrients, resulting from pancreatic-biliary deficiency or associated enteropathy, with a seemingly increased energetic demand. The control of these alterations requires constant screening on the part of hepatologists and clinicians. Therefore, the objective of the present article is to review and discuss the various causes of proteic-caloric malnutrition in chronic hepatopathy.

Key-words: Hepatopathy; hypermetabolism; nutritional status; pathophysiology.

Revista HCPA 1998;18 (3):322-7

Introdução

As causas da desnutrição protéico-calórica (DPC) na hepatopatia crônica infelizmente são muitas (1-3). A ingestão dietética insuficiente, quer seja relacionada à doença, em função da prevalência de anorexia, náuseas e vômitos, quer seja devido à iatrogenia, pela prescrição de dietas não-palatáveis, neomicina e laxantes, pela hospitalização e pelo jejum para exames, é um dos fatores determinantes, mas não o único. Os hepatopatas ainda apresentam má-digestão e

má-absorção de nutrientes provocada por deficiência pancreático-biliar ou enteropatia associadas. E, pior, a demanda energética desses indivíduos parece estar aumentada, se não por uma característica própria de hipermetabolismo, também pelo custo energético do metabolismo do álcool e pelas complicações estressantes tão prevalentes, como hemorragia digestiva alta e infecções de várias montas. Há que se considerar, por fim, que o metabolismo e a síntese protéica estão gravemente afetados nos pacientes com doença hepática crônica (2).

¹ Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Mário R. Álvares-da-Silva, Praça São Caetano, 90 casa 07, Vila São Caetano, CEP 91720-420, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: mras@zaz.com.br

De maneira interessante, ilustrando o potencial iatrogênico nesta população, Dichi e colaboradores, em Botucatu, São Paulo (4), realizaram estudo sobre a avaliação nutricional em cirróticos com ascite hospitalizados. Notaram que a dietoterapia restrita em sal promoveu melhora da ascite, mas agravamento do estado nutricional dos pacientes. Esta piora, se mantida, certamente teria o potencial de agravar a doença hepática e de, a médio prazo, provocar piora da ascite novamente.

Ao lado dos fatores classicamente conhecidos, como má-digestão, má-absorção e diminuição da reserva hepática de nutrientes, deve-se atentar também ao papel do fígado para a regulação da ingestão alimentar (2,5).

Sabe-se que há anormalidades no metabolismo de nutrientes que são secundárias

à doença hepática, como a falha em converter algumas substâncias a suas formas ativas, como a piridoxina, a tiamina e o ácido fólico (6). Há, ainda, a perda de nutrientes pela urina, especialmente vitaminas hidro-solúveis, zinco e magnésio (3,6).

No quadro 1 estão listadas as funções metabólicas do fígado normal, todas passíveis de alterações na vigência de doença hepática. Dichi & Burini (7) citam que “a soma dos distúrbios metabólicos ao estado de anorexia e à prescrição de dietas restritas em proteínas e/ou sódio fazem desses pacientes um modelo de desnutrição multicarencial”.

O metabolismo energético

As necessidades energéticas variam muito

Quadro 1. Funções metabólicas do fígado.

Substrato	Função
Hidratos de carbono	Estoque de glicose com glicogênio Glicogenólise Gliconeogênese ^a Clearance de glicose Clearance de lactato Metabolismo de outras hexoses
Lipídios	Produção de triglicerídeos Produção de VLDL ^b Síntese de colesterol Cetogênese
Proteínas	Degradação de aminoácidos Síntese de uréia ^b Síntese de proteínas plasmáticas ^b
Hormônios	
Ação principal do fígado	Insulina, glucagon, hormônio do crescimento corticóides, catecolaminas, tiroxina
Catabolizados pelo fígado	Insulina II, glucagon hormônio do crescimento ^b , corticóides ^b , tiroxina

^a fígado e rins

^b fígado, apenas

Fonte: Alberti, Taylor & Johnston (3)

Quadro 2. O metabolismo dos carboidratos na doença hepática

Anormalidade	Causa
1. Hiperinsulinemia	Diminuição da extração hepática "Shunts" porto-sistêmicos Aumento na secreção de insulina ^a
2. Resistência a insulina	Diminuição nos receptores de insulina ^a Defeitos pós-receptores Aumento dos níveis antagonistas da insulina Hiperinsulinemia
3. Intolerância à glicose	Diminuição da captação de glicose e da formação de Glicogênio no músculo Diminuição da formação de glicogênio hepático ^a
4. Metabolismo energético alterado	
Estado de inanição acelerada	Diminuição da sensibilidade hepática ao glucagon Aumento da taxa metabólica
Uso de lipídios como fonte de energia	Diminuição dos estoques de glicogênio Aumento da lipólise Uso precoce de fontes energéticas alternativas

^a causa não bem estudada com os dados conflitantes.
Fonte: Mc Cullough (85).

no indivíduo normal, de acordo com a fase do crescimento, idade, sexo, tamanho corporal e atividade física. O gasto energético basal (GEB) é a quantidade de oxigênio consumida durante o repouso, em jejum. Ele pode aumentar secundário à atividade física ou doença, mas se encontra diminuído na desnutrição. Os cirróticos, no entanto, parecem não possuir este mecanismo de adaptação quando desnutridos (2).

Estudos sobre o gasto energético em cirróticos têm apresentado resultados conflitantes (2,8). A maioria dos autores utiliza métodos calorimétricos indiretos e não têm encontrado diferença entre o GEB de cirróticos e controles. No entanto, quando os resultados são expressos em unidade de massa corporal magra, demonstram aumento do GEB em cirróticos (2). Heymsfield e colaboradores (8) ressaltam que freqüentemente os cirróticos exibem sinais de hipermetabolismo, mas questionam se este seria um estado constante ou se somente ocorreria em algumas fases da doença. Morgan, em sua revisão, considera que há evidências suficientes de que os pacientes

portadores de cirrose sejam hipermetabólicos (9).

As alterações observadas no GEB de pacientes com cirrose podem ser explicadas pelas alterações existentes no metabolismo dos carboidratos e das gorduras. Em indivíduos normais, a taxa de produção esplâncnica de glicose, após uma noite de jejum, é, em média de 8,6 mmol/min/1,73 m². Em torno de 80% da glicose produzida deve-se à glicogenólise, enquanto que o restante à gliconeogênese, através de lactato, piruvato, aminoácidos e glicerol. Nos hepatopatas a capacidade de reserva glicogênica está reduzida. É, portanto, esperado que a taxa de produção esplâncnica de glicose e a contribuição da glicogenólise para a produção de glicose também estejam diminuídas. A gliconeogênese, no entanto, está aumentada, em função do incremento dos níveis séricos de glucagon e de precursores gliconeogênicos. A gliconeogênese, ao contrário da glicogenólise, é um processo dependente de energia. Assim, se em hepatopatas existe significativo aumento da gliconeogênese para a produção esplâncnica de glicose, depois de uma

noite de jejum o consumo de oxigênio hepático aumenta e isto pode se refletir em aumento do GEB (9).

A despeito do gasto energético estar ou não aumentado, está claro que o substrato energético preferencial está alterado na cirrose. Os cirróticos obtêm aproximadamente 75% de suas calorias de gorduras, ao contrário dos controles, que obtêm cerca de 35% das gorduras (2,7). Desta forma, a cirrose deve ser considerada uma doença de inanição acelerada, com utilização precoce de substratos energéticos alternativos (2,5).

O metabolismo dos hidratos de carbono (HC)

O fígado é essencial no metabolismo dos HC. Ele recebe os HC ingeridos através da veia porta e atua regulando seus níveis sistêmicos. O ser humano alimenta-se intermitentemente, mas seus níveis séricos de glicose mantêm-se continuamente dentro de um estreito limite (7,10). Há uma alternância constante entre o estoque de glicose como glicogênio, no período pós-prandial, e a mobilização das reservas de glicogênio entre as refeições, para a manutenção

dos níveis séricos de glicose (11). Talvez o maior papel do fígado relacionado ao metabolismo seja a manutenção da glicemia, preservando o suprimento de HC para os tecidos extra-hepáticos (7,10).

Anormalidades no metabolismo dos HC são descritas no paciente com doença hepática (2, 7, 10, 12). Aproximadamente 80% dos pacientes com cirrose têm intolerância à glicose, mas apenas 10% deles apresentam diabetes melito. A maioria dos cirróticos intolerantes à glicose tem glicemia de jejum abaixo de 140 mg/dl e, durante um teste de tolerância à glicose, glicemia em 2 horas abaixo de 200 mg/dl (2).

Os pacientes com cirrose apresentam níveis elevados de insulina circulante em jejum (2,12). A associação entre cirrose, intolerância à glicose e hiperinsulinemia sugere que a resistência à insulina é um fator determinante desta condição (9,12). O quadro 2 resume as alterações do metabolismo da glicose na doença hepática, apontando suas prováveis causas. McCullough (2) sugere que a seqüência mais provável dos eventos inicie-se pela hiperinsulinemia, causada pela diminuição da degradação da insulina pelo fígado doente, pelo aumento de sua secreção e por "shunts" porto-sistêmicos.

Quadro 3. O metabolismo dos lipídios na doença hepática

Anormalidade	Conseqüências clínicas e bioquímicas
1. Elevação dos ácidos graxos livres e dos níveis de glicerol plasmáticos	Diminuição do quociente respiratório Aumento do "turnover" lipídico Aumento da produção de corpos cetônicos ^a
2. Deficiência de alguns ácidos graxos livres (principalmente ácido araquidônico)	Síntese anormal de prostaglandinas (ciclo-oxigenase)
3. Aumento no índice colesterol/fosfolipídios	Diminuição da meia-vida das hemácias ^a
4. Diminuição da permeabilidade das membranas	Agregação plaquetária anormal Fagocitose anormal Transporte anormal de íons e nutrientes através da membrana ^a Formação de células-alvo Anemia

^aConseqüência não bem estudada com os resultados conflitantes.

Fonte: Mc Cullough (85).

O metabolismo das gorduras

Após a ingestão, as gorduras são emulsificadas pelos sais biliares, cindidas pela lipase pancreática e associadas a sais biliares para formar micelas. Em contato com as microvilosidades intestinais são absorvidos os ácidos graxos, os monoglicerídios, o colesterol e as vitaminas lipo-solúveis. Os triglicerídios de cadeia média não necessitam sais biliares ou lipase para sua digestão; eles passam diretamente pela mucosa intestinal. Nos pacientes com doença hepática ou colestase, o fluxo de sais biliares está diminuído e isto interfere na emulsificação das gorduras e na hidrólise dos triglicerídios pela lipase. No entanto, alguma hidrólise de triglicerídios continua ocorrendo e ácidos graxos livres e monoglicerídios continuam a ser absorvidos no intestino. Com a progressão da doença hepática, as concentrações luminiais de sais biliares tornam-se ainda menores, influenciando negativamente a formação de micelas e a absorção de colesterol e vitaminas lipo-solúveis, que depende da solubilidade micelar (9).

Em cirróticos há maior concentração de ácidos graxos livres no soro (2), provavelmente como resultado da diminuição do metabolismo hepático (9). Entretanto, embora haja elevação dos ácidos graxos livres totais no sangue, isto não é uniforme. Os níveis de ácidos graxos poli-insaturados na verdade estão diminuídos, especialmente os níveis de ácido araquidônico, um dos precursores da síntese de prostaglandinas, que tem importante efeito na regulação da função renal e do sistema imunológico. Ocorre, também, elevação nas taxas de oxidação lipídica, que reflete a utilização precoce de substratos energéticos alternativos na cirrose (2). Por fim, há ainda alteração na síntese lipídica. O quadro 3 resume as anormalidades no metabolismo das gorduras nos hepatopatas.

O metabolismo das proteínas

As proteínas são uma fonte de energia e provêm o organismo de aminoácidos para a síntese protéica endógena. Durante o processo digestivo as proteínas são totalmente hidrolisadas, sendo os aminoácidos levados ao

fígado através da veia porta. O fígado desempenha um papel central no metabolismo de proteínas e aminoácidos, processando os aminoácidos oriundos da dieta e também os liberados pela degradação protéica muscular. O órgão regula o suprimento de aminoácidos para os tecidos periféricos e converte os excessos em uréia para excreção urinária. Da mesma forma, elimina a amônia produzida nos processos intra e extra-hepáticos, como a produzida pela degradação bacteriana do conteúdo protéico intestinal. Na cirrose há elevação nos níveis séricos de amônia devido a shunts porto-sistêmicos e também à função hepática alterada. O fígado, ainda, utiliza aminoácidos, em especial alanina e glutamina, para gliconeogênese e para a síntese protéica. Virtualmente todas as proteínas plasmáticas são produzidas exclusivamente ou principalmente pelo fígado. Alterações qualitativas nas proteínas produzidas também podem ocorrer, como no caso do fibrinogênio, que pode ter sua função atenuada pela hepatopatia. O fígado atua também na degradação de várias destas proteínas e de hormônios (9).

Como já referido, pode-se considerar a cirrose uma doença catabólica, com degradação protéica e balanço nitrogenado negativo (2,9). As necessidades protéicas diárias estão elevadas nos pacientes cirróticos, talvez pela sua incapacidade de estocar glicogênio (9). Os aminoácidos de cadeia ramificada (AAR), valina, leucina e isoleucina, que concorrem para mais de 60% do total de aminoácidos no sangue, são metabolizados principalmente nos músculos (2,9). Já os aminoácidos aromáticos (AAA), fenilalanina, tirosina e triptofano, sofrem predominantemente metabolismo hepático (2). No paciente cirrótico há inversão do padrão plasmático de aminoácidos, com baixos níveis de AAR. Este padrão pode ser observado mesmo na ausência de encefalopatia hepática e parece estar relacionado à gravidade e à atividade da doença (9). A hiperinsulinemia e a hiperglucagonemia que acompanham a cirrose contribuem para o catabolismo dos AAR no músculo e seriam alguns dos fatores potencialmente relacionados à gênese deste padrão (2,9).

Ademais, vários distúrbios ocorrem no metabolismo de minerais e vitaminas, não só

lipossolúveis, como hidro-solúveis, que podem contribuir para o agravamento do estado de depleção nutricional do cirrótico (5,13).

Em resumo, as alterações nutricionais decorrentes das doenças hepáticas são freqüentes e de grande magnitude. Cabe ao hepatologista ou ao médico clínico a constante vigilância sobre sua presença e o cuidado na reposição precoce das perdas.

Referências

1. Italian Multicentre Cooperative Project On Nutrition In Liver Cirrhosis - Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:317-25.
2. McCullough AJ – Nutritional state and abnormal metabolism of nutrients. The American Association for the Study of the Liver Diseases. Postgraduate course: newer aspects on alcohol, nutrition, and hepatic encephalopathy, 1992.
3. McCullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ, Tappa M, Szauter K. Nutritional therapy and liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 18:619-43.
4. Dichi JB, Dichi I, Dilello A. Conseqüências nutricionais da dietoterapia restrita em sódio (50mEq) em pacientes cirróticos com ascite. *Rev Bras Nutr Clin* 1993;8:11-3.
5. Müller MJ – Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23(Suppl.1):31-5.
6. Dichi I, Papini SJ, Dichi JB, Rezende TA. Estado nutricional de pacientes portadores de cirrose hepática. Relação entre a gravidade da doença com a piora nutricional avaliada por indicadores antropométricos e bioquímicos. *Rev Bras Nutr Clin* 1991;6:29-33.
7. Dichi JB & Burini RC. Fundamentos metabólicos da dietoterapia nitrogenada de pacientes cirróticos com encefalopatia aguda ou crônica. *R Metab Nutr* 1994;1:15-20.
8. Heymsfield SB, Waki M, Reinus J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology* 1990;11:502-5.
9. Morgan MY - Nutritional aspects of liver and biliary disease. McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Oxford, Oxford University Press 1991.
10. Alberti KGMM, Taylor R, Johnston DG - Carbohydrate metabolism in liver disease. Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, editors. *Wright's Liver and Biliary Disease*. 3rd ed, London, WB Saunders Company, 1992.
11. Felber JP & Golay A. Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. *Metabolism* 1995;44(suppl.2):4-9.
12. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OFW, Alberti KGMM. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:64-71.
13. Álvares-da-Silva MR & Silveira TR – Há razão para uso de multivitamínicos em pacientes cirróticos? GED [no prelo].