

SUPLEMENTAÇÃO DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA PARA PACIENTES COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA: REVISÃO DE LITERATURA

CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES¹; ALANE NOGUEIRA BEZERRA²; ROBERTA
FREITAS CELEDONIO³

Centro Universitário Fametro – Unifametro; moraescassia2807@gmail.com¹;

Centro Universitário Fametro – Unifametro; alane.bezerra@professor.unifametro.edu.br²;

Centro Universitário Fametro – Unifametro; roberta.celedonio@professor.unifametro.edu.br³

Área Temática: NUTRIÇÃO CLÍNICA

RESUMO

Introdução: A encefalopatia hepática é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa com grande frequência em pacientes diagnosticados com cirrose hepática. Em condições patológicas, o fígado é caracterizado por um tecido fibroso, tendo sua estrutura fora da normalidade. Com um comprometimento do metabolismo hepático, os níveis plasmáticos de amônia aumentam, sendo essa estabelecida como causa central da encefalopatia hepática. **Objetivo:** Investigar a importância da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada na melhora de pacientes com encefalopatia hepática. **Métodos:** Foi realizado um levantamento em português e inglês, nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, com um corte temporal de 2014 a 2020, utilizando os descritores: “Encefalopatia Hepática” (Hepatic Encephalopathy), “Cirrose Hepática” (Hepatic Cirrhosis), “Aminoácidos de Cadeia Ramificada” (Branched-Chain Amino Acids), consistindo na análise 17 artigos científicos, onde 13 foram utilizados, tendo como critérios de inclusão os estudos que experimentaram a suplementação de Aminoácidos de Cadeia Ramificada para a melhora da encefalopatia hepática. **Resultados:** A suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) para pacientes cirróticos é utilizada principalmente como uma intervenção nutricional para melhora do quadro de encefalopatia hepática. Os AACR ajudam na metabolização da amônia no músculo esquelético, melhorando a síntese de albumina, diminuição da resistência à insulina e melhorando a função imunológica. **Conclusão/Considerações finais:** A suplementação de AACR já está bem estabelecida para o tratamento de pacientes com cirrose hepática descompensada. Porém verificou-se a necessidade de mais estudos demonstrando a dosagem do suplemento e o

tempo de administração, seja por via oral ou enteral.

Palavras-chave: Encefalopatia hepática; Cirrose hepática; Aminoácidos de cadeia ramificada.

INTRODUÇÃO

O fígado é considerado órgão central do metabolismo, sendo de grande importância para o organismo humano, desempenhando diversas funções essenciais incluindo síntese e degradação de moléculas, metabolização dos nutrientes, carboidratos, lipídeos, proteínas, além de sua importante influência no metabolismo de vários hormônios. No fígado, ocorrem os processos de glicogênese, glicogenólise, gliconeogênese, síntese da ureia, além do armazenamento de ferro, vitaminas lipossolúveis e vitamina B12. Ocorre também a detoxificação de diversas drogas e toxinas (CUPPARI, 2019).

As doenças hepáticas (DH) podem ser consequência de lesões no parênquima hepatócito, tendo várias etiologias. A cirrose hepática (CH) é uma das formas mais graves da DH, sendo uma importante causa de morbimortalidade em todo o mundo caracterizando-se por uma substituição na estrutura normal do fígado por células fibrosas de estrutura anormal (SANTANA, SALOMON, 2013).

A CH compensada se caracteriza por ser assintomática apresentamos sintomas inespecíficos, já a CH descompensada é caracterizada por diversas complicações derivadas da hipertensão portal incluindo ascite, edema de membros inferiores, icterícia e encefalopatia hepática (EH). O único tratamento definitivo para CH é o transplante hepático (TH) (MARGÁIN, *et al.*, 2018).

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa associada à insuficiência hepática, estando relacionada a várias alterações da função cerebral, podendo ser leve com confusão mental mínima, sendo identificada por testes neurológicos específicos, ou evidente e grave com coma (HAMED, 2020). Está associada à diminuição da qualidade de vida, aumento da sonolência, da frequência de internações hospitalares e mortalidade, ocorrendo em cerca de 30-50% dos pacientes com CH (VIDOT *et al.*, 2019).

A EH é multifatorial e está relacionada com alterações na barreira hematoencefálica, ocasionando um afastamento das junções endoteliais e aumentando a permeabilidade, permitindo a passagem de substâncias tóxicas da circulação sistêmica para o cérebro. Sua patogênese ainda não está totalmente compreendida, porém a amônia desempenha um papel central. Na CH, o fígado não consegue realizar a

detoxificação da amônia adequadamente, resultando no aumento plasmático dessa molécula (WILEY, 2020).

O desenvolvimento da EH pode estar associado a outros eventos, como carência de zinco, desequilíbrio plasmático entre aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e aminoácidos de cadeia aromática (AAA), assim como o aumento de processos inflamatórios e estresse oxidativo. O aumento dos AAA (fenilalanina, tirosina e triptofano) e a redução dos AACR (valina, leucina e isoleucina) são mudanças nutricionais que acompanham a DH crônica (VIDOT *et al.*, 2019).

Os AACR, são aminoácidos essenciais que devem ser consumidos por meio da dieta. O uso de AACR já faz parte dos *guidelines* e são utilizados mundialmente em pacientes com CH e principalmente nos casos mais avançados com desenvolvimento de EH (AUGUSTI *et al.*, 2014). Estudos apontam que os AACR podem reduzir a EH ajudando ao músculo esquelético a detoxificar o sangue, sendo recomendado para alguns tratamentos de rotina (HAMED, 2020). Os AACR estão relacionados com a melhora no metabolismo da glicose e estão envolvidos com a desintoxicação da amônia pela via glutamato/glutamina. Por outro lado, o consumo aumentado de AAA está relacionado com o aumento de falsos neurotransmissores, sendo gatilho para a EH (VIDOT *et al.*, 2019).

Diante disso, o presente estudo buscou investigar a importância da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada como parte da terapia nutricional de pacientes com encefalopatia hepática.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, desenvolvido a partir de um levantamento nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo. O estudo foi realizado no período de março a abril de 2021, consistindo na análise 17 artigos científicos, onde 13 foram utilizados, publicados no período de 2014 a 2020, tendo como critérios de inclusão os estudos que experimentaram a suplementação de Aminoácidos de Cadeia Ramificada para a melhora da encefalopatia hepática. Os seguintes termos foram cruzados no idioma português e inglês com os seguintes descritores: “Encefalopatia Hepática” (Hepatic Encephalopathy), “Cirrose Hepática” (Hepatic Cirrhosis), “Aminoácidos de Cadeia Ramificada” (Branched-Chain Amino Acids). Uma busca manual adicional também foi realizada pelas sugestões de “artigos relacionados” das próprias bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cirrose hepática é a forma mais grave de dano hepático por ingestão excessiva de bebidas alcóolicas, ocasionando uma inflamação persistente e necrose tecidual. Para estimar a mortalidade por CH, é utilizado o escore *Model of End-Stage Liver Disease* (MELD), relacionado com o prognóstico e alocação na lista de transplante hepático. O tempo de espera na fila do transplante costuma ser grande e muitos pacientes acabam falecendo antes mesmo de chegarem à sala de cirurgia. Os AACR são recomendados para a redução da mortalidade em casos graves de CH e também para a melhoria do quadro de EH (AUGUSTI *et al.*, 2014).

Em condições fisiológicas normais, o fígado é responsável por grande parte da detoxificação da amônia. O ciclo da ureia ocorre nos hepatócitos periportais e a síntese de glutamina ocorre nos hepatócitos perivenosos. Estudos experimentais sugerem que a amônia seja neurotóxica, em que seu aumento está diretamente relacionado com a EH. Grande parte das intervenções para pacientes cirróticos com EH incluem a redução de amônia no sangue. O músculo esquelético acaba sendo a principal via alternativa para a detoxificação da amônia através da absorção desta molécula e do plasma e liberação de glutamina, o que nos pacientes com CH acaba sendo mais comum (DAM *et al.*, 2017).

Pacientes com CH acabam tendo uma maior utilização de AACR comparados à indivíduos saudáveis, o que aumenta a demanda metabólica desses aminoácidos. A captação de AACR aumenta com a concentração de amônia arterial em pacientes com CH descompensada, indicando que o metabolismo muscular de AACR desempenha um papel de grande importância na remoção de amônia (DAM *et al.*, 2017). Os benefícios dos AACR já vêm sendo estudados há décadas, sua suplementação mostrou melhorar a síntese de albumina, diminuir a resistência à insulina (RI), diminuir as chances de carcinoma hepatocelular e melhorar a função imunológica (LEISE *et al.*, 2014).

Em um estudo com duração de 2 anos, 646 pacientes com CH descompensada receberam 12g/dia de AACR, onde os critérios de inclusão utilizados para caracterizar a gravidade da insuficiência hepática foram: presença e progressão da ascite e edema periférico, existência de EH e de icterícia. Como principal resultado, os pesquisadores verificaram que os pacientes que receberam a suplementação houve um menor agravamento da insuficiência hepática (SANTANA; SALOMON, 2013).

Em um relato de caso, Augusti *et al.* (2014), um paciente de 60 anos, sexo masculino, na lista de TH por 14 meses devido principalmente a EH, que o impedia de realizar as simples atividades de autocuidado, recebeu a dose de

30g/dia de AACR. Em cinco meses o paciente diminui sua pontuação do escore MELD, saiu da lista de TH e sentiu-se significativamente melhor. Com um ano da suplementação, o paciente não apresentou mais crises de EH que precisassem de internação, mantendo a EH mínima, obteve melhora na qualidade de vida e permaneceu fora da lista de TH.

De acordo com Margáin *et. al* (2018) a suplementação de AACR foi comparada com um grupo que recebeu uma quantidade similar de nitrogênio com lactalbumina e outro grupo que recebeu a mesma quantidade de calorias com base em maltodextrinas por 12 meses em 174 pacientes com cirrose descompensada. A suplementação de AACR a longo prazo se mostrou mais benéfica, em comparação aos outros grupos, uma vez que houve uma redução da doença hepática progressiva, taxas de internação hospitalares, declínio nos níveis de bilirrubina e melhora da qualidade de vida.

Segundo Park *et al.* (2020) em um estudo com 124 pacientes, sendo 63 no grupo de suplementação de AACR, recebendo 12,45g/dia durante 6 meses, e 61 pacientes no grupo controle. Os pacientes que receberam a suplementação, obtiveram uma redução na pontuação do MELD e *Child-Pugh*. O estudo mostrou que a suplementação oral a longo prazo, pode melhorar as funções hepáticas e reduzir as complicações da cirrose, incluindo a EH.

A suplementação de AACR são recomendadas para melhorar da caquexia, uma vez que na CH o aumento catabólico é responsável pela degradação proteica e grande perda de massa muscular. Estes aminoácidos desempenham um importante papel na patogênese da EH (HOLECEK, 2018). Estudos apontam que dissacarídeos não absorvíveis combinados a administração oral de AACR inibiram as manifestações de EH, podendo ser um tratamento de escolha para pacientes cirróticos com EH (TAJIRI; SHIMIZU, 2018).

A leucina estimula a síntese do fator de crescimento dos hepatócitos, enquanto a isoleucina, outro tipo de AACR, possui grande importância na síntese de glutamina, diminuindo a hiperamoniemia nos neurônios. Já a valina, em estudos experimentais, tem relação com a diminuição da fibrose hepática em ratos cirróticos (AUGUSTI *et al.*, 2014). A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) recomenda a suplementação de AACR no tratamento de cirrose avançada principalmente pelos seus benefícios na redução nas manifestações da EH (TAJIRI; SHIMIZU, 2018). Portanto, a suplementação de AACR são considerados uma estratégia terapêutica eficaz para a melhora do metabolismo energéticos e melhores resultados em pacientes com CH (TOSHIKUNI; ARISAWA; TSUTSUMI, 2014).

A Sociedade Brasileira de Hematologia recomenda o consumo de proteínas com maior teor de AACR, sendo essas proteínas bem toleradas

por pacientes cirróticos (ARAÚJO, *et al.*, 2015). Por fim, vários ensaios clínicos randomizados indicaram fórmulas orais enriquecidas com AACR para a regulação das manifestações de EH, melhorando a qualidade de vida, principalmente pela melhora do fluxo sanguíneo cerebral (MARGAIN *et al.*, 2018)

CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

O tratamento nutricional de pacientes cirróticos é essencial para melhorar a qualidade de vida antes ou depois do transplante hepático. Os AACR se mostraram ótimos moduladores nos casos de cirrose descompensada, resultando em maior perspectiva de vida desses pacientes, reduzindo os níveis de amônia no sangue e diminuindo as manifestações da encefalopatia hepática. O papel dos AACR s já está bem estabelecido no tratamento da cirrose hepática, promovendo a síntese proteica e proliferação dos hepatócitos. Todos os estudos demonstraram benefícios dos AACR no manejo da encefalopatia hepática. Porém, há uma necessidade de mais estudos demonstrando a dosagem dos AACR e o tempo de suplementação. Outra questão a ser mais investigada, é a suplementação de AACR somado a outros nutrientes para a melhora do quadro clínico dos pacientes e uma melhor e mais ampla terapia nutricional.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, S. V. dos S.; ROCHA, J. K. D.; JESUS, B. F. S. de A. Suplementação com Aminoácidos de cadeia Ramificada na Cirrose Hepática: uma Revisão. **Revista Kroton**, v. 19, n. 1, Out. 2015. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/uniciencias/article/view/3154#:~:text=A%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20de%20amino%C3%A1cidos%20de,refletindo%20no%20estado%20nutricional%20deles>>. Acesso em: 30 mar. 2021.
- AUGUSTI, L.; ROMEIRO, F. G.; FRANZONI, L. de C.; LIMA, T. B.; YAMASHIRO, F. da S. SANTOS, L. A. A.; DORNA, M. de S.; CARAMORI, C. A. Redução do MELD em paciente em lista de transplante hepático após o uso de aminoácidos de cadeia ramificada: relato de caso. **GED. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 33, n. 2, p. 61-65, 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/136843>>. Acesso em: 29 mar. 2021.
- DAM, G.; AAMANN, H. V.; GLUUD, L. L. The role of Branched-chain amino acids in The Treatment of Hepatic Encephalopathy. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 8, n. 4, p. 0973-6883, Dec. 2018.
- HAMED, A.; HAMED, A.; LAMBERT, K. Branched-chain amino acids for Patients With Hepatic Encephalopathy. **Am Fam Physician**, v. 101, n. 1,

Jan. 2020.

- HOLECEK, M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. **Nutrition & Metabolism**, v. 15, n. 33, p. 1-12, May. 2018.
- LEISE, M. D.; POTERUCHA, P. S.; KAMATH, W. R. K. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 2, p. 241-253, May. 2013.
- LILIAN, C. **NUTRIÇÃO: Clínica no Adulto**. 4 ed. São Paulo: Manole, 2019.
- MARGÁIN, A. R.; GUERRERO, O. M.; RÓMAN-CALLEJA, S.; GONZÁLEZ, R. G.; FERNANDÉZ, D. P. A.; RODRIGUÉZ, C. A.; TORRE, R.U.; RODRIGUÉZ, M. Dietary management and supplementation with branched-chain amino acids in cirrhosis of the liver. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 83, n. 4, p. 424-433, Oct-Dec. 2018.
- PARK, J. G.; TAK, W. Y.; PARK, S. Y.; KWEON, Y. O.; CHUNG, W. J.; JANG, B. K.; BAE, H. S.; LEE, J. H.; JANG, J. Y.; SUK, K. T.; OH, M. J.; HEO, J.; WOO, H. Y.; JANG, Y. S.; LEE, Y. R.; KIM, D. Y.; LEE, J. S.; KIM, Y. D.; KIM, S. H.; SUH, J.; KIM, I. H.; KANG, M. K.; LEE, W. K. Effects of Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation on the Progression of Advanced Liver Disease: A Korean Nationwide, Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. **Nutrients**, v. 12, n. 15, p. 1429, May. 2020.
- SANTANA, J.; SALOMON, A. L. R. Suplementação com Aminoácidos de Cadeia Ramificada e Estado clínico-nutricional de pacientes Cirróticos: série de casos. **Biblioteca Virtual em Saúde**, v. 24, n. 3, p. 281-288, Jul-Set. 2013.
- SHEN, Y.; CHANG, Y.; FANG, C.; LIN, Y. Zinc Supplementation in Patients With Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy: a Systematic review and Meta-analysis. **Nutrition Journal**, v. 18, n. 34, Jul. 2019.
- TAJIRI, K.; SHIMIZU, Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 43, p. 7620–7629, Nov. 2013.
- TOSHIKUNI, N.; ASISAWA, T.; TSUTSUMI, M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 23, p. 7286-7297, Jun. 2014.
- VIDOT, H.; CVEJIC, E.; FINEGAN, L. J.; SHORES, A. E.; BOWEN, D. G.; STRASSER, S. I.; MCCAUGHAN, G. W.; CAREY, S.; ALLMAN-FARINELLI, M.; SHACKEL, N. A. Supplementation with Synbiotics and/or Branched Chain Amino Acids in Hepatic Encephalopathy: A Pilot Randomised Placebo-Controlled Clinical Study. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1810-1827, Aug. 2019.