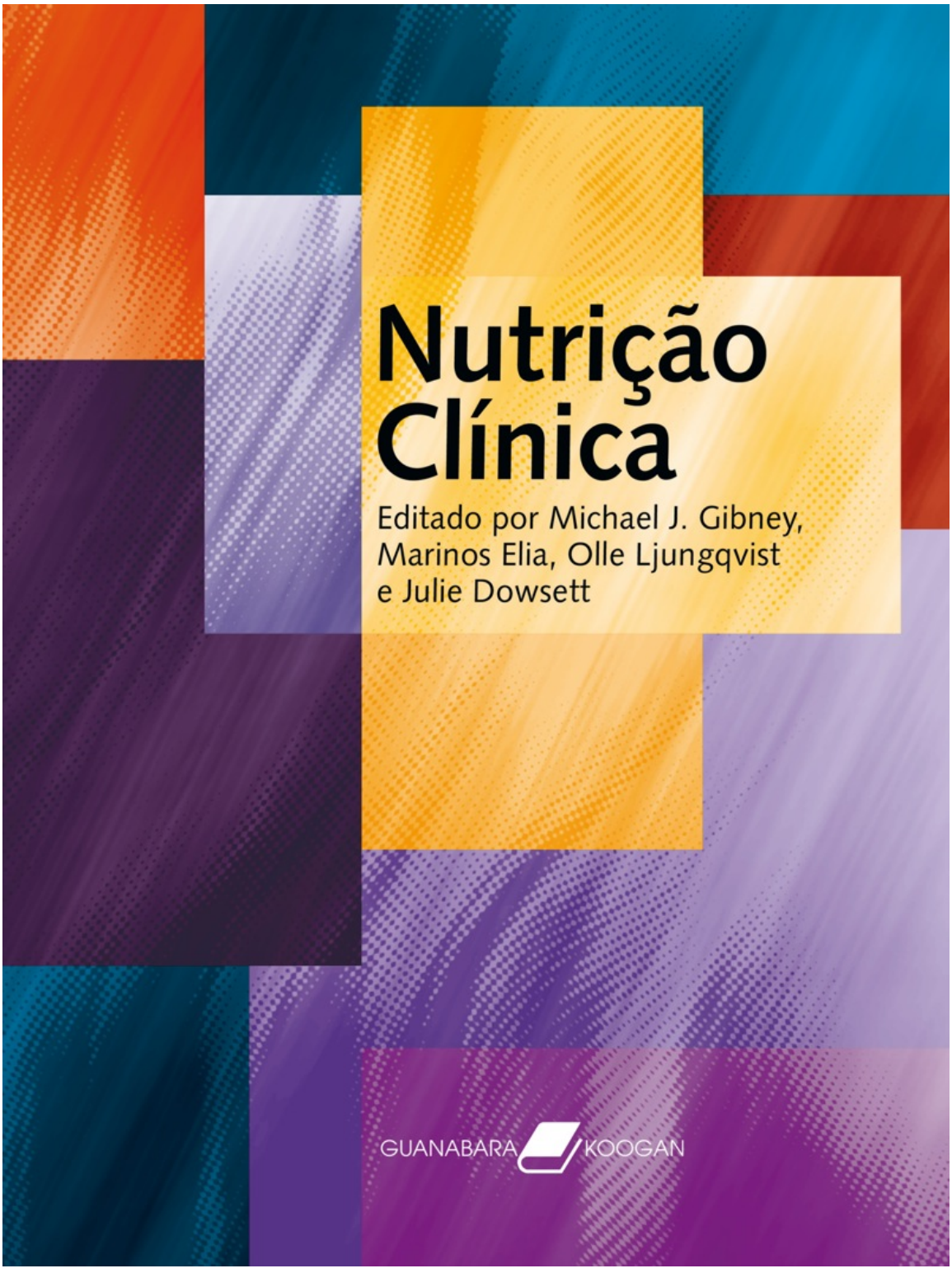

Nutrição Clínica
Editado por Michael J. Gibney, Marinos Elia, Olle Ljungqvist e Julie Dowsett
GUANABARA KOOGAN

Nutrição Clínica

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Livro da Série The Human Nutrition

Comitê Científico Internacional

Editor Chefe
Professor Michael J Gibney
Trinity College, Dublin, Ireland

Editor Assistente
Julie Dowsett
Trinity College, Dublin, Ireland

Professor Lenore Arab
University of North Carolina, USA

Professor Yvon Carpentier
Université Libre de Bruxelles, Belgium

Professor Marinos Elia
University of Southampton, UK

Professor Frans J Kok
Wageningen University, Netherlands

Professor Olle Ljungqvist
Ersta Hospital, Karolinska Institute, Sweden

Professor Ian Macdonald
University of Nottingham, UK

Professor Barrie Margetts
University of Southampton, UK

Professor Kerin O'Dea
Menzies School of Health Research, Darwin, Australia

Dr Helen Roche
Trinity College, Dublin, Ireland

Professor Hester H Vorster
Potchefstroon, South Africa

Editores deste Livro

Editor Chefe
Professor Michael J Gibney
Trinity College, Dublin, Ireland

Professor Marinos Elia
University of Southampton, UK

Professor Olle Ljungqvist
Ersta Hospital, Karolinska Institute, Sweden

Julie Dowsett
Trinity College, Dublin, Ireland

www.nutritiontexts.com

Uma característica singular da série de livros da Nutrition Society é que cada capítulo tem sua própria página na Internet, www.nutritiontexts.com. Com o passar do tempo, será possível ter o *download* de material de ensino, sugestões para projetos, atualizações sobre o conteúdo de cada capítulo e exemplos de questões de múltipla escolha. Com a ajuda de professores e estudantes, teremos um *website* vibrante, informativo e social.

Outros Livros da Série da Nutrition Society:

Introduction to Human Nutrition
Nutrition and Metabolism
Public Health Nutrition

Para maiores detalhes sobre esses livros da série, acesse o site da Editora Blackwell Publishing:
www.blackwellpublishing.com

Conteúdo

1. **Princípios da Nutrição Clínica: A Prática da Nutrição na Saúde e na Doença, 1**
Marinos Elia

1.1 Introdução, 1
1.2 O espectro dos problemas nutricionais, 1
1.3 Exigências nutricionais, 3
1.4 Vias de manejo, 11
1.5 Perspectivas futuras, 12
Referências e leituras sugeridas, 13

2. **Avaliação Nutricional, 14**
Khursheed N Jeejeebhoy e Mary E Keith

2.1 Introdução, 14
2.2 Avaliação clínica das condições nutricionais, 14
2.3 Avaliação antropométrica das condições nutricionais, 17
2.4 Índices bioquímicos das condições nutricionais, 20
2.5 Avaliação imunológica das condições nutricionais, 23
2.6 Provas funcionais de desnutrição, 23
2.7 Ferramentas de avaliação nutricional na tomada de decisão clínica, 25
2.8 Perspectivas futuras, 26
Referências e leituras sugeridas, 26

3. **Nutrição Excessiva, 27**
Gema Frühbeck

3.1 Introdução, 27
3.2 Etiologia, 29
3.3 Apresentação clínica, 42
3.4 Avaliação clínica, 45
3.5 Abordagens de tratamento, 46
3.6 Prevenção, 54
3.7 Perspectivas futuras, 55
Referências e leituras sugeridas, 55
Websites de interesse, 56

4. **Subnutrição, 57**
Anura V Kurpad

4.1 Introdução, 57
4.2 Fisiopatologia da subnutrição, 57
4.3 Fisiopatologia da subnutrição complicada por estresse, 61
4.4 Subnutrição crônica, 62
4.5 Subnutrição no indivíduo idoso, 63
4.6 Avaliação da subnutrição, 64
4.7 Tratamento, 64
4.8 Problemas potenciais com a suplementação nutricional na subnutrição, 66
4.9 Prevenção, 67
4.10 Perspectivas futuras, 68
Referências e leituras sugeridas, 69

5. **Transtornos Metabólicos, 70**
Luc Tappy e Jean-Marc Schwarz

5.1 Introdução, 70
5.2 Aporte de energia, saúde e longevidade, 71
5.3 A síndrome metabólica, 71
5.4 Fisiopatologia da resistência à insulina, 72
5.5 Resistência à insulina, 73
5.6 Papel da riqueza no diabetes, na dislipidemia e na hipertensão essencial, 73
5.7 Álcool, 76
5.8 Perspectivas futuras, 77
Referências e leituras sugeridas, 77

6. **Transtornos Alimentares, 78**
Janet Treasure e Tara Murphy

6.1 Introdução, 78

Seção I: Anorexia nervosa, 79
6.2 Histórico, 79
6.3 Etiologia, 79
6.4 Manifestações clínicas, 81
6.5 Epidemiologia, 82
6.6 Manejo da anorexia nervosa, 82

Seção II: Bulimia nervosa, 85
6.7 Histórico, 85
6.8 Etiologia, 85
6.9 Manifestações clínicas, 85
6.10 Epidemiologia, 86
6.11 Manejo, 86
6.12 Co-morbidade com problemas físicos, 87

Seção III: Transtorno de orgia alimentar, 87
6.13 Histórico, 87
6.14 Etiologia, 87
6.15 Manifestações clínicas do TOA, 88
6.16 Síndrome de alimentação noturna, 89
6.17 Prognóstico dos transtornos alimentares, 89
6.18 Perspectivas futuras, 89
Referências e leituras sugeridas, 90

7. Reações Adversas a Alimentos, 91
Simon H Murch

7.1 Introdução, 91
7.2 Intolerância alimentar, 91
7.3 Alergia alimentar, 92
7.4 Tipos de alergia alimentar, 93
7.5 Padrões de respostas alérgicas a alimentos, 94
7.6 Critérios diagnósticos para a alergia alimentar, 95
7.7 Enteropatia sensível a alimentos, 97
7.8 Alergias alimentares específicas, 97
7.9 Alergia a múltiplos alimentos, 99
7.10 Antecedentes científicos: os mecanismos básicos da resposta imune a antígenos dietéticos, 100
7.11 Perspectivas futuras, 104
Referências e leituras sugeridas, 105

8. Suporte Nutricional, 106
Karin Barndregt e Peter Soeters

8.1 Introdução, 106
8.2 Atendendo as necessidades nutricionais, 106
8.3 Alimentação oral e suplementos nutricionais orais, 107
8.4 Alimentação enteral, 108
8.5 Fármacos e alimentação enteral, 113
8.6 Nutrição parenteral, 116
8.7 Considerações especiais no suporte nutricional, 118
8.8 Perspectivas futuras, 120
Referências e leituras sugeridas, 121
Websites de interesse, 121

9. Ética e Nutrição, 122
John MacFie

9.1 Introdução, 122
9.2 Uma breve história da ética médica, 123
9.3 Ética médica: a abordagem dos "quatro princípios", 124
9.4 Definições e termos éticos, 124
9.5 Alguns dilemas éticos freqüentes, 127
9.6 É possível sustentá-lo? O princípio da justiça, 127
9.7 Alimentação forçada, 128
9.8 Conflito entre parentes, amigos ou procuradores e cuidadores, 128
9.9 Aplicação de princípios éticos ao suporte nutricional artificial: cenários clínicos, 129
9.10 Diretrizes clínicas nos cuidados éticos, 132
9.11 Perspectivas futuras, 134
Referências e leituras sugeridas, 134

10. O Trato Gastrointestinal, 135
Miguel A Gassull e Eduard Cabré

10.1 Introdução, 135
10.2 Doença celíaca, 137
10.3 Enteropatia tropical e espru tropical, 140
10.4 Doença intestinal inflamatória, 141
10.5 Síndrome do intestino irritável e doença diverticular, 146
10.6 Perspectivas futuras, 149
Referências e leituras sugeridas, 149

11. Nutrição nas Doenças do Fígado, 150
Marietjie G Herselman, Demetre Labadarios, Christo J Van Rensburg e Aref A Haffejee

11.1 Introdução, 150
11.2 Doenças do fígado, 152
11.3 Avaliação laboratorial da função hepática, 159
11.4 Manifestações e complicações da cirrose, 159
11.5 Manejo nutricional na doença hepática, 167
11.6 Perspectivas futuras, 176
Referências e leituras sugeridas, 176

12. Nutrição e o Pâncreas, 178
Jean-Fabien Zazzo

12.1 Introdução, 178
12.2 Diabetes melito, 178
12.3 Manejo nutricional do diabetes tipo 1, 180
12.4 Pancreatite, 181
12.5 Patogenia da pancreatite aguda, 181
12.6 Escores de gravidade, 182
12.7 Conseqüências metabólicas da pancreatite aguda, 183
12.8 Nutrição artificial, 183
12.9 Pancreatite crônica, 185
12.10 Perspectivas futuras, 187
Referências e leituras sugeridas, 187
Websites de interesse, 188

13. O Rim, 189
Gianfranco Guarnieri, Roberta Situlin e Gabriele Toigo

13.1 Introdução, 189
13.2 Insuficiência renal aguda, 189
13.3 Insuficiência renal crônica, 192
13.4 Nefropatia diabética, 200
13.5 Síndrome nefrótica, 200
13.6 Terapia substitutiva renal, 200
13.7 Transplante, 205
13.8 Perspectivas futuras, 206
Referências e leituras sugeridas, 207

14. Suporte Nutricional e Metabólico nas Neoplasias Malignas Hematológicas e Transplante de Células-tronco Hematopoéticas, 208
Maurizio Muscaritoli, Gabriella Grieco, Zaira Aversa e Filippo Rossi Fanelli

14.1 Introdução, 208
14.2 Neoplasias malignas hematológicas, 209
14.3 Princípios básicos de intervenção nutricional nas neoplasias malignas hematológicas, 211

14.4 Suporte nutricional e metabólico após TCTH, 215
14.5 Perspectivas futuras, 216
Leituras sugeridas, 217

15. O Pulmão, 218
Annemie MWJ Schols e EFM Wouters

15.1 Introdução, 218
15.2 Prevalência e conseqüências da perda de peso e emaciação muscular, 219
15.3 Causas da perda de peso e emaciação muscular, 221
15.4 Desfecho da intervenção nutricional, 222
15.5 Lesão pulmonar aguda, 224
15.6 Perspectivas futuras, 225
Referências e leituras sugeridas, 225

16. Nutrição e Sistemas Imunológico e Inflamatório, 226
Bruce R Bistrian e Robert F Grimble

16.1 Introdução, 226
16.2 A resposta do sistema imunológico à ativação, 227
16.3 Os efeitos das citocinas pró-inflamatórias, 228
16.4 Sistemas de controle das citocinas, 230
16.5 Efeitos de lesão e potencialmente fatais das citocinas, 230
16.6 Influência da desnutrição sobre aspectos importantes da resposta das citocinas, 233
16.7 Defesas antioxidantes e seu impacto sobre os sistemas imunológico e inflamatório, 233
16.8 Efeitos imunomoduladores dos lipídios, 238
16.9 Via e teor do suprimento nutricional e função imune e desfecho do paciente, 242
16.10 Perspectivas futuras, 244
Referências e leituras sugeridas, 244

17. O Coração e os Vasos Sangüíneos, 245
Stephen Wheatcroft, Brian Noronha e Mark Kearney

17.1 Introdução, 245
17.2 Aterosclerose, 246
17.3 Lipídios dietéticos e DAC, 247
17.4 Lipoproteínas plasmáticas, 252
17.5 Metabolismo das lipoproteínas, 253
17.6 Outros fatores dietéticos e DAC, 258
17.7 Dieta e hipertensão arterial, 262
17.8 Dieta e acidente vascular cerebral, 263
17.9 Dieta e doença vascular periférica, 263
17.10 Dieta e insuficiência cardíaca crônica, 263
17.11 Micronutrientes e doença cardiovascular, 264
17.12 Perspectivas futuras, 266
Referências e leituras sugeridas, 267

18. Aspectos Nutricionais das Doenças que Afetam o Esqueleto, 268
Christine Rodda

18.1 Introdução, 268
18.2 Considerações gerais sobre a homeostasia dos íons minerais e metabolismo ósseo, 268
18.3 Faixas de referência bioquímicas apropriadas para a idade, 273
18.4 Agentes farmacêuticos comumente utilizados na doença óssea, 274
18.5 Avaliação diagnóstica do esqueleto por imagem, 274
18.6 Raquitismo/osteomalacia (deficiência de vitamina D), 275
18.7 Homeostasia dos íons minerais em prematuros, 278
18.8 Doença óssea induzida por corticosteróides, 279
18.9 Doença óssea pós-transplante, 280
18.10 Osteoporose associada a doença crônica, 281
18.11 Anorexia nervosa, 281
18.12 Osteoporose senil, 282
18.13 Perspectivas futuras, 283
Referências e leituras sugeridas, 283

19. Nutrição na Cirurgia e no Traumatismo, 284
Olle Ljungqvist, Ken Fearon e Rod A Little

19.1 Introdução, 284
19.2 A resposta do estresse ao traumatismo e seus efeitos sobre o metabolismo, 284
19.3 Suporte nutricional nos cuidados perioperatórios, 288
19.4 Alimentação no paciente gravemente traumatizado, 292
19.5 Perspectivas futuras, 293
Referências e leituras sugeridas, 294

20. Doenças Infecciosas, 295
Nicholas I Paton, Miguel A Gassull e Eduard Cabré

20.1 Introdução, 295
20.2 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 296
20.3 Tuberculose, 306
20.4 Malária, 308
20.5 Infecções gastrointestinais, 309
20.6 Perspectivas futuras, 313
Referências e leituras sugeridas, 313

21. Suporte Nutricional de Pacientes com Câncer, 314
Federico Bozzetti

21.1 Introdução, 314

Seção I: Síndrome de emaciação no câncer, 314
21.2 Definição e prevalência, 314
21.3 Fisiopatologia da caquexia do câncer, 315

Seção II: Suporte nutricional no câncer, 327
21.4 Efeito do suporte nutricional sobre o estado nutricional, 327
21.5 Efeitos do suporte nutricional sobre o desfecho clínico, 331
21.6 Suplementação nutricional oral, 336

21.7 Efeitos do suporte nutricional sobre o crescimento do tumor, 336
21.8 Perspectivas futuras, 337
Referências e leituras sugeridas, 343

22. Nutrição Pediátrica, 344
Anthony F Williams

22.1 Introdução, 344
22.2 Crescimento, 346
22.3 O impacto do desenvolvimento sobre a nutrição, 353
22.4 Alimentação do lactente, 357
22.5 Pré-escolares, 363
22.6 Escolares e adolescentes, 364
22.7 Desnutrição em crianças, 366
22.8 Nutrição como tratamento, 375
22.9 Excesso de peso em crianças: gordura e "obesidade", 387
22.10 Perspectivas futuras, 389
Referências e leituras sugeridas, 389

23. Fibrose Cística, 391
Olive Tully e Julie Dowsett

23.1 Introdução, 391
23.2 Definição e patologia, 391
23.3 Manifestações clínicas da fibrose cística, 392
23.4 Desnutrição na fibrose cística, 394
23.5 Outras considerações nutricionais na fibrose cística, 395
23.6 Manejo nutricional, 397
23.7 Suplementação vitamínica na fibrose cística, 398
23.8 Estado dos minerais na fibrose cística, 400
23.9 Perspectivas futuras, 401
Referências e leituras sugeridas, 401

24. Água e Eletrólitos, 402
Meritxell Girvent, Guzmán Franch e Antonio Sitges-Serra

24.1 Introdução, 402
24.2 Água, eletrólitos e composição corporal, 402
24.3 Distribuição da água corporal, 403
24.4 Conteúdo corporal de eletrólitos: distribuição e frações intercambiáveis, 403
24.5 Água intracelular e conceito de massa celular corporal, 404
24.6 Regulação dos compartimentos de água corporal, 406
24.7 Conexões metabólicas: glicose, água e sódio, 407
24.8 Compartimentos de água corporal na inanição crônica, 408
24.9 Impacto dos estados patológicos agudos sobre a AIC, 409
24.10 Água corporal na doença aguda, 409
24.11 Metabolismo da água e dos eletrólitos durante a realimentação, 411
24.12 Implicações do metabolismo da água e do sódio na terapia nutricional para afecções clínicas específicas, 413
24.13 Perspectivas futuras, 415
Referências e leituras sugeridas, 415

25. Casos Ilustrativos, 416
Simon P Allison

25.1 Introdução, 416
25.2 Crianças, 417
25.3 Anorexia de origem psicológica e síndrome de realimentação, 419
25.4 Desnutrição no idoso, 420
25.5 Doença intestinal, 422
25.6 Doença catabólica, 425
25.7 Disfagia, 428
25.8 Obesidade, 429
Links úteis da internet para periódicos fundamentais em nutrição, 429
Referências, 429

Índice Alfabético, 430

A seção com pranchas coloridas está localizada depois da página 225.

Introdução da Série

As primeiras décadas do século XX foram um período de intensa pesquisa sobre os componentes dos alimentos básicos para o crescimento e o desenvolvimento normais, e presenciaram a descoberta da maioria das vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos essenciais. Em 1941, um grupo de importantes fisiologistas, bioquímicos e cientistas reconheceu que a emergente disciplina de nutrição precisava ter sua própria sociedade, e, assim, foi criada a Nutrition Society. Nossa missão era e continua a ser "*realizar avanços no estudo científico da nutrição e na sua aplicação para a manutenção da saúde dos seres humanos e dos animais*". A Nutrition Society é a maior sociedade de nutrição da Europa, contando com cerca de 2.000 membros em todo o mundo. Você pode saber mais sobre a nossa sociedade e como tornar-se membro, visitando o nosso *website* em www.nutsoc.org.uk

A revolução contínua da biologia, iniciada pelo mapeamento do genoma em larga escala e facilitada pelo desenvolvimento de ferramentas confiáveis e simples de usar da biologia molecular, torna este momento muito excitante para se trabalhar em nutrição. Temos agora a oportunidade de compreender muito melhor como genes específicos interagem com o consumo nutricional e com outros fatores no estilo de vida para influenciar a expressão genética nas células e tecidos individuais e, por fim, afetar nossa saúde. O conhecimento dos polimorfismos em genes importantes carreados por um paciente permitirá a prescrição de tratamentos nutricionais mais efetivos e seguros. Em nível populacional, a epidemiologia molecular está apresentando abordagens muito mais incisivas para a compreensão do papel de determinados padrões nutricionais na causa da doença. Esse estímulo é refletido nos vários encontros científicos que a Nutrition Society organiza anualmente na Europa, amiúde em colaboração com sociedades correlatas. Nós subsidiamos viagens e outros incentivos para encorajar os estudantes e os jovens pesquisadores a comparecer e a participar desses encontros.

O principal objetivo da nossa sociedade, durante toda a sua história, tem sido incentivar a pesquisa em nutrição e divulgar os resultados dessas pesquisas. Nossa primeira publicação, *The Proceedings of the Nutrition Society*, registrou, e ainda o faz, as apresentações científicas realizadas para a Sociedade. Logo depois, foi lançada *The British Journal of Nutrition*, que foi o agente para a publicação de pesquisa primária sobre todos os aspectos da nutrição humana e da animal pelos cientistas de todo o mundo. Ao reconhecer as necessidades dos alunos e de seus mestres de terem revisões oficiais sobre os tópicos na nutrição, a Sociedade começou a publicar *Nutrition Research Reviews*, em 1988. Mais recentemente, lançamos a *Public Health Nutrition*, a primeira revista internacional dedicada a essa importante área em desenvolvimento. Todas essas publicações estão disponíveis em formato eletrônico, bem como no formato convencional em papel, e estamos pesquisando novas oportunidades para que a Internet forneça os desfechos da pesquisa nutricional de forma mais rápida e de fácil acesso.

Para proteger o público e aumentar a perspectiva de carreira dos nutricionistas, a Nutrition Society está encarregada de assegurar àqueles que trabalham como nutricionistas treinamento e qualificação adequados. Isso é legalizado pela colocação dos nomes dos indivíduos devidamente qualificados nos nossos registros profissionais e pela concessão das qualificações de Registered Public Health Nutritionist (RPHNutr) — Nutricionista com formação em Saúde Pública — e Registered Nutritionist (RNutr) — Nutricionista. Os formandos com graus adequados, mas que ainda não possuem experiência suficiente, podem afiliar-se aos nossos registros de Associate Nutritionist — Nutricionista Associado. Atualmente, solicitamos credenciamento para programas de graduação universitária em nutrição de saúde pública e estamos desenvolvendo processos de credenciamento para outros programas de graduação em nutrição.

Assim como ocorre na pesquisa, possuir as melhores ferramentas possíveis é uma considerável vantagem para o ensino e para o aprendizado. Esse é o motivo que nos levou a lançar esta série de livros sobre nutrição humana para serem utilizados em todo o mundo. A nossa sociedade tem um débito enorme para com o seu primeiro Presidente, Professor Mike Gibney, por sua capacidade de visionário, sem mencionarmos as abordagens inovadoras e o árduo trabalho desenvolvido junto a sua equipe de editores, que permitiram a realização bem-sucedida deste importante livro. Leia, aprenda e divirta-se.

John Mathers
Presidente da Nutrition Society, 2001-2004
Newcastle upon Tyne

Prefácio

Este volume completa o conjunto de quatro livros sobre nutrição, organizado pela Nutrition Society, e vale a pena revisitar as origens dessas publicações. A nutrição humana cresceu extraordinariamente nas últimas décadas, tendo sido criados vários cursos novos de graduação e de extensão. Há muito se foram os dias em que um único livro conseguia englobar adequadamente todas as necessidades de conhecimento desses estudantes, e, hoje, são imprescindíveis livros especializados em todos os níveis.

A presente série pode ser considerada como constituída por livros independentes, mas cujo objetivo principal é funcionar em conjunto, numa série completa para estudantes de nutrição. O livro introdutório, *Introduction to Human Nutrition,* pode ser utilizado por diferentes grupos de alunos, e, para alguns deles, a nutrição será apenas uma disciplina complementar. O segundo livro, *Nutrition and Metabolism,* oferece os fundamentos da fisiologia e da bioquímica que sustentam a ciência da nutrição, enquanto o terceiro, *Public Health Nutrition,* discute um amplo espectro de questões relacionadas à nutrição no campo da saúde pública. O presente livro tem como alvo aqueles interessados na nutrição no ambiente clínico, sejam eles nutricionistas ou médicos, equipes de enfermagem ou outros profissionais de saúde afins. Embora uma superposição entre os quatro livros seja inevitável, os editores esforçaram-se para minimizar e racionalizar esse aspecto.

Nutrição Clínica inicia-se pela composição do cenário para a avaliação das condições nutricionais e discute as conseqüências clínicas e as atuais opções de conduta em quadros de subnutrição e excesso nutricional, além de transtornos alimentares e doenças metabólicas. A maioria dos últimos capítulos, portanto, aborda os diferentes sistemas orgânicos do corpo, descrevendo o pensamento mais atualizado sobre o papel da nutrição, quer envolva esse o suporte nutricional, a orientação nutricional ou uma combinação de ambos.

Gostaria também de agradecer sinceramente não só aos editores e aos autores deste volume, como também a toda a equipe envolvida neste projeto extremamente ambicioso: a todos os autores, a todos os editores, à The Nutrition Society e à equipe da Blackwell Scientific. Comecem já a pensar nas segundas edições!

Infelizmente, cabe-nos registrar aqui, com grande pesar, o falecimento de dois dos nossos colaboradores: o Professor Vernon Young, do MIT, autor de dois capítulos; e o Professor Clive West, da Nageningen University, que também contribuiu com dois capítulos para a nossa série.

Michael J Gibney
Editor Chefe

Colaboradores

Simon Allison
Dept Clinical Nutrition
University Hospital
Queen's Medical Centre
Nottingham, UK

Zaira Aversa
Department of Clinical Medicine
University 'La Sapienza'
Rome, Italy

Karin Barndregt
University Hospital Maastricht
Dietetics Dept
Maastricht, The Netherlands

Bruce Bistrian
Beth Israel Deaconess Medical Centre
Boston, USA

Federico Bozzetti
Instituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
Milan, Italy

Eduard Cabré
Dept of Gastroenterology
Hosp. Universitari Germans Trias I Pujol
Barcelona, Spain

Julie Dowsett
Department of Nutrition and Dietics
St Vincent's University Hospital
Dublin, Ireland

Marinos Elia
Faculty of Medicine, Health and Biological Sciences
Institute of Human Nutrition
Southampton General Hospital
Southampton, UK

Filippo Rossi Fanelli
Department of Clinical Medicine
University 'La Sapienza'
Rome, Italy

Kenneth Fearon
Department of Clinical and Surgical Sciences (Surgery)
The Royal Infirmary of Edinburgh
Edinburgh, UK

Guzman Franch
Dept of Surgery
Hospital de Figueres
Universitat Pompeu Fabra
Barcelona, Spain

Gema Frühbeck
Dept of Endocrinology
Clínica Universitaria de Navarra
School of Medicine, University of Navarra
Pamplona, Spain

Miguel A Gassull
Dept of Gastroenterology
Hospital Universitari Germans Trias I Pujol
Barcelona, Spain

Meritxell Girvent
Facultat de Ciencies Experimental I de la Salut
Universitat Pompeu Fabra
Barcelona, Spain

Gabriella Grieco
Department of Clinical Medicine
University 'La Sapienza'
Rome, Italy

Bob Grimble
Institute of Human Nutrition
School of Medicine
University of Southampton
Southampton, UK

Gianfranco Guarniere
Professor of Internal Medicine
Director, Division of Internal Medicine
University of Trieste
Cattinara Hospital
Trieste, Italy

Aref Haffejee
Department of Surgery
Faculty of Health Sciences
Nelson R. Mandela School of Medicine
University of Natal
Congella, South Africa

Marietjie Herselman
Department of Human Nutrition
Faculty of Health Sciences
University of Stellenbosch
Tygerberg, South Africa

Khursheed Jeejeebhoy
St Michael's Hospital
Toronto, Canada

Mark Kearney
Dept of Cardiology
Guy's, King's & St Thomas' School of Medicine
King's College
London, UK

Mary Keith
Research Associate
Division of Cardiovascular and Thoracic Surgery
St. Michael's Hospital
Toronto, Canada

Anura Kurpad
Dean, Institute of Population Health & Clinical Research
St. John's National Academy of Health Sciences
Bangalore
Karnataka, India

Demetre Labadarios
Department of Human Nutrition
Faculty of Health Sciences
University of Stellenbosch
Tygerberg, South Africa

Roderick Little
MRC Trauma Group
University of Manchester
Manchester, UK

Olle Ljungqvist
Professor of Surgery
Karolinska Institute
Centre for Surgical Sciences, and
Head of Centre for Gastrointestinal Disease
Ersta Hospital
Stockholm, Sweden

John Macfie
Consultant Surgeon
Dept of Surgery
Scarborough Hospital
Scarborough, UK

Simon Murch
Professor of Paediatrics and Child Health
Warwick Medical School
Clinical Sciences Research Institute
Coventry, UK

Tara Murphy
Dept Psychological Medicine
Great Ormond Street Hospital for Children
London, UK

Maurizio Muscaritoli
Department of Clinical Medicine
University 'La Sapienza'
Rome, Italy

Brian Noronha
Dept of Cardiology
Guy's, King's & St Thomas' School of Medicine
King's College
London, UK

Nicholas Paton
MRC Clinical Trials Unit
London, UK
and
Department of Infectious Diseases
Tan Tock Seng Hospital
Singapore

Christine Rodda
Paediatric Endocrinology and Diabetes Unit
Honorary Senior Lecturer
Dept Biochemistry and Molecular Biology
Monash University
Clayton, Australia

Jean-Marc Schwartz
Dept of Nutritional Sciences and Toxicology
University of California, Berkeley
Berkeley, USA

Annemie Schols
University Maastricht
Dept of Pulmonology
Maastricht, The Netherlands

Roberta Situlin
Assistant Professor of Nutrition
University of Trieste
Cattinara Hospital
Trieste, Italy

Peter Soeters
Professor of Surgery
Academic Hospital Maastricht
Maastricht, The Netherlands

Antonio Stiges-Serra
Dept of Surgery
Hospital Universitari del Mar
Barcelona, Spain

Luc Tappy
Department of Physiology
Faculty of Biology and Medicine
Lausanne University
Lausanne, Switzerland

Gabriele Toigo
Associate Professor of Clinical Nutrition
Director, Division of Geriatrics
University of Trieste
Ospedale Maggiore
Trieste, Italy

Janet Treasure
Department Academic Psychiatry
Guys Campus
London, UK

Olive Tully
Dept Nutrition & Dietetics/National Referral Centre
for Adult CF
St Vincent's University Hospital
Dublin, Ireland

Christo Van Rensburg
Department of Internal Medicine
Gastroenterology Unit
Facult of Health Sciences
University of Stellenbosch and Tygerberg Academic Hospital
Tygerberg, South Africa

Stephen Wheatcroft
Dept of Cardiology
Guy's, King's & St Thomas' School of Medicine
King's College
London, UK

Anthony F Williams
Division of Child Health
Department of Clinical Developmental Sciences
St Georges Hospital Medical School
London, UK

EFM Wouters
Professor and Chairman
Department of Pulmonology
University Hospital Maastricht
The Netherlands

Jean Fabien Zazzo
Surgical Intensive Care Unit
Hopital Antoine Beclere
Clamart, France

Nutrição Clínica

1

Princípios da Nutrição Clínica: A Prática da Nutrição na Saúde e na Doença

Marinos Elia

Mensagens importantes

- Para compreender a melhor forma de atender às necessidades nutricionais de um indivíduo, é preciso considerar cuidadosamente a diferença entre a fisiologia na saúde e a fisiopatologia na doença.
- Em alguns grupos de pacientes, as necessidades são maiores do que na saúde, enquanto, em outros grupos, são menores. Se as recomendações aplicáveis a indivíduos saudáveis forem usadas em pacientes com alguns tipos específicos de doença, podem provocar efeitos deletérios.
- Em indivíduos saudáveis, apenas a via oral é utilizada para fornecer nutrientes ao organismo. Na prática clínica, outros tipos de via de alimentação são usados. O uso da via venosa coloca em pauta alguns aspectos singulares.
- Podem ser realizadas alterações na terapia nutricional durante a evolução de uma doença aguda, em função do surgimento de complicações ou da regressão da doença. Também, em alguns quadros mais crônicos, é necessário rever a dieta a intervalos regulares.

1.1 Introdução

Ao contrário da nutrição em saúde pública, cujo foco é a promoção da saúde e a prevenção da doença na população geral, a questão central na nutrição clínica é o controle nutricional de pacientes individuais ou grupos de pacientes com doenças definidas. Entretanto, existe uma superposição entre as duas disciplinas, em especial nas pessoas idosas, que costumam ser acometidas de uma ampla gama de incapacitações ou doenças. Ao atuarem em conjunto, em vez de independentemente, as duas disciplinas têm uma probabilidade maior de sucesso na implementação de políticas nutricionais locais, nacionais e internacionais. Para compreender a superposição entre as disciplinas, além de ser necessário considerar alguns dos princípios da nutrição aplicáveis à saúde, é também preciso levar em conta aspectos específicos que se aplicam ao campo da nutrição clínica. Estes incluem a alteração das exigências nutricionais associadas à doença, a gravidade da doença e da desnutrição e vias de alimentação não-fisiológicas, que recorrem a tipos de alimentos e esquemas de alimentação pouco comuns. Este capítulo introdutório fornece uma visão geral sucinta dessas questões, delineando as diferenças qualitativas ou quantitativas entre saúde e doença e constituindo um fio condutor que articula as seções subseqüentes deste livro, divididas em capítulos isolados que abordam quadros específicos.

Atualmente é possível alimentar qualquer tipo de paciente por longos períodos de tempo, inclusive pacientes inconscientes, incapazes de comer ou deglutir ou cujas vias gastrointestinais tenham pouca ou nenhuma capacidade funcional. É possível elaborar fórmulas especiais para grupos específicos de pacientes e, até mesmo, modificar as fórmulas usadas em um mesmo paciente à medida que as demandas nutricionais forem se modificando durante a evolução de uma enfermidade. Uma vez que as fórmulas alimentares podem ser benéficas em alguns grupos de pacientes e deletérias em outros grupos ou indivíduos saudáveis, é preciso considerar cuidadosamente a diferença entre a fisiologia na saúde e a fisiopatologia na doença. Esperamos que alguns dos princípios aqui esboçados ajudem a estabelecer um arcabouço conceitual para a análise dos quadros aparentemente distintos discutidos neste compêndio.

1.2 O espectro dos problemas nutricionais

A nutrição clínica visa tratar (e prevenir) a desnutrição. Entretanto, não existe uma definição universalmente aceita de "desnutrição" (literalmente "má nutrição"). A definição a seguir, que compreende tanto o excesso quanto a insuficiência de nutrição, cobre o uso do termo neste capítulo.

© 2005 Marinos Elia. Para mais informação sobre este tópico, visite www.nutritiontexts.com

A desnutrição é um estado de nutrição em que um déficit ou um excesso (ou desequilíbrio) de energia, proteína e de outros nutrientes gera efeitos adversos mensuráveis sobre a função (formato, tamanho e composição) tecidual e corporal e sobre a funcionalidade, e os desfechos clínicos.

Entretanto, neste capítulo e nos demais, o termo desnutrição é basicamente utilizado para designar uma nutrição insuficiente, mais do que um excesso nutricional.

Tanto a nutrição excessiva quanto a nutrição insuficiente apresentam efeitos clínicos e fisiológicos adversos. Os efeitos relacionados à nutrição insuficiente (Quadro 1.1) são variados, o que explica o motivo pelo qual pacientes desnutridos podem procurar diversos especialistas médicos. Distintas manifestações podem ocorrer no mesmo indivíduo, embora algumas predominem, como aquelas mais relacionadas a causas independentes. Deficiências de nutrientes específicos também podem ter efeitos distintos, que afetam múltiplos sistemas. Entretanto, não se sabe exatamente o motivo pelo qual a mesma deficiência pode manifestar-se de uma determinada forma em uma pessoa e de forma diferente em outra. Não se sabe exatamente o motivo, por exemplo, de alguns pacientes com deficiência de vitamina B_{12} procurarem o hematologista por apresentarem anemia megaloblástica, enquanto outros consultam o neurologista apresentando neuropatia e outras manifestações neurológicas (por exemplo, degeneração combinada subaguda da medula espinal) e, outros ainda, buscam o geriatra por manifestarem disfunção cognitiva ou demência.

O espectro das manifestações é mais variado do que poderia ficar sugerido pelo exposto, uma vez que é comum coexistirem várias deficiências nutricionais e da desnutrição protéica energética. Pacientes com problemas gastrointestinais, por exemplo, freqüentemente têm baixo peso e, simultaneamente, apresentam deficiências de magnésio, sódio, potássio e zinco, provocadas por perdas excessivas desses nutrientes por diarréia ou outras eliminações gastrointestinais. Podem também ter problemas de absorção. Pacientes com doença de Crohn, que compromete o íleo terminal (local onde a vitamina B_{12} é absorvida), apresentam maior risco de desenvolver deficiência de vitamina B_{12}. Pacientes submetidos à ressecção cirúrgica do íleo terminal ou do estômago, que produz o fator intrínseco necessário à absorção de B_{12}, também não conseguem absorver a vitamina B_{12}. Podem também ocorrer deficiências isoladas nutrientes, como, por exemplo, deficiências de ferro secundárias a fluxo menstrual abundante em mulheres sem outros problemas de saúde.

Um outro elemento que acrescenta complexidade à nutrição é a interação entre os nutrientes, que pode ocorrer por ocasião de sua absorção, metabolismo, ou excreção. Um nutriente pode facilitar a absorção de outro, como é o caso, por exemplo, da potencialização da absorção do sódio pela glicose (no co-transportador glicose-sódio). Este é o principal motivo pelo qual as soluções de reidratação oral (SRO) para corrigir deficiências de sais provocadas por diarréia (ou perdas de líquidos geradas por outras doenças gastrointestinais) contêm tanto sal quanto glicose. Ao contrário, existem nutrientes que competem um com o outro por absorção. Uma vez que o zinco e o cobre competem por absorção intestinal, por exemplo, a administração de cobre pode precipitar uma deficiência de zinco, principalmente em pessoas com níveis limítrofes de zinco. Outros nutrientes interagem reciprocamente durante a etapa de assimilação tecidual. O acréscimo de tecido magro por justaposição exige a presença de múltiplos nutrientes e a ausência de um deles, como potássio, fosfato e, possivelmente, outros nutrientes contidos no tecido

Quadro 1.1 Efeitos físicos e psicossociais da subnutrição

Efeitos adversos	Conseqüência
Físicos	
Alterações das respostas imunológicas	Predispõem à infecção
Redução da força muscular e cansaço	Inatividade, incapacidade para o trabalho efetivo e auto-higiene insatisfatória. A função muscular (ou neuromuscular) anormal pode predispor a quedas e outros acidentes
Redução da força da musculatura respiratória	Pressão de tosse insuficiente, que predispõe ou retarda a recuperação de infecções pulmonares
Inatividade, especialmente no paciente acamado	Predispõe a escaras de decúbito e tromboembolismo
Deficiências da termorregulação	Hipotermia, principalmente nos idosos
Dificuldades de cicatrização de feridas	Impossibilidade de fechamento de fístulas, fraturas não consolidadas, aumento de risco de infecção de ferida resultando em recuperação prolongada da enfermidade, aumento do tempo de permanência hospitalar e atrasos no retorno ao trabalho (Haydock e Hill, 1987)
Programação fetal e do lactente	Predispõe a doenças crônicas comuns, como doença cardiovascular, AVC e diabetes melito na vida adulta
Atrasos no crescimento	Atraso do desenvolvimento, atraso no desenvolvimento sexual, redução da massa muscular e da força
Psicossociais	
Alterações da função psicossocial	Mesmo quando não complicada por doença, a desnutrição provoca apatia, depressão, autonegligência, hipocondria, perda da libido e deterioração das interações sociais (Keys *et al.*, 1950). Afeta também a personalidade e compromete a formação de vínculos entre a mãe e a criança (Brozek, 1990)

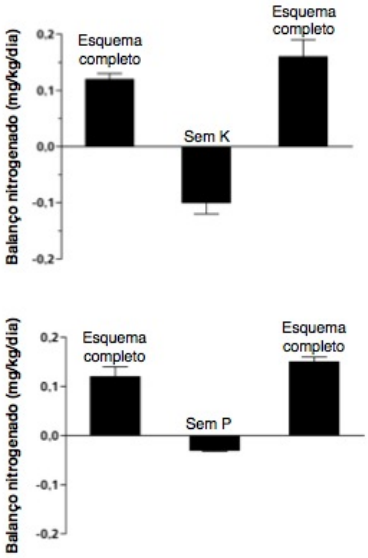


Fig. 1.1 Efeito da omissão de potássio (K) e do fosfato (P) em um esquema de nutrição parenteral sobre o balanço nitrogenado (N) de pacientes desnutridos recebendo alimentação hipercalórica. Adaptada de Rudman *et al.*, (1975), com permissão.

magro, pode restringir essa etapa, mesmo na presença de quantidades adequadas de proteína e energia (Fig. 1.1). Isto enfatiza a necessidade de fornecer todos os nutrientes necessários em quantidades apropriadas.

1.3 Exigências nutricionais

Efeito da doença e das condições nutricionais

Líquido e eletrólitos

Os princípios das exigências nutricionais em indivíduos saudáveis são descritos no *Introduction to Human Nutrition* (Introdução à Nutrição Humana), um volume anterior desta série de livros. A ingestão nutricional média é a ingestão média necessária para manter o equilíbrio nutricional. O aporte nutricional de referência (ANR) corresponde ao aporte necessário para atender às necessidades de 97,5% da população (+ 2 desvios padrão do aporte nutricional médio). Em pacientes com algumas doenças, as necessidades são mais variáveis (Fig. 1.2). Em alguns grupos de pacientes, as necessidades são maiores do que em pessoas saudáveis, enquanto, em outros, são menores. Nos pacientes com perdas de líquidos gastrointestinais, por exemplo, as necessidades de sódio podem ser o dobro do aporte nutricional de referência, enquanto em pacientes com doenças renais ou hepáticas, que retêm sal e água, as necessidades podem ser bem inferiores às necessidades nutricionais médias para indivíduos saudáveis

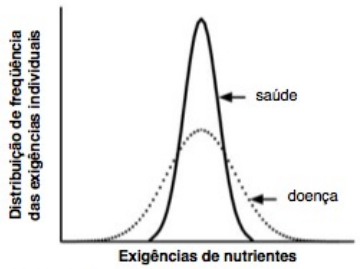


Fig. 1.2 Distribuição de freqüência de exigências nutricionais na saúde e na doença.

em dieta oral. Portanto, se as recomendações para indivíduos saudáveis forem aplicadas a pacientes com determinados tipos de doença, podem ser deletérias. O Quadro 1.2 fornece uma orientação genérica sobre as necessidades de sódio e potássio dos pacientes com perdas de líquido gastrointestinal (acima das necessárias para a manutenção). O quadro mostra o teor eletrolítico dos diversos líquidos. Uma pessoa que perca 1.500 mL de líquido do intestino delgado precisaria de aproximadamente 150 mmol de sódio além dos níveis de manutenção (o ANR para o sódio, segundo os padrões de referência do Reino Unido, é de 70 mmol/dia), enquanto a perda no mesmo volume de líquido aspirado por um cateter nasogástrico exige apenas a reposição suplementar de aproximadamente 90 mmol. Observe que as necessidades de potássio nos pacientes com perda de líquidos gastrointestinais costumam ser bem menores do que as de sódio (Quadro 1.2).

A administração excessiva de sais e líquidos pode ser tão deletéria quanto o aporte inadequado, provocando, em alguns indivíduos, retenção de líquidos e insuficiência cardíaca. A retenção de líquidos costuma ser detectada clinicamente por edema depressível nos tornozelos ou no sacro, mas o edema também pode comprometer tecidos e órgãos internos, provocando diversos problemas. Alguns desses problemas são mostrados no Quadro

Quadro 1.2 Teores eletrolíticos de algumas secreções corporais (mmol/L)

Secreção/excreção	Na	K
Gástrica	60	10
Pancreática	140	5
Biliar	140	5
Intestino delgado	100	10
Diarréia	60[a]	20
Fezes	25	55
Suor: perdas insensíveis	10	10
perdas visíveis	60	10

[a]Variável (30-140 mmol/L)

1.3. Um estudo recente questionou a prática clínica rotineira de administrar grandes quantidades de líquido no pós-operatório imediato, na tentativa de reduzir o risco de hipotensão. Em um ensaio randomizado controlado realizado na Dinamarca, a administração rotineira de líquidos foi comparada com um esquema de restrição líquida, que visava manter o peso corporal próximo do normal. Naqueles indivíduos que receberam a reposição líquida habitual para pós-operatório, não só foi observado um aumento significativo do peso corporal em relação ao grupo submetido à restrição líquida, como também um aumento significativo em diversas complicações, inclusive complicações da cicatrização tecidual e cardiopulmonares. A administração de líquidos também aumentou a mortalidade, mas não foi atingida significância estatística, talvez em função de apenas uma pequena quantidade dos indivíduos estudados ter morrido ao longo da realização do estudo. O traumatismo acidental agudo ou cirúrgico eletivo está associado a uma tendência a reter sal e água, parcial ou totalmente devida a um aumento da secreção de mineralocorticóides e hormônio antidiurético (HAD). Portanto, a administração de um excesso de sal e água pode provocar, como na destruição protéico-energética, uma retenção de líquidos que não ocorreria em indivíduos normais.

Quadro 1.3 Problemas provocados por edema

Localização do edema	Conseqüência
Fígado	Provas de função hepática anormais
Vias gastrointestinais	Alteração da motilidade gástrica com posterior retardo no tempo necessário para tolerar alimentação oral e para a recuperação de cirurgia abdominal
Cérebro	Alteração da consciência naqueles com lesão craniana, que está associada a algum edema cerebral preexistente
Feridas	Atraso de cicatrização

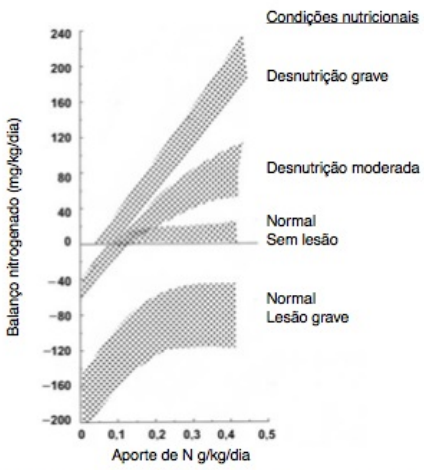


Fig. 1.3 Efeito do aumento do aporte de proteínas (N) no balanço nitrogenado em pacientes desnutridos, saudáveis e catabólicos próximos ao equilíbrio energético.

Proteína

Uma outra diferença entre as necessidades nutricionais na saúde e na doença diz respeito à composição corporal e ao equilíbrio nutricional. Em adultos saudáveis, o aporte nutricional visa manter a composição corporal (massa corporal magra e massa de gordura) nos limites de uma faixa desejável. Entretanto, isso pode não valer na doença e na desnutrição. Considere o efeito de um aumento do aporte de proteínas em indivíduos normais, depauperados e catabólicos (doença aguda grave), todos eles próximos ao equilíbrio energético (Fig. 1.3). Em indivíduos saudáveis, o balanço nitrogenado (N) (1 g de N = 6,25 g de proteína) é obtido com um aporte próximo de 0,1 g N/kg/dia (o ANR, segundo os dados de referência do Reino Unido, é de aproximadamente 0,12 g N/kg/dia, embora outros dados mais recentes sugiram a necessidade de um discreto reajuste para mais). Um aumento do aporte de N que ultrapasse essa quantidade provoca pouca ou nenhuma assimilação suplementar líquida de proteína. Os indivíduos depauperados continuam a assimilar proteínas (balanço de N positivo) quando o aporte ultrapassa 0,1 N/kg/dia, enquanto pacientes catabólicos apresentam um balanço nitrogenado negativo, evidenciando pouca melhora para aportes acima de ~ 0,25 g N/kg/dia. Tendo em vista esses fatos, as exigências para aporte de proteínas devem considerar a necessidade de restringir (embora não necessariamente de abolir) as perdas em pacientes catabólicos, e a necessidade de recomposição tecidual em indivíduos desnutridos, para que seu patamar funcional melhore. Esses critérios são diferentes dos aplicáveis a adultos saudáveis com um bom patamar funcional, nos quais não é preciso modificar a composição corporal. Ao contrário, em crianças saudáveis é preciso atender as necessidades inerentes ao crescimento e desenvolvimento, que estão associadas a assimilação de tecido e a um balanço de N positivo. Considerações semelhantes aplicam-se ao cálculo das necessidades de outros nutrientes e de energia, porém o metabolismo na saúde e na doença difere em vários sentidos, que afetam os conceitos de exigências nutricionais.

Energia

Em indivíduos saudáveis, as necessidades de energia para manter as reservas energéticas costumam ser calculadas como múltiplos da taxa metabólica basal (TMB). Entretanto, em muitas doenças agudas (Fig. 1.4) e em algumas doenças crônicas, observa-se um aumento da TMB, o que gerou a premissa de que as necessidades energéticas nessas condições também costumam estar aumentadas. Essa conclusão não considerou a redução de atividade física secundária a várias doenças e incapacitações. Esta redução equilibra ou até reverte o aumento da TMB. Assim, o gasto energético

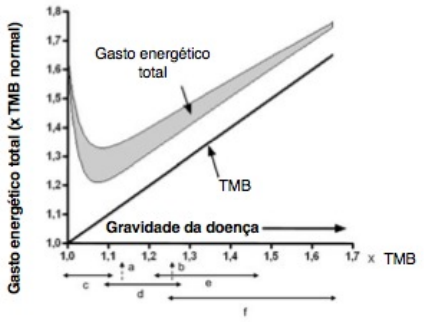


Fig. 1.4 Efeito da gravidade da doença aguda (expressa como múltiplos de taxa metabólica basal (TMB)) normal sobre o gasto energético total (região sombreada). A diferença entre o gasto energético total e a TMB deve-se à atividade física (e, em algum grau, à termogênese, que, tipicamente, é responsável por ~10% do aporte energético). O aumento na TMB é contrabalançado por uma redução da atividade física. (a) Infecção, febre persistente (1°C); (b) infecção, febre persistente (2°C), (c) queimaduras de 10% da superfície corporal (primeiro mês), fratura única (primeira semana), pós-operatório (primeiros 4 dias); (d) queimaduras de 10 a 25% (primeiro mês), múltiplas fraturas de ossos longos (primeira semana); (e) sepse grave/politraumatismo (paciente no respirador); (f) queimaduras de 25 a 95% (primeiro mês).

total na maioria dos estados patológicos (e, conseqüentemente, a energia necessária para manter o equilíbrio) fica, na prática, muito próximo ao normal ou até diminui. Conforme indicado anteriormente, também é preciso considerar as mudanças nas reservas de energia. Em indivíduos obesos, é desejável reduzir essas reservas, pelo fornecimento de dieta hipocalórica, e, em indivíduos depauperados, aumentar as reservas energéticas, pelo fornecimento de uma dieta hipercalórica. Nos dois casos, costuma ser melhor usar essas abordagens na fase de recuperação da doença do que na fase aguda e mais instável (ver adiante).

Para estimar as necessidades energéticas de pacientes hospitalizados, vale a pena levar em conta a contribuição energética de fontes não-dietéticas, como glicose intravenosa a 5% (cerca de 200 kcal/L), líquidos de diálise e fármacos com base lipídica, como o propofol (~1,1 kcal/mL).

Bloqueios metabólicos e necessidades nutricionais

Erros inatos do metabolismo

Quando existe um bloqueio em uma via metabólica que envolve a conversão da substância A em substância B, ocorre um acúmulo da substância A, que pode ser tóxico (seja diretamente ou por intermédio de seus produtos) e uma diminuição da substância B, que ou precisa ser formada no próprio organismo por vias alternativas ou fornecida pela dieta. Uma estratégia alternativa é repor a enzima responsável pelo bloqueio como, por exemplo, por meio de um transplante de órgão (embora essa abordagem somente seja usada em algumas doenças metabólicas). Um dos exemplos mais conhecidos de bloqueio metabólico é a fenilcetonúria (PKU), devida a uma deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, localizada no cromossomo 12 (12q). Na ausência de fenilalanina hidroxilase, normalmente responsável por converter o aminoácido fenilalanina em tirosina no fígado, verifica-se um acúmulo de fenilalanina e de seus metabólitos, que provoca lesão cerebral, retardo mental e epilepsia. A tirosina, que fica situada distalmente ao bloqueio, é fornecida pela dieta. O tratamento da PKU é a manutenção de uma dieta pobre em fenilalanina (alguma fenilalanina é necessária para a síntese protéica) (consultar a duração do tratamento em seção posterior). A dieta, baseada em produtos não encontrados na natureza, é especificamente elaborada para restringir o aporte de fenilalanina. Outros bloqueios metabólicos podem exigir a exclusão de nutrientes específicos distintos como, por exemplo, restrição de galactose e lactose em crianças com galactosemia. Algumas dietas podem excluir proteínas integrais, que podem provocar alergia ou sensibilidade alimentares. No caso da doença celíaca, responsável por uma enteropatia de intestino delgado com má absorção, isso implica evitar o glúten, encontrado no trigo e em seus produtos (ver Cap. 7). Entretanto, nesse caso o problema não é secundário a um bloqueio em uma via metabólica, mas a uma reação anormal, aparentemente adquirida, a um alimento.

Bloqueios metabólicos adquiridos

Nem todos os bloqueios metabólicos são herdados como erros inatos do metabolismo. A deficiência de fenilalanina hidroxilase, por exemplo, pode ser secundária à cirrose. Uma vez que, em pessoas saudáveis, a tirosina pode ser formada a partir da fenilalanina, alguns fabricantes de alimentos acreditavam ser possível não acrescentar ou acrescentar pouca tirosina a fórmulas de nutrição parenteral, principalmente em função da baixa solubilidade da tirosina. Entretanto, alguns pacientes com hepatopatia grave perdem a capacidade de sintetizar tirosina, que transforma-se no elemento limitador da taxa de síntese protéica, mesmo na presença de todos os demais aminoácidos necessários. Ou seja, a deficiência enzimática termina por ser a responsável pelo bloqueio metabólico da síntese protéica, que pode ser revertido pela administração de tirosina. Outros exemplos de bloqueios metabólicos adquiridos secundários a aminoácidos envolvem a histidina em alguns pacientes com doença renal e a cistina na doença hepática. Portanto, é fundamental que esses aminoácidos (descritos como condicionalmente essenciais) sejam fornecidos na dieta (oral ou intravenosa) desses pacientes, embora, em pessoas saudáveis, não sejam essenciais.

Os bloqueios metabólicos adquiridos envolvem outras vias além das relacionadas aos aminoácidos. Um exemplo interessante é o da vitamina D, que é hidroxilada no fígado para produzir 25-hidroxi vitamina D e novamente hidroxilada no rim para produzir o metabólito ativo, 1,25-diidroxivitamina D (Fig. 1.5). Alguns pacientes com insuficiência renal crônica não conseguem

produzir quantidades suficientes de 1,25-diidroxivitamina D, em função da perda de atividade da enzima alfa-1-hidroxilase no rim. Esses pacientes podem apresentar uma doença óssea metabólica pelo menos parcialmente devida à deficiência de 1,25-diidroxivitamina D. Este bloqueio metabólico pode ser contornado pelo fornecimento de 1,25-diidroxivitamina D sintética ou da 1-hidroxivitamina D sintética, que é convertida no fígado em 1,25-diidroxivitamina D (Fig. 1.5). Esse tipo de tratamento difere daquele utilizado na PKU em pelo menos dois aspectos: envolve a administração de uma substância distal ao bloqueio (em oposição à restrição de fenilalanina, que é proximal ao bloqueio) e a substância não é encontrada em quantidades significativas na dieta normal. Trata-se de um exemplo de farmacologia nutricional envolvendo a administração de uma substância bioativa.

Várias outras substâncias bioativas são utilizadas em nutrição clínica, com o objetivo de melhorar os desfechos. Alguns produtos do metabolismo exigem, para sua síntese, mais de uma classe de substrato. A hemoglobina (Hb), por exemplo, é composta por diversos aminoácidos e ferro, que integra o componente heme. Todos os substratos podem estar disponíveis em quantidades adequadas e, ainda assim, ocorrer um bloqueio da síntese de hemoglobina como decorrência de uma deficiência de eritropoetina. Esta é uma substância bioativa produzida pelo rim, que estimula a síntese de hemoglobina. Os níveis de eritropoetina sintetizada são ajustados para um patamar superior ao normal na hipóxia, fato esse que explica as concentrações elevadas de hemoglobina observadas em pessoas que vivem em grandes altitudes. Ao contrário, uma ausência de eritropoetina provoca anemia. Uma das características da insuficiência renal terminal é a intensa anemia, que se deve, pelo menos em parte, a uma incapacidade do rim lesado para produzir eritropoetina suficiente. Tradicionalmente, essa anemia era tratada com sucessivas hemotransfusões. Atualmente, dispõe-se da eritropoetina recombinante, que pode ser usada para tratar a anemia e eliminar ou reduzir drasticamente a necessidade de repetidas hemotransfusões, que comportam o risco da transmissão de infecções (como HIV e hepatite) e exigem, para sua realização, a admissão do paciente em estabelecimentos especializados de saúde. É importante observar que as injeções de eritropoetina recombinante também comprovadamente melhoram a qualidade de vida. Os demais exemplos de farmacologia nutricional, mostrados no Quadro 1.4, são divididos entre os que envolvem administração de pré-nutrientes, doses farmacológicas de nutrientes normais e substâncias bioativas (consulte o quadro sobre a fundamentação dos tipos específicos de farmacologia nutricional).

A utilização indiscriminada de substâncias bioativas pode provocar efeitos colaterais graves e imprevisíveis, inclusive óbito. Um exemplo disso são as injeções de doses farmacológicas de hormônio do crescimento (GH) em pacientes cujo estado é crítico. Acreditava-se que o GH pudesse ser benéfico por restringir a acentuada perda de nitrogênio (N) que costuma ser observada nesses pacientes. O uso de GH seria uma estratégia para superar um bloqueio metabólico na síntese final de proteínas, pois o GH sabidamente estimula a síntese protéica e já havia evidências prévias de melhora do balanço de N em uma ampla gama de quadros clínicos. Entretanto, um grande ensaio multicêntrico envolvendo pacientes internados em unidades de cuidados intensivos mostrou que doses farmacológicas de GH dobravam a taxa de mortalidade comparativamente ao grupo placebo (de cerca de 20% para 40%), sinalizando para as comunidades científica e clínica os perigos desse tipo de intervenção, principalmente quando não há avaliação prévia dos mecanismos de ação.

O mecanismo ou os mecanismos responsáveis pelo aumento da taxa de mortalidade com o GH ainda são desconhecidos, mas existem diversas hipóteses. Uma delas é de que uma elevação do GH tenha efeitos deletérios sobre as células imunes, que desempenham um papel fundamental na defesa do hospedeiro na enfermidade crítica. A outra enfoca as propriedades de retenção de líquido do GH (consulte os comentários anteriores sobre os efeitos

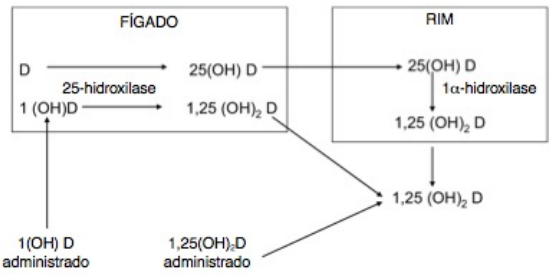


Fig. 1.5 Metabolismo da vitamina D no rim e no fígado. Na insuficiência renal, a formação de 1,25-diidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$ D) no rim pode ser inadequada e, portanto, podem ser prescritas 1,25-diidroxivitamina D ou 1-hidroxivitamina D (25(OH) D).

Quadro 1.4 Alguns exemplos de farmacologia nutricional

Tipo I (pré-nutrientes)	
Fosfatos orgânicos	A quantidade de cálcio e fosfato que pode ser acrescentada a soluções de nutrição parenteral é limitada pela solubilidade do fosfato de cálcio, que pode precipitar. Os fosfatos orgânicos, como o glicerol fosfato ou a glicose fosfato, são solúveis e não sofrem precipitação em presença de cálcio. O fosfato orgânico é hidrolisado no corpo para gerar fosfato livre
Dipeptídios	A glutamina é degradada durante a esterilização pelo calor e o armazenamento de soluções de aminoácidos parenterais. Pode ser fornecido sob a forma de dipeptídio (por exemplo, alanilglutamina), que é estável e pode ser armazenado por longos períodos de tempo. Os aminoácidos pouco solúveis podem ser fornecidos como dipeptídios solúveis, como glicil-tirosina ou alanilcistina. Os dipeptídios são hidrolisados no corpo, gerando aminoácidos livres
Tipo II (doses farmacológicas)	
Glicerol	O glicerol livre é utilizado como agente emulsificante em soluções de lipídios intravenosos
Triglicerídios de cadeia média (TCM)	Os TCM (até 50% dos lipídios totais) podem ser mais bem absorvidos e tolerados do que os triglicerídios de cadeias longas. Podem evitar a hiperlipidemia infusional no uso intravenoso
Glutamina	A glutamina pode ser fornecida em grandes quantidades (12 a 30 g), com vistas a melhorar os desfechos clínicos (por exemplo, em unidades de cuidados intensivos)
Oligofrutose	Bifidobactérias ou oligofrutose, que é um substrato bifidogênico fermentável, podem ser oferecidos por via oral, com o objetivo de modificar a microflora intestinal e de reduzir o crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos
Tipo III (substâncias bioativas)	
Eritropoetina	Ver texto
1,25-diidroxi e 1-hidroxivitamina D	Ver texto
Hormônio de crescimento (GH)	Ver texto

deletérios da sobrecarga de líquidos). Uma outra, ainda, invoca a propriedade do GH de estimular as proteínas, que era, paradoxalmente, o principal motivo para seu uso inicial. Como se acredita que a musculatura seja um dos principais locais de ação do GH, é possível que o estímulo à síntese protéica nesse local restrinja a disponibilidade de aminoácidos, inclusive de glutamina, para outros tecidos. Esses aminoácidos normalmente seriam utilizados para sintetizar proteínas (por exemplo, as proteínas de fase aguda no fígado), que participam na resposta à infecção e à inflamação. Também são normalmente utilizadas como combustíveis por diversas células, inclusive as células imunes (algumas delas utilizam preferencialmente a glutamina como combustível), que são importantes no combate à infecção.

Também foi sugerido que parte dos efeitos deletérios do GH sejam secundários a arritmias cardíacas decorrentes das elevadas concentrações de ácidos graxos não-esterificados produzidas pelo efeito lipolítico do GH. Uma outra sugestão é que as mortes sejam, em parte, decorrentes de transtornos na homeostasia da glicose, porque o GH induziu concentrações significativamente mais elevadas de glicose circulante do que o placebo.

A importância de uma homeostasia rigorosa da glicose em pacientes criticamente enfermos é demonstrada por um outro estudo de grande porte envolvendo cerca de 1.500 pacientes escolhidos de forma aleatória para receber insulina em doses suficientes para manter suas concentrações plasmáticas de glicose estritamente entre 4,4 e 6,1 mmol/L, ou para receber tratamento padronizado, no qual uma concentração circulante de 10,0 a 11,1 mmol era considerada aceitável. No grupo submetido a controle rigoroso, a mortalidade foi duas vezes menor, o mesmo ocorrendo com a quantidade de transfusões e a polineuropatia dos cuidados críticos.

Efeito da via de alimentação sobre as exigências nutricionais

Em indivíduos saudáveis, somente a via oral é utilizada para fornecer nutrientes, mas, na prática clínica, outras vias podem ser utilizadas. Antes de discutir seu efeito sobre as exigências nutricionais, é preciso considerar sucintamente o tipo de suporte nutricional e de via alimentar. De modo geral, os alimentos são a primeira linha de tratamento, mas, quando estes não são adequados para preencher as exigências dos pacientes, podem ser utilizados suplementos, seguidos por alimentação enteral por tubo e, depois, intravenosa (nutrição parenteral). Entretanto, esta seqüência linear do processo de tomada de decisão pode não ser indicada em diversas situações. O tratamento de primeira linha para alguém que desenvolveu uma síndrome de intestino delgado aguda é a nutrição parenteral, e não a nutrição oral, suplementos orais ou, nem mesmo, alimentação enteral por tubo. Da mesma forma, a alimentação por tubo pode ser o tratamento de primeira linha para um paciente com um problema de deglutição – ao início de alimentação ou suplementos orais, que podem provocar efeitos deletérios. Em situações específicas como, por exemplo, na paralisia cerebral, é possível utilizar a alimentação oral, mas esse procedimento pode demandar várias horas do dia, o que torna mais prática a alimentação por tubo. Essencialmente, deve ser buscada a via mais simples, mais fisiológica e segura para atender as exigências nutricionais de um paciente, levando-se em consideração os aspectos práticos da alimentação. Algumas vezes,

vias poucos comuns ou não suspeitadas podem levar nutrientes ao corpo (ver adiante). A via de alimentação pode ter efeitos importantes sobre as necessidades nutricionais, principalmente na nutrição parenteral.

Nutrição parenteral

O uso da via intravenosa para a alimentação levanta uma série de questões, principalmente relacionadas a nutrientes mal absorvidos pelo intestino. Para nutrientes como sódio, iodeto de potássio, fluoreto e selênio, que são bem absorvidos, as exigências intravenosas são semelhantes às orais. No caso de nutrientes que são mal absorvidos, como ferro, cálcio e, em especial, cromo e manganês, as exigências intravenosas são consideravelmente menores do que as orais, às vezes com diferenças de até 10 vezes (Fig. 1.6). Caso a dose de alguns desses elementos ou minerais residuais recomendadas para nutrição oral seja utilizada por via intravenosa durante períodos prolongados de tempo, é provável que produza efeitos tóxicos.

Esta ponderação destaca o papel fundamental do intestino na regulação da quantidade de micronutrientes absorvida em pessoas saudáveis. Às vezes, o intestino é o único local com papel importante no controle da situação de alguns nutrientes no corpo. Não existe, por exemplo, uma forma fisiológica efetiva de eliminar o excesso de ferro depois que ele entra no organismo. Ao contrário dos aportes recomendados para oligoelementos intravenosos, os aportes indicados para vitaminas intravenosas costumam ser maiores do que o ANR aplicável à nutrição oral

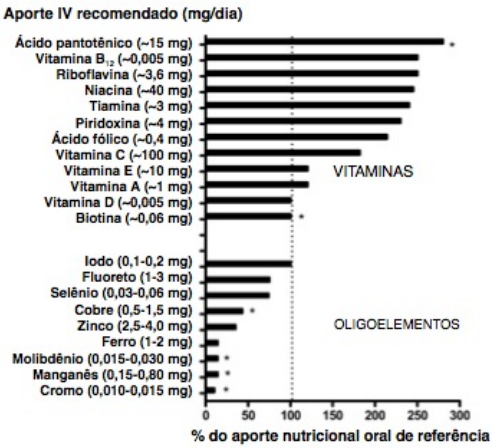


Fig. 1.6 Doses recomendadas de vitaminas e oligoelementos para nutrição intravenosa (IV), expressas como percentual do aporte nutricional recomendado (valores do Reino Unido). Itens assinalados com um asterisco indicam nutrientes para os quais a informação disponível para definir um aporte nutricional de referência (ANR) é inadequada. Para esses nutrientes, é utilizado, para fins comparativos, o ponto médio estimado do aporte oral médio.

(Fig. 1.6). Existem diversas razões para isso. Primeiramente, pacientes em nutrição parenteral (intravenosa) costumam ter doenças graves, que podem aumentar as exigências do organismo em relação a algumas dessas vitaminas. Em segundo lugar, esses pacientes muitas vezes apresentam desnutrição prévia e precisam ser repostos. Em terceiro lugar, os nutrientes prescritos podem não chegar ao paciente, em função de se perderem durante o preparo ou o armazenamento. A vitamina C, por exemplo, pode ser oxidada pelo oxigênio presente na bolsa, um processo catalisado pelo cobre, e alguns nutrientes podem ficar adsorvidos na bolsa plástica que contém a solução de nutrição parenteral.

Alimentação gástrica e jejunal

A alimentação pode ser administrada diretamente no estômago por um tubo nasogástrico ou um tubo de gastrostomia (para alimentação de longo prazo em pacientes com dificuldades de deglutição). A alimentação jejunal (por exemplo, jejunostomia ou alimentação nasojejunal por tubo) pode ser empregada em pacientes com dificuldades de esvaziamento gástrico, naqueles com risco de regurgitação e pneumonia por aspiração e naqueles com anatomia e função gástricas anormais. As necessidades nutricionais aplicáveis a essas vias de alimentação no intestino funcionalmente normal costumam ser semelhantes às da alimentação oral, embora muitos pacientes em uso de alimentação por tubo de longo prazo permaneçam fisicamente inativos como decorrência da doença de base e, conseqüentemente, tenham necessidades energéticas menores do que pessoas saudáveis. Uma complicação pouco comum da alimentação por tubo enteral diz respeito ao controle neurológico da alimentação. Algumas crianças que recebem alimentação por tubo quando jovens e continuam a recebê-la por longos períodos podem "esquecer" como comer. Portanto, podem ter que reaprender a comer quando a alimentação por tubo for interrompida. Ao contrário, alguns pacientes com demência parecem esquecer como comer, têm dificuldades em reaprender e pode ser necessário reintroduzir a alimentação por tubo.

Subcutânea

Infusões subcutâneas de soro glicofisiológico podem ser administradas como formas de manter o conforto e a hidratação em alguns pacientes terminais em cuidados paliativos, incapazes de comer e beber e com acesso venoso ruim.

Retal

Uma das funções fisiológicas do intestino grosso é absorver sal e água, uma propriedade que pode ser utilizada por uma infusão retal de salina em pacientes com doença terminal que não conseguem comer ou beber e tenham um acesso venoso ruim. Antigamente, a alimentação retal era usada para oferecer uma gama de outros nutrientes, inclusive álcool, que é relativamente bem absorvido no intestino grosso. Em 1881, o presidente norte-americano James A. Garfield recebeu a alimentação retal, que incluiu álcool,

durante uma doença terminal que se seguiu ao ferimento por projetil de arma de fogo provocado por um assassino.

Pele

A deficiência de ácidos graxos essenciais pode ser tratada ou prevenida pela aplicação tópica cutânea de óleo de milho ou óleo de açafrão, que permitem uma captação suficiente de ácidos graxos essenciais no corpo. Essas observações têm interesse mais científico/histórico do que clínico prático, pois ácidos graxos essenciais em geral podem ser administrados no intestino ou diretamente nas veias. A irradiação da pele com luz ultravioleta pode ser utilizada para prevenir a deficiência de vitamina D em pacientes restritos a ambientes internos e não expostos a luz solar direta. Uma outra alternativa é prescrever comprimidos de vitamina D, tendo em vista que a quantidade de vitamina na dieta normal dificilmente conterá um aporte suficiente para atender ao ANR (10 μg/dia para pessoas acima de 50 anos, segundo as recomendações inglesas).

Peritoneal

Durante a diálise peritoneal com soluções de glicose hipertônica, que cruza a membrana peritoneal, várias centenas de calorias podem penetrar a circulação sistêmica. Esse é um efeito colateral do tratamento que costuma ser indesejado.

Vale a pena lembrar que os tecidos utilizados para fornecer acesso nutricional ao corpo também podem ser locais de perdas anormais de nutrientes. Esse é o caso, por exemplo, da perda de proteínas, oligoelementos a partir da pele queimada, da perda de proteínas pelo rim em pacientes com síndrome nefrótica e da perda de diversos nutrientes pelo intestino em pacientes com doença inflamatória intestinal ou diarréia.

Efeito da fase da doença sobre as necessidades nutricionais

Uma das primeiras etapas a serem adotadas no controle de pacientes com doença aguda grave é reanimá-los para estabelecer uma oxigenação e um equilíbrio ácido-básicos adequados, além de estabilidade cardiovascular e metabólica. Isto pode envolver a correção da desidratação ou do excesso de hidratação e o tratamento de hipoglicemia ou hipotermia. Um suporte nutricional excessivamente vigoroso antes dessa estabilização pode precipitar novos problemas, com desfechos clínicos adversos. Uma conseqüência comum de cirurgias abdominais de grande porte ou de doença sistêmica, por exemplo, é o íleo paralítico ou lentidão do esvaziamento gástrico. Para facilitar a alimentação oral após cirurgias, diversas ações podem ser adotadas, inclusive:

- uso de analgesia apropriada, inclusive anestésicos locais administrados por cateter epidural contínuo nos primeiros dias após a cirurgia. Isso reduz a necessidade de opiáceos, que exercem efeitos inibitórios sobre a motilidade GI;
- evitar a hidratação excessiva, que predispõe a íleo paralítico pós-operatório;
- assegurar que o paciente seja plenamente informado do que deve comer.

Para alguns pacientes, é arriscado administrar alimentação normal ou nutrição oral logo após a cirurgia. Uma alimentação excessivamente vigorosa pela boca ou por tubo nasogástrico pode provocar represamento gástrico do alimento, que predispõe a náuseas, vômitos, regurgitação ou pneumonia por aspiração. Essas ocorrências são mais prováveis nos pacientes com problemas de deglutição, refluxo preexistente (por exemplo, associado a hérnia de hiato) ou que permaneçam em posição horizontal.

Uma nutrição intravenosa vigorosa com quantidades abundantes de glicose na fase inicial de uma doença aguda e na presença de resistência a insulina pode provocar hiperglicemia, hiperosmolaridade e exacerbação da instabilidade metabólica existente. Na fase inicial de uma enfermidade aguda grave pode, portanto, ser necessário às vezes iniciar uma dieta hipocalórica e aumentar o teor calórico ao longo do tempo. Essa medida visa a garantir a estabilidade metabólica e a tolerância a nutrientes e, simultaneamente, manter uma função tecidual adequada e restringir a perda excessiva de N.

A reposição tecidual é recomendada, principalmente, durante a fase de recuperação de uma doença aguda. Da mesma forma, nos pacientes obesos, o foco em uma perda de peso de longo prazo costuma ocorrer após a fase aguda da doença.

A Organização Mundial de Saúde forneceu uma diretriz em dez passos para o controle nutricional de crianças desnutridas, que torna a enfatizar a necessidade de considerar o suporte nutricional segundo a fase da doença. As medidas são iniciadas com a fase de estabilização, associadas a reanimação, e acompanhadas de uma fase de reabilitação, que pode demorar várias semanas e, finalmente, de uma fase de acompanhamento (Fig. 1.7). Chama a atenção que essas diretrizes sugerem que se evite administração de suplementos de ferro na fase inicial da doença. Isto se deve a uma preocupação com os possíveis efeitos adversos do ferro, que apresenta propriedades pró-oxidantes que facilitam a formação de radicais livres que, por sua vez, produzem dano celular. O risco é considerado maior durante a fase inicial da doença, quando o estresse oxidativo é elevado e as defesas antioxidantes costumam, como conseqüência da desnutrição prévia, estar baixas.

Uma complicação específica da realimentação vigorosa de indivíduos desnutridos é a síndrome de realimentação. Uma realimentação rápida nessas pessoas pode desencadear problemas respiratórios, cardiovasculares e metabólicos, provocando morte súbita. Existe relato de morte súbita quando vítimas dos campos de concentração da II Guerra Mundial foram realimentados rapidamente, principalmente com dietas ricas em carboidratos. Essas anormalidades metabólicas da síndrome de realimentação incluem concentrações circulantes baixas de potássio, magnésio

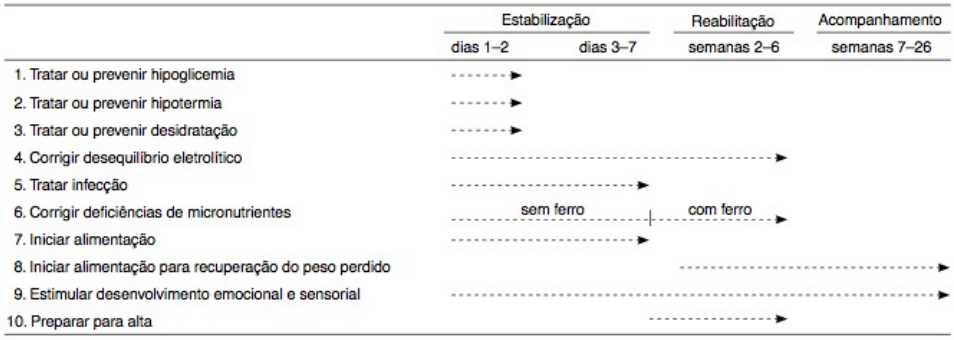


Fig. 1.7 Seqüência temporal de conduta em uma criança com desnutrição grave (abordagem das 10 etapas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde). Reproduzida da OMS (2000), com permissão.

e fosfato, que penetram as células do tecido magro durante o processo de reposição sob a influência de insulina. As concentrações circulantes baixas destes nutrientes podem desencadear arritmias cardíacas e morte súbita. Uma realimentação inicial lenta com monitoração da concentração circulante desses nutrientes consegue reduzir o risco de desenvolvimento da síndrome de realimentação. Os esquemas de alimentação precisos variam entre um centro e outro, embora possam ser iniciados com metade ou menos da metade das necessidades quando os indivíduos estão gravemente depauperados.

As alterações da terapia nutricional ao longo da evolução de uma doença aguda podem dever-se ao fato de a doença de base ter produzido novas complicações ou de algumas complicações terem regredido. Da mesma forma, nos quadros mais crônicos, há necessidade de rever a dieta a intervalos regulares. Uma dieta terapêutica que careça de componentes dietéticos específicos pode deixar de ser necessária se, por exemplo, ocorrer regressão de uma alergia ou sensibilidade alimentar específica. Um outro fato a ser considerado é se foi ultrapassado um período vulnerável do desenvolvimento. Antigamente, acreditava-se que a lesão cerebral por fenilcetonúria não ocorria após um período precoce do desenvolvimento e, assim, seria possível reinstituir a dieta pobre em fenilalanina por uma dieta mais normal em fases mais tardias da infância, mesmo com a persistência da anormalidade metabólica de base. Entretanto, constatou-se que as crianças cuja dieta foi revertida para uma dieta normal, principalmente durante a primeira infância, eram particularmente vulneráveis a uma regressão do coeficiente de inteligência (QI) e há surgimento de outros sintomas neurológicos. Crianças que interrompiam a dieta pobre em fenilalanina aos 15 anos ou depois em geral não foram afetadas dessa forma, mas poucos estudos de acompanhamento a longo prazo (por exemplo, de 20 a 30 anos) examinaram os efeitos sobre o QI. Vários centros, portanto, recomendam alguma restrição de fenilalanina durante toda a vida.

Esquemas de alimentação

Em pessoas saudáveis, normalmente o alimento é ingerido em um pequeno número de refeições, entre 1 e 3 por dia, podendo ser feitos alguns lanches adicionais. A maioria dos pacientes apresenta padrões de alimentação semelhantes, mas alguns necessitam de esquemas alimentares diferentes. Crianças com algumas formas de doença de armazenamento de glicogênio, por exemplo, precisam fazer refeições pequenas e freqüentes, ricas em carboidratos, para evitar a hipoglicemia. Pacientes que recebem suporte nutricional artificial (alimentação enteral ou parenteral) podem utilizar esquemas de alimentação menos fisiológicos, seja por necessidade ou conveniência. A alimentação contínua por períodos prolongados de tempo, de até 24 horas ao dia, é simples e conveniente para pessoas que cuidam de pessoas restritas ao leito, inclusive os inconscientes. A alimentação contínua durante períodos prolongados também é necessária quando o paciente só tolera velocidades lentas de alimentação. Pacientes com alguns problemas intestinais, como a síndrome do intestino curto, por exemplo, podem só tolerar e absorver uma quantidade de nutrientes suficientes para atender suas necessidades se o intestino for lentamente infundido com nutrientes por períodos prolongados de tempo durante o dia e a noite. Esses esquemas de alimentação enteral podem evitar a necessidade de nutrição parenteral, que é menos fisiológica, mais cara e costuma associar-se com uma quantidade maior de complicações graves.

Muitos pacientes em nutrição parenteral e alimentação enteral por tubo domiciliar podem conseguir receber quantidades de alimentos suficientes durante 12 a 16 horas por dia. Isso significa receberem uma infusão contínua assistida por bomba à noite (e durante parte do dia), que também não é fisiológica. Durante o dia esses pacientes podem se desconectar do aparelho de alimentação e exercer as atividades da vida diária normal, inclusive exercício. Esta prática pode ter tanto efeitos físicos quanto psicológicos benéficos. Entretanto, também está asso-

ciada a algumas desvantagens, inclusive a dependência do equipamento de nutrição e, em alguns casos, sensações anormais de apetite. Embora a falta de apetite seja característica da doença aguda, alguns pacientes com pouca ou nenhuma doença inflamatória que recebem nutrição artificial de longo prazo podem ter fome e desejo de comer, mesmo quando são administrados nutrientes suficientes de forma artificial pelo tubo no estômago e/ou pelo cateter venoso. Essas sensações de apetite anormais e, às vezes, angustiantes e persistentes, podem ser provocadas pelo fornecimento de alimentos líquidos no lugar de sólidos, pelo fato do alimento contornar parte das vias alimentares (alimentação gástrica) ou toda ela (nutrição parenteral), e por falta ou redução da distensão gástrica. Podem também ser decorrência de respostas psicossocialmente condicionadas, como aquelas estimuladas pela observação de outras pessoas comendo. As respostas fisiológicas ao aporte alimentar normal, que estão associadas a respostas hormonais e substratos flutuantes, ficam atenuadas ou ausentes durante fornecimento de alimentação contínua. A importância clínica dessas mudanças não foi esclarecida.

Estrutura e função

Diversas funções corporais estão relacionadas à composição do corpo e, mais especificamente, à massa de tecido e aos componentes teciduais. O risco de fratura, por exemplo, é maior nas pessoas com uma massa mineral óssea baixa (osteoporose). A força muscular está relacionada a massa muscular e a índice de massa corporal (IMC = peso em quilos)/(altura em metro)^2 e mostrou-se um marcador útil para uma ampla gama de funções corporais e de bem-estar, inclusive qualidade de vida. A reposição tecidual freqüentemente está associada com uma melhora nas funções corporais, inclusive na força muscular e na fadiga, na função reprodutiva e no comportamento psicológico. Entretanto, também pode haver melhoras da função fisiológica e do desfecho clínico com pouca ou nenhuma alteração na composição corporal total e vice-e-versa. A intervenção nutricional durante fases fundamentais de uma enfermidade pode ter um efeito importante sobre o desfecho. Os exemplos incluem a restrição de líquidos (comparada a um aporte elevado de líquidos no pós-operatório imediato; ver anteriormente), a administração de glicose no período perioperatório e o controle da concentração sangüínea de glicose com insulina em pacientes criticamente enfermos (ver anteriormente). A administração de hormônio de crescimento a pacientes em estado crítico para melhorar o equilíbrio de N foi associada a efeitos deletérios, ilustrando uma dissociação entre a composição e a função corporal total.

1.4 Vias de manejo

Embora os recursos variem nos diferentes países, locais no mesmo país e momentos no mesmo local e no mesmo país (por exemplo, durante períodos de extrema carência de víveres), existem vias de manejo comuns e abrangentes. Essas se iniciam com o rastreamento (*screening*) e a avaliação nutricionais, que

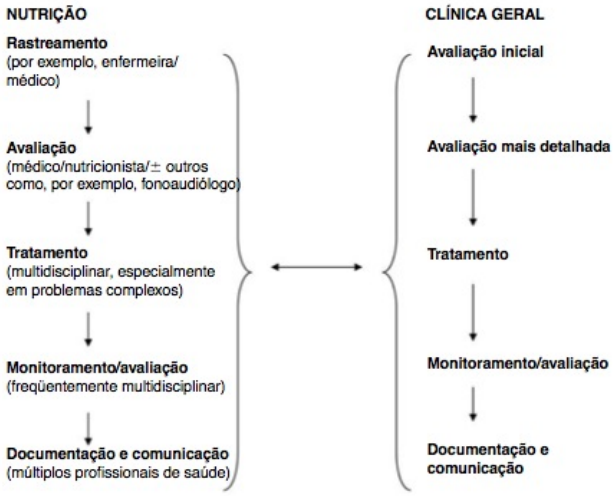


Fig. 1.8 Semelhanças entre as seqüências de conduta nutricional e clínica geral e a interação entre as duas. Adaptada de Elia (2003), com permissão da BAPEN.

devem estar vinculados ao planos de cuidado (Fig. 1.8). Os planos de cuidado podem envolver diferentes contextos de atenção à saúde (por exemplo, hospital, lares de atenção comunitária). Uma vez que o tempo de permanência no hospital pode ser curto (menos de 5% da duração de uma doença aguda desde o seu início até a recuperação completa), um tratamento iniciado nesse ambiente pode precisar ser continuado e avaliado na comunidade. O fato de a desnutrição ser sub-reconhecida e subtratada é preocupante e ocorre uma freqüente ausência de continuidade no cuidado. O reconhecimento inicial da desnutrição ou do risco de desnutrição é uma primeira etapa fundamental nas seqüências de condução.

Por razões práticas, o rastreamento (*screening*) nutricional costuma ser diferenciado da avaliação nutricional.

- *Rastreamento (screening) nutricional* é um procedimento simples, rápido e genérico empregado pela equipe de enfermagem clínica ou outros membros da equipe, com freqüência no primeiro contato com o paciente, que visa detectar riscos significativos de problemas nutricionais, para viabilizar a implementação de uma ação mais definida. O rastreamento pode envolver o encaminhamento a um nutricionista ou a outro especialista.
- *Avaliação nutricional* é uma avaliação mais detalhada e específica das condições nutricionais de um paciente, em geral realizada por uma pessoa com especialização em nutrição (por exemplo, nutricionista, médicos interessados em nutrição ou enfermagem com capacitação em nutrição). A avaliação costuma ser realizada quando são identificados, no processo de rastreamento, problemas nutricionais graves ou quando existe uma indefinição sobre o curso apropriado de ação. Permite o desenvolvimento de planos específicos de cuidados nutricionais para pacientes individuais. Também pode ser empregada para identificar as condições do paciente em relação a micronutrientes, embora isto, com freqüência, exija a confirmação por investigações laboratoriais.

Também é importante diferenciar um teste de rastreamento nutricional de um programa de rastreamento:

- Um *teste de rastreamento (screening)* é um exame utilizado para identificar uma doença ou um quadro clínico (por exemplo, desnutrição ou obesidade).
- Um *programa de rastreamento (screening)* abrange toda uma gama de atividades, desde a identificação do risco pelo uso de um teste de rastreamento até o diagnóstico e o tratamento definitivos da doença ou quadro.

O teste de rastreamento *(screening)* (ou ferramenta de rastreamento) deve ser simples, de rápida realização, válido, confiável e aceitável tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde. Uma vez que os problemas nutricionais abrangem diferentes contextos de cuidado, é vantajoso conseguir empregar o mesmo instrumento (ou, pelo menos, os mesmos princípios) em todos os tipos de pacientes, mesmo naqueles que não possam ser pesados ou medidos em qualquer ambiente de atenção. Também é desejável que o mesmo instrumento possa ser utilizado por diferentes profissionais de saúde (por exemplo, enfermeiros, médicos, nutricionistas, profissionais de saúde, assistentes sociais, alunos) para detectar situações de subnutrição ou nutrição excessiva com fins de saúde clínica e pública, e que eles sejam adaptados aos planos de cuidados segundo as políticas locais.

O "Malnutrition Universal Screening Tool" – MUST (Ferramenta Universal de Rastreamento de Desnutrição) foi desenvolvido no Reino Unido com esses objetivos. É aqui utilizado para ilustrar os princípios que têm ressonância com os cuidados clínicos gerais. Envolve uma consideração da história pregressa (história de perda de peso), situação atual do peso (IMC) e modificações futuras prováveis de peso durante a evolução de uma doença (Fig. 1.9). Este processo complementa a estrutura de condução nutricional, que tem semelhanças com o cuidado clínico. No sentido de ser rápida e aplicável a diferentes ambientes de cuidados, em geral não são empregados exames de sangue no procedimento inicial de rastreamento. O Cap. 25 ilustra, mediante estudos de casos, como o teste de rastreamento *(screening)* nutricional torna-se uma parte integrante da condução. O próximo capítulo discute os possíveis métodos para avaliar com maiores detalhes as condições nutricionais.

1.5 Perspectivas futuras

A ciência da nutrição clínica está em rápida expansão e inclui uma apreciação das disciplinas de medicina, farmacologia e enfermagem. Como será visto, é possível perceber a vinculação entre as necessidades nutricionais e o desfecho, inclusive a qualidade de vida, em uma ampla gama de estados patológicos. É fundamental para os clínicos oferecerem suportes educacional e nutricional aos pacientes, com base nas práticas mais atualizadas e fundamentadas em sólidas evidências.

A prática da nutrição clínica, sejam ou não utilizadas intervenções fisiológicas ou não-fisiológicas, é orientada por melhoras nas funções corporais e nos desfechos clínicos, principalmente quando estes também são custo-efetivos.

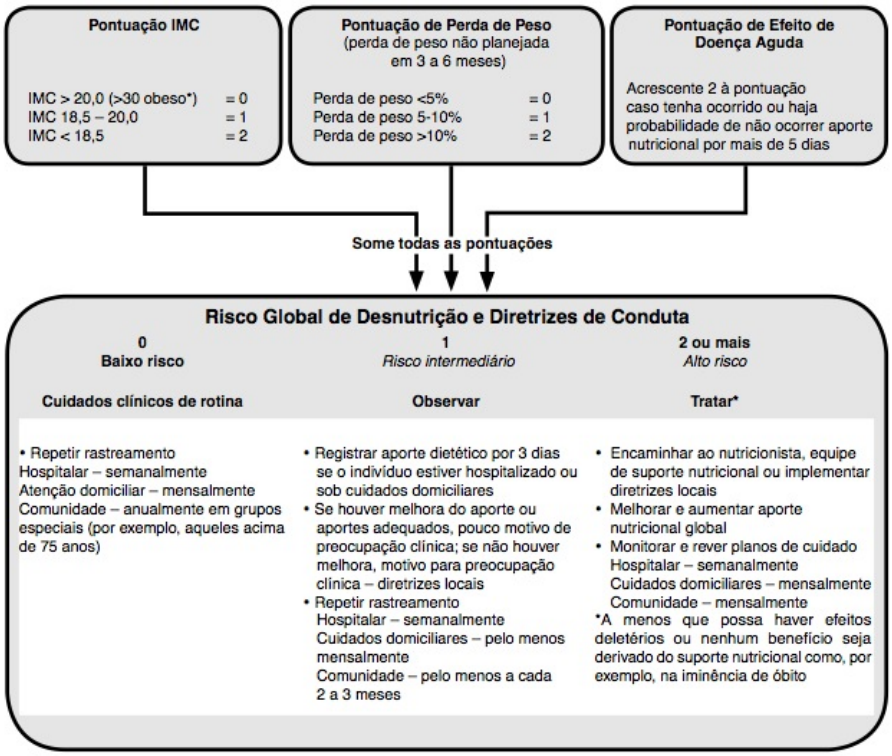


Fig. 1.9 Exemplo de instrumento de rastreamento nutricional, ou Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) para adultos. Adaptada de Elia (2003), com permissão da BAPEN.

Referências e leituras sugeridas

Brandstrup B, Tennesen H *et al.* Effect of intravenous fluid restriction on post-operative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. *Ann Surg* 2003; 238: 641–648.

Brozek J. Effects of generalized malnutrition on personality. *Nutrition* 1990; 6: 389–395.

Elia M (chairman & editor) The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. A report by the Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, 2003.

Haydock DA, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg* 1987; 74: 320–323.

Keys A, Brozek J *et al. The Biology of Human Starvation*, Vol. 1, pp. 81–535. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press, 1950.

Leyton GB. The effects of slow starvation. *Lancet* 1946; ii: 73–79.

Rudman D, William JM *et al.* Elemental balanced during intravenous hyperalimentation of underweight adult subjects. *J Clin Invest* 1975; 55: 94–104.

Stratton RJ, Green CJ *et al. Disease-related Malnutrition. An evidence-based approach to treatment*. Oxford, CABI Publishing, 2003.

van den Berghe G, Wooters P *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.

WHO (World Health Organization). *Management of Severe Malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers*. Geneva: WHO, 1999.

WHO. *Management of the Child with Serious Infection or Severe Malnutrition*. Geneva: WHO, 2000. Available from http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/referral_care/homepage.htm

2

Avaliação Nutricional

Khursheed N Jeejeebhoy e Mary E Keith

Mensagens importantes

- Em função dos parâmetros de interação entre doença e nutrição, a avaliação das condições nutricionais em uma situação clínica não é uma ciência exata. Os métodos clínicos disponíveis para avaliar as condições nutricionais incluem os exames clínico e físico, além da Subjective Global Assessment (SGA) – Avaliação Global Subjetiva – e de índices bioquímicos, antropométricos, imunológicos, laboratoriais e funcionais das condições nutricionais.
- A SGA compreende parâmetros de anamnese, sintomáticos e físicos, que visam identificar os pacientes desnutridos que correm maior risco de complicações clínicas e poderiam se beneficiar da terapia nutricional.
- Até o momento, não existe um padrão-ouro para avaliar as condições nutricionais. Vários dos parâmetros utilizados para determinar as condições nutricionais podem ser influenciados não apenas pela desnutrição, como também pela doença de base e por outros fatores.
- A avaliação nutricional deve envolver uma avaliação clínica cuidadosa, acrescida de dados laboratoriais para revelar deficiências de nutrientes específicos ou a gravidade da enfermidade. Essas informações devem ser utilizadas de forma prognóstica, para identificar os pacientes que se beneficiariam da terapia nutricional.

2.1 Introdução

A saúde nutricional é mantida por um estado de equilíbrio no qual o aporte e as demandas de nutrientes se equiparam. Quando o aporte efetivo de nutrientes (aporte de nutrientes corrigido para perdas urinárias ou fecais anormalmente elevadas) é inferior às demandas, ocorre desnutrição. A desnutrição provoca uma sucessão de anormalidades metabólicas e alterações fisiológicas, além de redução da função orgânica e tecidual e perda de massa corporal. Estresses concomitantes, como traumatismo, sepse, inflamação e queimaduras, aceleram a perda funcional e de massa dos tecidos. Em última instância, ocorre perda crítica de função e massa corporais, resultando em óbito (Quadro 2.1).

A avaliação das condições nutricionais é um tópico amplo. Para ter importância clínica, o método ideal de avaliação deve ser capaz de prever quais indivíduos apresentariam um aumento de morbidade e mortalidade sem que recebessem suporte nutricional. Em resumo, a avaliação consegue prever a ocorrência de complicações associada à nutrição (CAN) e, assim, prever o desfecho? Infelizmente, a doença e a nutrição interagem de tal modo que a doença pode provocar desnutrição secundária ou, por sua vez, a desnutrição pode influenciar de forma negativa a enfermidade de base. Assim, os desfechos em um paciente são multifatoriais e qualquer tentativa de identificar a influência da desnutrição com base nos desfechos de parâmetros isolados ou de modelos simples não consegue contemplar os vários fatores em interação. Esta complexidade foi reconhecida nas recomendações mais recentes da American Dietetic Association.

Neste capítulo, serão avaliados os métodos clínicos disponíveis para aferir as condições nutricionais – inclusive os exames clínico e físico e o Subjective Global Assessment (SGA), além de índices bioquímicos, antropométricos, imunológicos laboratoriais e funcionais das condições nutricionais – discutindo-se a capacidade de cada um desses métodos para prever o risco nutricional e a resposta à terapia nutricional.

2.2 Avaliação clínica das condições nutricionais

Exame clínico e físico

Uma história nutricional e um exame físico detalhados constituem o primeiro passo na avaliação individual e permitem uma aferição global da desnutrição, além de identificarem potenciais para deficiências nutricionais específicas (Quadro 2.1). A avaliação clínica das condições nutricionais tenta definir o estado nutricional inicial, bem como a inter-relação dos fatores que influenciam a progressão ou a regressão das anormalidades nutricionais. Portanto, uma avaliação clínica nutricional

© 2005 Khursheed N Jeejeebhoy and Mary E Keith. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

Quadro 2.1 Avaliação clínica das condições nutricionais

História clínica completa	História do peso
	Alteração recente de peso
	Natureza da alteração de peso
	Aversões alimentares
	Padrões de aporte alimentar
	Classificação do apetite
	Náuseas e vômitos
	Saciedade
	Saciedade fácil
	Limitações físicas
	Dentaduras
	Dentição precária
	Dificuldades de deglutição
	Uso de medicações alternativas
	Fitoterápicos
	Suplementos vitamínicos
	Terapia de quelação
	Hábitos intestinais
	Enfermidades prévias e atuais
	História familiar
	Suporte social
	Fatores socioeconômicos
Exame físico completo	
Antropométrico	Peso/altura
	Evidências de perda de gordura e músculo
	Pregas cutâneas frouxas
	Contornos ósseos
	Presença de gordura subcutânea
	Bochechas/nádegas fundas
	Atrofia temporal, deltóide e quadricipital
Avaliação da função muscular	Força de preensão da mão
	Testes de deambulação
	Provas de função pulmonar
	Função da musculatura cardíaca
Condições de hidratação	Evidências de desidratação
	Hipotensão, taquicardia, pele seca
	Evidências de sobrecarga líquida
Avaliar deficiências de nutrientes específicos	Erupções cutâneas
	Estomatite, glossite
	Manchas de Bitot

é um processo dinâmico que não fica restrito a uma "fotografia instantânea" única no momento de sua realização, mas fornece um quadro das condições nutricionais do momento e *insights* sobre as condições futuras do paciente. A avaliação clínica das condições nutricionais compreende uma história e um exame físico bastante objetivos, associados a testes laboratoriais selecionados que visam detectar deficiências nutricionais específicas e os pacientes com risco elevado de apresentarem anormalidades nutricionais futuras.

Deve ser pesquisada a história clínica, que inclui informações sobre eventuais mudanças de peso e sua natureza voluntária ou involuntária. Em que direção o ganho ou a perda de peso vêm progredindo? Além da perda de peso, devem ser identificadas aversões a alimentos ou grupos de alimentos específicos, porque isso pode sugerir deficiências de determinados nutrientes. As informações sobre o volume e o número de refeições também podem indicar se a dieta está balanceada ou é restritiva. Além disso, uma avaliação do apetite e dos índices de saciedade pode fornecer informações sobre o desejo do paciente de se alimentar. A capacidade de mastigar e engolir uma dieta normal contribui para isso. Este é um ponto especialmente importante em pacientes idosos, que podem ter dificuldades com alimentos normais em função de problemas dentários. Existe dor associada à ingestão de alimento, que possa indicar estenose ou obstrução? Náuseas e vômitos que acompanham o consumo ou o preparo de alimentos também devem ser investigados. Além disso, devem ser incluídas informações sobre o uso de suplementos nutricionais ou fitoterápicos. Mudanças nos hábitos intestinais e na atividade neuromuscular também são informações importantes. Por fim, devem ser investigadas a história patológica pregressa (inclusive cirurgias), a história familiar, a história medicamentosa e a história social.

Exame físico

O exame físico corrobora e confirma os achados obtidos na anamnese (ver Quadro 2.1):

(1) *Avaliação antropométrica*. O peso corporal atual deve ser comparado, quando possível, com pesos previamente registrados. O peso e a altura devem ser comparados com valores normais padronizados. Deve ser realizada uma busca por evidências de depleção da gordura corporal e da massa muscular. Uma perda generalizada de tecido adiposo é identificada por contornos ósseos, musculares e venosos bem definidos e por pregas cutâneas flácidas. Pinçar uma prega de pele entre o polegar e o indicador ajuda a detectar a adequação da gordura subcutânea. Bochechas, nádegas e a região perianal mais fundas que o normal sugerem perda de gordura corporal. Para detectar atrofia muscular, deve ser realizado um exame dos músculos temporal, deltóide e quadríceps.

(2) *Avaliação da função muscular*. Deve-se realizar um teste da força de grupos musculares individuais, para pesquisar fraqueza muscular generalizada e localizada. Além disso, deve-se realizar uma avaliação geral da função da musculatura cardíaca e respiratória.

(3) *Condições de hidratação*. Devem ser pesquisados desidratação (hipotensão, taquicardia, alterações posturais, xerose de mucosas, pele ressecada e língua edemaciada) e líquidos corporais em excesso (edema, ascite).

(4) *Pesquisa de deficiência de nutrientes específicos*. O exame clínico para pesquisar edema e lesões cutâneas pode sugerir síndromes específicas relacionadas à nutrição; uma erupção vermelha e descamativa em torno da boca e das pregas nasolabiais, por exemplo, sugere deficiência de zinco. Sinais e sintomas de deficiência de vitaminas e oligoelementos

também não devem ser esquecidos durante o exame físico; estomatite, glossite ou conjuntivite podem ser um reflexo de deficiências nutricionais específicas. Há história pregressa de cegueira noturna ou placas na conjuntiva (manchas de Bitot), sugestivas de deficiência de vitamina A? Os sinais de doença óssea podem incluir dor óssea espontânea e ao contato e cifose. Por fim, devem ser pesquisadas alterações nos sistemas cardiorrespiratório e nervoso, uma vez que a deficiência de tiamina pode manifestar-se de forma semelhante à insuficiência cardíaca congestiva – dispnéia, edema e taquicardia. A neuropatia periférica é um sintoma da síndrome de Wernicke-Korsakoff e também pode estar relacionada à deficiência de tiamina. Deficiência de vitamina E, deficiência de vitamina B_{12}, hipomagnesemia com hipocalcemia e hipopotassemia também estão associadas a alterações no sistema nervoso.

Avaliação Global Subjetiva (SGA)

A SGA é um método clínico para avaliar as condições nutricionais, que compreende parâmetros da anamnese, sintomáticos e físicos. A SGA define os pacientes desnutridos que correm maior risco de complicações clínicas e que supostamente se beneficiariam da terapia nutricional. A base desta avaliação é determinar: se ocorreu alguma restrição na assimilação de nutrientes em função de redução do aporte alimentar, má digestão ou má absorção; se já ocorreram quaisquer efeitos da desnutrição sobre as funções orgânicas e a composição corporal; e se a doença do paciente influencia as necessidades de nutrientes. O Boxe 2.1 mostra um formulário que enumera as características específicas da anamnese e do exame físico utilizadas na SGA.

A anamnese utilizada na SGA enfoca cinco áreas. O percentual de peso corporal perdido nos últimos seis meses é classificado em leve (< 5%), moderado (5-10%) e importante (>10%). O padrão de perda também é importante, sendo possível para um paciente apresentar uma perda de peso significativa e, ainda assim, ser considerado bem nutrido caso tenha ocorrido um aumento recente do peso corporal (sem edema ou ascite). Um paciente que tenha perdido 10% do peso corporal, mas recuperado 30% deste peso no último mês, por exemplo, seria considerado bem nutrido. O aporte dietético é classificado como normal ou anormal, segundo a avaliação de mudanças no aporte e a adequação nutricional da dieta atual. Sinais e sintomas gastrintestinais persistentes, como anorexia, náuseas, vômitos, diarréia e dor abdominal, com ocorrência quase diária durante pelo menos duas semanas, também são registrados. A capacidade funcional do paciente é descrita como limitada ao leito, atividade abaixo do ideal ou capacidade plena. O último aspecto da anamnese aborda as demandas metabólicas da doença do paciente. Exemplos de enfermidades de alto nível de estresse incluem queimaduras, traumatismos importantes e inflamações graves, como colite aguda. As doenças com estresse moderado seriam infecções leves ou um tumor maligno limitado.

O exame físico pode ser descrito como normal ou as alterações encontradas são descritas como leves, moderadas ou graves. A perda de tecido subcutâneo é determinada na região tricipital e na linha axilar média, na altura das costelas inferiores. Essas medidas não são precisas, porém fornecem uma impressão meramente subjetiva do grau de perda de tecido subcutâneo. O segundo aspecto abordado é o desgaste muscular na região temporal, nos deltóides e nos quadríceps, determinado por perda de massa e de tônus detectáveis à palpação. Déficits neurológicos podem interferir nessa avaliação. A existência de edema maleolar e na região sacra e de ascite também deve ser registrada. Doenças concomitantes, como insuficiência renal ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), podem modificar a relevância relativa da existência

Boxe 2.1 Formulário de pontuação da Avaliação Global Subjetiva (SGA)

A. História

1. Alteração de peso e altura:
   - Altura atual _____ cm, Peso _____ kg.
   - Perda total nos últimos 6 meses: _____, kg _____ %
   - Alteração nas últimas duas semanas (utilize + ou –): _____ kg, _____%
2. Mudança no aporte dietético (em relação ao aporte habitual)
   - Sem alteração
   - Duração da alteração = _____ dias.
   - Tipo: Dieta sólida subótima / Líquidos hipocalóricos / Inanição
   - Suplemento: (rodear com círculo) nenhum vitamina minerais
3. Sintomas gastrintestinais com persistência > 2 semanas
   - Nenhum
   - Náuseas
   - Vômitos
   - Diarréia
   - Dor Em repouso Ao comer
4. Capacidade funcional
   - Sem disfunção
   - Disfunção: duração _____ dias
   - Tipo: Trabalho abaixo do ideal / Deambula, mas não está trabalhando / Restrito ao leito
5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais
   - Diagnóstico primário _____
   - Necessidades metabólicas (estresse): Sem estresse / Estresse moderado / Estresse elevado (queimaduras, sepse, trauma grave)

B. Condições físicas

(para cada item especificar: 0 = normal, 1 = déficit leve, 2 = déficit bem definido)

- Perda de gordura subcutânea
- Atrofia muscular
- Edema
- Ascite
- Lesões de mucosa
- Alterações cutâneas e de pêlos

Classificação SGA _____

de edema. São registradas, ainda, lesões de mucosa e pele, além da cor e das características do cabelo do paciente.

Os achados da anamnese e do exame físico são utilizados para classificar os pacientes como bem nutridos (categoria A), suspeita de desnutrição ou desnutrição moderada (categoria B) ou desnutrição grave (categoria C). A classificação baseia-se em ponderação subjetiva. Às informações potencialmente equivocadas é atribuído um peso menor do que a dados objetivos. As variações do equilíbrio hídrico relacionadas a fases iniciais ou tratamento de edema ou ascite têm de ser consideradas na interpretação de mudanças do peso corporal. De modo geral, um paciente que tiver apresentado perda de peso e atrofia muscular mas que, no momento, esteja comendo bem e ganhando peso é classificado como bem nutrido. Um paciente que tiver apresentado perda de peso moderada, associada a comprometimento persistente do aporte alimentar, perda de peso persistente, alterações funcionais progressivas e doença "de estresse moderado" é classificado como moderadamente desnutrido. Um paciente que tiver apresentado intensa perda de peso e continuar a exibir um aporte de nutrientes precário, alteração funcional progressiva e atrofia muscular é classificado como gravemente desnutrido, independentemente do estresse da doença. As pesquisas realizadas descrevem uma boa reprodutibilidade dos resultados da SGA, com uma concordância superior a 80% quando dois observadores "cegos" avaliam o mesmo paciente.

2.3 Avaliação antropométrica das condições nutricionais

A avaliação antropométrica das condições nutricionais pode ser dividida em duas categorias principais: avaliação do crescimento e avaliação da composição corporal. A avaliação do crescimento inclui a determinação da circunferência cefálica, peso e altura, bem como correções desses parâmetros para a idade. A avaliação das condições nutricionais com base na composição corporal envolve a detecção de perda (ou ganho) de componentes corporais relativos a medidas prévias e à confrontação dos valores encontrados para o paciente com padrões normais. Os primeiros são afetados pela reprodutibilidade e por erros de medida, enquanto os últimos dependem da faixa de normalidade definidos para os valores. Uma pessoa cuja avaliação inicial a coloque no limite superior da normalidade pode continuar a ser classificada como "normal", apesar de alterações consideráveis no valor medido. Portanto, uma pessoa pode apresentar condições nutricionais negativas durante um longo tempo antes que as medidas antropométricas caiam abaixo do normal.

Avaliação antropométrica do crescimento

Circunferência cefálica

A circunferência cefálica é importante porque está relacionada com o tamanho do cérebro. Também pode ser utilizada para identificar as crianças com quadros associados a cabeça grande (macrocefalia) ou cabeça pequena (microcefalia). É preciso ter cuidado ao determinar essa medida e os resultados devem ser comparados com padrões corrigidos para a idade. A circunferência cefálica ajustada à idade pode ser utilizada como indicador de desnutrição durante os primeiros anos de vida; entretanto, uma vez que as modificações na circunferência cefálica ocorrem com relativa lentidão, esta técnica em geral só identifica casos de desnutrição crônica grave.

Comprimento/altura

As crianças com menos de dois anos de idade costumam ser medidas deitadas, sendo determinado o seu comprimento; crianças com mais de dois anos e adultos são medidos em pé. Quando não se sabe a idade da pessoa, a relação entre peso e altura, um indicador sensível das condições nutricionais atuais, pode ser empregada. É possível identificar perda de peso quando o peso é muito baixo para uma altura específica. Uma das desvantagens desta técnica é que um crescimento linear insuficiente pode ser classificado como normal se o peso for proporcional à altura. Também é possível calcular a relação entre altura e idade, embora este índice costume ser mais utilizado como indicador de condições nutricionais de populações do que de indivíduos. Mais importante ainda é o fato de esta relação variar em grupos étnicos distintos e de o padrão europeu ser bastante inapropriado para outras populações.

Peso corporal e perda de peso

A relação entre peso corporal e idade pode ser usada como um índice de desnutrição aguda, principalmente quando for difícil determinar comprimento ou altura. Entretanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o peso corporal é uma medida simples dos componentes corporais e do crescimento corporal total e, portanto, que alterações do peso corporal não fornecem indicações sobre as alterações relativas em cada componente. O peso corporal costuma ser comparado com o peso "ideal" ou desejável. Esta comparação pode ser realizada pelo uso de fórmulas como as fórmulas ou tabelas de Hamwi. Além do uso de tabelas, foram propostos também vários indicadores, que incluem o índice ponderal (altura/raiz cúbica do peso) e a razão simples entre peso e altura. Entretanto, uma abordagem mais simples, que fornece tanto informações quanto tabelas, é o cálculo do índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet. O índice de massa corporal (IMC) é calculado a partir do peso, em quilogramas, dividido por altura, em metros quadrados.

A interpretação dos diferentes IMC é encontrada no Quadro 2.2. Um IMC de 14 a 15 está associado a taxa de mortalidade significativa. Entretanto, as determinações do peso corporal em pacientes internados em unidades de cuidados intensivos hospitalares e naqueles com doença hepática, câncer ou insuficiência renal são dificultadas pelas modificações da água corporal em

Quadro 2.2 Classificação de risco de saúde segundo o índice de massa corporal (IMC)

Classificação	Categoria de IMC (kg/m²)	Risco de desenvolver problemas de saúde
Abaixo do peso	<18,5	Aumentado
Peso normal	18,5-24,9	Menor possível
Acima do peso	25,0-29,9	Aumentado
Obesidade classe I	30,0-34,9	Elevado
Obesidade classe II	35,0-39,9	Muito elevado
Obesidade classe III	≥40,0	Extremamente elevado

As classificações de BMI são as fornecidas pelo Health Canada (2003). Reproduzido com a permissão do Minister of Public Works and Government Services Canada 2004.
São aplicáveis a países desenvolvidos, porém podem não se aplicar a países em desenvolvimento.

condições de hidratação inadequada, edema, ascite e presença de dialisato no abdome. Além disso, o IMC deve ser interpretado com cautela em jovens, idosos e atletas. De forma resumida, um retrato instantâneo simples do IMC não pode ser interpretado em termos de riscos futuros de desenvolver CAN, a menos que a direção da perda e a interação entre os fatores que causam essa perda sejam avaliadas. O problema deve-se simplesmente à falta de alimento? Existe alguma dificuldade de aporte e/ou digestão? O IMC baixo é secundário a problemas prévios, e que atualmente estão corrigidos, e o indivíduo está ganhando peso?

Assim, as alterações do peso corporal podem fornecer algumas informações úteis no contexto clínico. Mudanças no peso corporal podem ser expressas como um percentual do peso habitual, percentual da perda de peso, bem como velocidade de perda de peso. A perda de peso não-intencional superior a 10% é considerada um bom indicador de desfecho clínico. Entretanto, pode ser difícil determinar a real perda de peso e a acurácia da determinação da perda de peso pela anamnese é de apenas 0,67, com um poder de previsão de 0,75. Portanto, 33% dos pacientes com perda de peso não seriam identificados e 25% daqueles que apresentam peso estável receberiam um diagnóstico de perda de peso. Além disso, a importância nutricional de modificações do peso corporal pode, novamente, ser atrapalhada por modificações de condições de hidratação, presença de ascite, edema e um crescimento tumoral vultoso. Nessas circunstâncias, modificações da água corporal podem mascarar uma perda de peso subjacente e seriam necessárias medidas antropométricas adicionais para avaliar as condições nutricionais.

Avaliação antropométrica da composição corporal

As medidas antropométricas podem ser empregadas para estimar as proporções relativas de gordura e tecido magro em um indivíduo (ver Cap. 2 do *Introduction to Human Nutrition*, nesta série). As medidas da espessura da prega cutânea fornecem uma estimativa do depósito de gordura subcutânea e podem, portanto, ser utilizadas para estimar a quantidade de gordura corporal total. Existem cinco locais rotineiramente utilizados para estimar a gordura corporal: regiões tricipital, bicipital, subescapular, supra-ilíaca e axilar média. A melhor forma de determinar as medidas é com o paquímetro de precisão. A determinação da prega cutânea está sujeita tanto a erro interexaminador quanto intra-examinador. Embora medidas isoladas possam ser utilizadas na estimativa da gordura corporal, múltiplas medidas são mais aconselháveis. Uma vez estimada a massa de gordura, a massa magra pode ser calculada por subtração.

A razão cintura-quadril, que corresponde, simplesmente, à circunferência da cintura dividida pela circunferência do quadril, tem sido empregada na observação da distribuição da gordura corporal. Uma razão cintura-quadril > 1 nos homens ou > 0,8 nas mulheres é sugestiva de maior risco de complicações cardiovasculares e morte associada.

A massa magra (sem gordura) é uma combinação de tecido (proteína), água e minerais. Visto que o músculo é o principal local de armazenamento de proteína, é utilizado para estimar as reservas protéicas do corpo. A circunferência muscular da região média do braço e a área da musculatura da região média do braço fornecem uma medida da massa muscular que se correlaciona com as medidas da massa muscular total e, portanto, com as condições nutricionais do indivíduo para proteínas. A diminuição da circunferência da musculatura da região média do braço pode ser um reflexo de modificações nas condições nutricionais, mais especificamente da reserva de proteínas, e é utilizada para monitorar os efeitos da terapia nutricional. A circunferência da musculatura da região média do braço é derivada de uma determinação da medida da circunferência da região média do braço e da espessura da prega cutânea do tríceps, sendo calculada com a equação a seguir:

$$\text{Circunferência da região média do braço} = \text{Circunferência da região média do braço} - (\pi \times \text{espessura da prega cutânea do tríceps})$$

A área da musculatura da região média do braço é tida como o índice mais acurado da massa muscular corporal total, pois reflete com maior acurácia as mudanças no tecido muscular. A área da musculatura da região média do braço é estimada com a seguinte equação:

$$\text{Área da musculatura do braço} = \frac{\left[\text{Circunferência da região média do braço} - (\pi \times \text{espessura da prega cutânea do tríceps})\right]}{4\pi}$$

Essa equação baseia-se em numerosos pressupostos, inclusive que o corte transverso da região média do braço seja circular, a prega cutânea tricipital tem o dobro do diâmetro da bainha de gordura média e o osso apresenta atrofia proporcional à perda muscular durante a desnutrição protéico-energética. O coeficiente de variação estimado para a determinação da área da musculatura

da região média do braço por examinadores treinados é de 7%. Portanto, pequenas modificações nas condições nutricionais não serão detectadas por essa medida.

As medidas antropométricas da composição corporal devem ser comparadas com padrões, para permitir a avaliação das condições nutricionais do indivíduo. Os padrões mais utilizados para a espessura da prega cutânea do tríceps e a circunferência muscular da região média do braço são os descritos por Jelliffe, baseados em medidas de militares europeus do sexo masculino e mulheres norte-americanas de baixa renda, e naqueles descritos por Frisancho, baseados em medidas de homens e mulheres brancos que participaram da United States Health and Nutrition Survey de 1971-1974. O uso desses parâmetros para identificar a desnutrição em muitos pacientes é problemático, em função da base de dados restrita e da ausência de fatores de correção para idade, efeitos das condições de hidratação e atividade física sobre os parâmetros antropométricos. Diversos estudos demonstraram que 20 a 30% dos indivíduos-controle saudáveis seriam considerados desnutridos com base nestes padrões e que a correlação entre os parâmetros de Jelliffe e Frisancho para classificar pacientes é ruim.

Embora tenham sido feitas tentativas de criar padrões para doenças (como para pacientes dialisados), a validade dos padrões foi questionada e a interpretação dos dados pode ficar restrita pela variabilidade interavaliador. Além disso, foram descritas consideráveis inconsistências nos resultados quando as medidas antropométricas eram realizadas por três observadores diferentes. O coeficiente de variação foi de 4,7% para a circunferência do braço e de 22,6% para a espessura da prega cutânea do tríceps. Portanto, é necessária uma mudança de pelo menos 2,68 cm para demonstrar uma modificação real em um paciente específico. Essas considerações aplicam-se, particularmente, a pacientes em UTI e naqueles com doença hepática e renal, em que o edema é um problema importante na avaliação das pregas cutâneas e da circunferência do braço.

Avaliação laboratorial da composição corporal

O corpo compreende compartimentos ou componentes. Existem mais de 35 componentes bem definidos, que são organizados em cinco níveis de complexidade crescente: atômico, molecular, celular, sistema tecidual e corporal total. Em indivíduos saudáveis com peso estável, as relações entre esses componentes, que têm relações um com o outro, são relativamente constantes. O componente do nível atômico nitrogênio, por exemplo, corresponde a 16% do componente protéico do nível molecular.

Diluição de isótopos

A água corporal total, determinada pela diluição de isótopos, costuma ser o maior componente do nível molecular. A água mantém uma relação relativamente estável com a massa corporal magra (sem gordura) e, portanto, a medida dos volumes de diluição dos isótopos na água permite prever a massa corporal magra (sem gordura) e a gordura (ou seja, peso corporal menos a massa corporal magra). A relação entre a água corporal total e os demais componentes da composição corporal pode mudar na doença e isso deve ser considerado ao interpretar dados em pacientes hospitalizados ou cronicamente enfermos. A estratégia habitual compreende medir um volume de diluição utilizando um entre três isótopos – trítio, deutério ou água marcada com O^{18}. Essa primeira etapa permite estimar um volume de diluição de um dos três isótopos. Na segunda etapa, presume-se que a proporção de massa corporal magra (sem gordura) sob forma de água seja uma constante de 0,732. Isso permite calcular a massa corporal magra (sem gordura) e a gordura. A correlação desta medida com o desfecho não foi estudada.

Análise de bioimpedância

A análise de bioimpedância (*bioimpedance analysis* – BIA) é um método utilizado para estimar volumes líquidos corporais pela determinação da resistência à corrente elétrica alternante de baixa amplitude e alta freqüência (50 kHz a 500–800 mA). A resistência medida (R) é inversamente proporcional ao volume de líquido eletrolítico no corpo e, em grau menor, às proporções desse volume. Uma equação de regressão é, em seguida, desenvolvida com base em uma medida de referência de massa corporal magra (sem gordura) (ou seja, diluição de isótopo) e o R medido, altura e outras variáveis.

Recentemente, a diferença nas propriedades condutivas do líquido extracelular e intracelular resultou no desenvolvimento da espectroscopia de bioimpedância (*bioimpedance spectroscopy* – BIS). A corrente direta passa pelo líquido extracelular mas não atravessa a membrana lipídica das células. Quando a freqüência da corrente aplicada é aumentada, as membranas celulares atuam como o dielétrico de capacitores e a corrente alternante passa parcialmente e com facilidade pelo líquido extracelular e, com uma resistência maior, pelas células. A impedância total da corrente é definida por um circuito equivalente de uma resistência e de uma reactância através de um capacitor. Como a freqüência da corrente alternante aumenta, a reactância inicialmente aumenta e, depois, diminui até que, em freqüências muito elevadas, existe pouca impedância à passagem de corrente pelas células. Uma análise da reactância das diferentes freqüências é utilizada para calcular a água extracelular e intracelular. Em adultos saudáveis, é possível prever a água corporal total até os limites de 2 a 3 L. Resultados muito mais variáveis são observados em pacientes enfermos, em parte devido à natureza da BIA nessa população específica. Até o momento, não se estudou a relação entre a BIA e o desfecho em pacientes hospitalizados e o método ainda não foi plenamente validado para uso em todos os estados patológicos.

Absorciometria de raios X de energia dual

A absorciometria de raios X de energia dual (DXA) é um método originalmente desenvolvido para determinar a densi-

dade e a massa ósseas. Os sistemas atuais também quantificam a composição dos tecidos moles e, com a DXA, é possível determinar a gordura regional e total, o componente mineral ósseo e os componentes magros do osso livres de minerais. O método é baseado nas características de atenuação de tecidos expostos a raios X em dois picos de energia. Algoritmos matemáticos permitem calcular os componentes separadamente, utilizando-se diversos modelos físicos e ideológicos. Um *software* pode ser utilizado para medir separadamente as regiões, se desejado. Um exame típico do corpo inteiro demora em torno de 30 minutos e expõe a pessoa a ~1 mrem de radiação. O método é a primeira forma acurada e prática de determinar a massa mineral óssea e oferece uma nova oportunidade para estudar a massa muscular apendicular. Mais uma vez, não há dados indicativos da capacidade da DXA de prever o desfecho em pacientes hospitalizados.

Ativação de nêutrons/contagem corporal total

Potássio, nitrogênio, fósforo, hidrogênio, oxigênio, carbono, sódio, cloreto e cálcio podem ser medidos por um grupo de técnicas denominadas contagem corporal total/análise da ativação de nêutrons *in vivo*. Contadores protegidos de corpo total quantificam a queda dos raios gama em K_{40} de ocorrência natural. O método é seguro e pode ser utilizado em crianças e gestantes. As contagens de K_{40} podem ser usadas para estimar o potássio corporal total que, por sua vez, pode ser empregado para calcular a massa celular corporal e a massa celular magra (sem gordura). A análise de ativação imediata de nêutrons gama pode ser empregada para medir o nitrogênio e o hidrogênio corporais totais. O nitrogênio pode ser usado para calcular a proteína corporal total. A ativação tardia dos nêutrons gama mede cálcio, sódio, cloro e fosfato corporais totais. Esses elementos podem ser usados para calcular a massa mineral óssea e o volume líquido extracelular. Por fim, os métodos inelásticos de inspeção de nêutrons medem o oxigênio e o carbono corporal totais. O carbono é útil em modelos usados para quantificar a gordura corporal total.

Os métodos de ativação de nêutrons/contagem corporal total são importantes, por fornecerem um meio de estimar todos os principais componentes químicos *in vivo*. Esse métodos são considerados como padrão para avaliar componentes da composição corporal de interesse nutricional, inclusive massa celular corporal, gordura, massa corporal magra (sem gordura), massa muscular esquelética e diversos volumes líquidos. A realimentação de indivíduos desnutridos por via oral ou nutrição parenteral total (NPT) resulta em um rápido aumento do potássio corporal total, o mesmo não ocorrendo com o nitrogênio corporal total. Em estudos em animais, foi demonstrado que esse aumento no potássio corporal total é uma decorrência da melhora da voltagem da membrana e de um aumento do potássio iônico intracelular. Os achados são consistentes com uma melhora energética celular, conforme demonstrado na espectroscopia por ressonância magnética (RM) e pela melhora concomitante da função muscular. A perda do potássio corporal total é um bom fator preditivo de um desfecho ruim em diversas condições associadas à desnutrição.

Tomografia axial computadorizada e ressonância magnética

Esses métodos medem componentes do nível do sistema tecidual de composição corporal, inclusive músculo esquelético, tecido adiposo, órgãos viscerais e cérebro. A tomografia computadorizada (TC) axial mede a atenuação de raios X à medida que a fonte e o detector giram em um plano perpendicular em torno do indivíduo. A ressonância magnética (RM) mede os tempos de relaxamento nuclear a partir de núcleos de átomos com um momento magnético alinhados no interior de um poderoso campo magnético. Os sistemas clínicos são baseados em hidrogênio, embora seja possível criar imagem e espectrografias a partir de fósforo, sódio e carbono. Os dados coletados são transformados em imagens de alta resolução e isto permite quantificar a composição corporal total ou regional. Um amplo número de estudos em "fantasmas", cadáveres e *in vivo* validam estes métodos. Não há estudos sobre a relação entre métodos de imagem e desfecho.

Composição corporal e os desfechos

Embora os métodos anteriores para determinar a composição corporal consigam medir de forma acurada diferentes componentes, são difíceis de aplicar ao contexto clínico, salvo em unidades especializadas. O único método disponível para aplicação clínica ampla na avaliação nutricional é a BIA ou a BIS. Entretanto, o uso desses métodos forneceu poucos dados sobre sua capacidade de prever o desfecho. Em pacientes submetidos à diálise renal, foi demonstrado que uma redução na reactância de 70 ohms para 43 ohms aumentava a morbidade em 9% e, para 31 ohms, em 14%. Em pacientes com câncer, uma massa corporal magra (determinada pela BIA) abaixo da faixa normal foi associada com aumento da morbidade.

2.4 Índices bioquímicos das condições nutricionais

Índice creatinina-altura (ICA)

A excreção de creatinina na urina está relacionada à massa muscular. Quando normalizada para altura, a excreção da creatinina em 24 h é um indicador de massa muscular. Em tese, é uma forma simples e boa para avaliar a massa corporal magra. Entretanto, depende de coletas completas da urina de 24 h e perdas urinárias ou oligúria podem resultar em um diagnóstico indevido de desnutrição. Pacientes que utilizam diuréticos,

como portadores de insuficiência cardíaca e hepática, e aqueles com doença renal são especialmente propensos a apresentarem baixas excreções de creatinina.

Balanço nitrogenado

O balanço nitrogenado mede as alterações líquidas na massa protéica corporal e baseia-se no pressuposto de que quase todo o nitrogênio corporal total encontra-se incorporado a proteínas. Visto que as proteínas contêm 16% de nitrogênio, é possível calcular o conteúdo protéico. O balanço nitrogenado é considerado positivo quando o aporte de nitrogênio excede as perdas de nitrogênio e negativo quando as perdas de nitrogênio ultrapassam o aporte. O balanço nitrogenado pode ser calculado com a seguinte equação:

$$\text{Balanço nitrogenado} = I - (U - U_e) + (F - F_e) + S$$

onde I equivale ao aporte de nitrogênio (proteína (g)/6,25); U é o nitrogênio urinário; U_e é o nitrogênio urinário endógeno; F é o nitrogênio eliminado nas fezes; F_e são as perdas de nitrogênio fecal endógeno; e S são as perdas dérmicas de nitrogênio.

A determinação do balanço nitrogenado em situações clínicas é, portanto, bastante complexa, o que limita a sua utilidade, e a determinação das perdas pode ser difícil.

Excreção urinária de hidroxiprolina e 3-metil-histidina

A hidroxiprolina é um produto do metabolismo colágeno, sendo excretada em quantidades reduzidas por indivíduos desnutridos e com depleção protéica. Entretanto, a ingestão de colágeno, o sexo, a idade e a presença de determinadas doenças podem dificultar a interpretação da hidroxiprolina. Os distúrbios do metabolismo do colágeno decorrentes de doenças como artrite reumatóide também podem afetar os níveis circulantes. Para tentar controlar essa variável para sexo e idade, são utilizados a relação hidroxiprolina:creatinina e um índice de hidroxiprolina, que tenta obter uma correção para peso corporal.

A 3-metil-histidina é um aminoácido encontrado, principalmente, na actina das fibras musculares. É liberada durante a degradação da proteína muscular e excretada na urina. Portanto, sua excreção fornece informações sobre a massa muscular e as taxas de degradação. Para interpretar de modo acurado essa medida, porém, é preciso manter a pessoa em uma dieta isenta de carnes por pelo menos três dias antes da determinação da 3-metil-histidina. Além disso, os efeitos de idade, sexo, condições hormonais, condicionamento físico e doença sobre os níveis de excreção urinária não foram elucidados. Por fim, quase não há evidências de uma relação entre mudanças na excreção da 3-metil-histidina urinária e taxas de morbidade ou mortalidade. Como conseqüência, o uso da 3-metil-histidina como marcador de massa muscular não é recomendado.

Albumina sérica

A albumina sérica é uma das proteínas mais estudadas e, nos últimos 30 anos, recebeu cerca de 19.000 citações no Index Medicus! Vários estudos demonstraram que uma baixa concentração sérica de albumina tem correlação com uma maior incidência de complicações médicas. Além disso, um nível sérico baixo de albumina está associado a aumento da mortalidade geral, principalmente em pacientes que vivem em asilos para idosos e sob diálise. A compreensão da fisiologia da albumina esclarece o motivo pelo qual a concentração sérica de albumina tem correlação com a gravidade da doença em pacientes hospitalizados, mas é inadequada como medida das condições nutricionais propriamente ditas.

A concentração de albumina sérica representa a soma líquida da síntese, da degradação, das trocas no corpo e das mudanças entre os compartimentos intravascular e extravascular de albumina, bem como do volume no qual a albumina encontra-se distribuída. A albumina é extremamente hidrossolúvel e fica alojada no espaço intracelular. A reserva corporal total de albumina em um homem normal de 70 kg é em torno de 300 g (3,5-5,3 kg). Aproximadamente um terço da reserva total integra o compartimento intravascular e dois terços o compartimento extravascular. A concentração de albumina no sangue é maior do que na linfa ou em outros líquidos extracelulares e a relação entre a concentração de albumina intravascular e extravascular varia entre um tecido e o outro. Até 30 minutos após o início da síntese de albumina, o hepatócito a secreta para a corrente sangüínea. Uma vez liberada no plasma, a meia-vida da albumina é de 20 dias. Em condições de estabilidade, são produzidos e degradados cerca de 14 g de albumina diariamente (200 mg/kg). Portanto, a cada dia, em torno de 5% da reserva total de albumina são degradados e substituídos por albumina recém-sintetizada.

O equilíbrio da albumina no compartimento intravascular é rápido e ocorre alguns minutos após o ingresso da albumina na corrente sangüínea. O equilíbrio entre a albumina intravascular e extravascular ocorre de forma mais lenta. A cada hora, por volta de 5% da reserva de albumina plasmática são trocados por albumina extravascular, de modo que toda a massa de albumina plasmática é trocada diariamente pela albumina extravascular. Uma vez que a taxa de equilíbrio varia entre os tecidos, o equilíbrio completo pode demorar entre 7 e 10 dias.

A DPE reduz a velocidade de síntese da albumina, uma vez que um aporte nutricional adequado é importante para a agregação de polissomas e a manutenção dos níveis celulares de RNA necessários à síntese protéica. Após 24 h de jejum, a taxa de síntese de albumina diminui de modo acentuado. Entretanto, a redução a curto prazo na síntese tem pouco impacto nos níveis de albumina, em função da baixa taxa de renovação e das grandes dimensões da reserva de albumina. Na verdade, a concentração de albumina plasmática pode até aumentar durante um jejum de curta duração, em função

da contração da água intravascular. Mesmo na desnutrição crônica, a concentração de albumina plasmática costuma ser preservada, em função da redução compensatória na degradação de albumina e na transferência de albumina extravascular para o compartimento intravascular. Uma restrição protéico-calórica prolongada induzida experimentalmente em voluntários humanos ou observada na clínica em pacientes com anorexia nervosa provoca reduções acentuadas no peso corporal, porém pouca modificação na concentração plasmática de albumina. Uma dieta hipoprotéica apesar de aporte calórico adequado em idosos pode provocar redução da massa corporal magra e da função muscular, sem que haja modificação da concentração de albumina plasmática.

Pacientes hospitalizados podem desenvolver níveis baixos de albumina plasmática por vários motivos. Transtornos inflamatórios provocam uma diminuição da síntese de albumina, um aumento na degradação de albumina e um aumento nas perdas transcapilares de albumina. Doenças gastrintestinais e algumas doenças cardíacas aumentam as perdas de albumina pelo intestino, enquanto doenças renais podem causar uma significativa albuminúria. Ferimentos, queimaduras e peritonite podem provocar importantes perdas a partir das superfícies lesadas e, em determinadas circunstâncias, um aumento das perdas de albumina pelo intestino, pelos rins e pelos tecidos lesados. Uma vez que a troca entre a albumina intravascular e extravascular é muito significativa, até mesmo pequenas mudanças no percentual de troca podem provocar alterações consideráveis nos níveis de albumina plasmática. A taxa normal de troca de albumina entre os compartimentos intra e extravascular ultrapassa 10 vezes a velocidade de síntese ou degradação da albumina.

Em vigência de enfermidades graves, a permeabilidade vascular aumenta drasticamente. Foi observado que as perdas de albumina do plasma para o espaço extravascular duplicaram em pacientes com caquexia e câncer e triplicaram em pacientes com choque séptico. Os níveis de albumina plasmática só aumentam em pacientes submetidos a estresse quando o estresse inflamatório é revertido e esses níveis não são afetados pelo aporte nutricional. Os níveis de albumina, por exemplo, não aumentam em pacientes com câncer após 21 dias de terapia nutricional intensiva ou em pacientes internados em casas de repouso após instalação de nutrição enteral por gastrostomia.

Pré-albumina

A pré-albumina é uma proteína transportadora de hormônios tireoidianos, presente na circulação sob a forma de um complexo de proteína de ligação do retinol (*retinol-binding protein – RBP*) e pré-albumina. As taxas de renovação dessa proteína são rápidas, com uma meia-vida de 2 a 3 dias. Ela é sintetizada pelo fígado e parcialmente catabolizada nos rins. A desnutrição protéico-energética reduz os níveis de pré-albumina e a realimentação restaura esses níveis. Entretanto, os níveis de pré-albumina caem sem que haja desnutrição nas infecções e como resposta a citocinas e infusões hormonais. A insuficiência renal aumenta os níveis de pré-albumina, enquanto a insuficiência hepática os diminui. Embora a pré-albumina responda a alterações nutricionais, é influenciada por diversos fatores relacionados à doença. Isso a transforma em um indicador pouco confiável das condições nutricionais nos pacientes.

Transferrina sérica

A transferrina é uma proteína sintetizada no fígado e utilizada no transporte de ferro. Tem uma meia-vida bem mais curta do que a da albumina, de 8 a 10 dias, e sua reserva no organismo é bem menor. Portanto, a transferrina pode responder com mais rapidez a mudanças nas condições protéicas. Infelizmente, existe uma ampla gama de níveis de transferrina associada à desnutrição e, a exemplo da albumina, as concentrações séricas são afetadas por várias doenças, inclusive insuficiência hepática, insuficiência cardíaca congestiva e inflamação. Além disso, uma vez que a transferrina está vinculada ao metabolismo do ferro, mudanças nas condições do ferro podem afetar os níveis de transferrina. A deficiência de ferro observada em gestantes, por exemplo, provoca um aumento do nível de transferrina como resposta à maior absorção do ferro.

A transferrina foi relacionada a desfechos ruins em crianças com kwashiokor, mas não existe um consenso amplo sobre sua relação com a morbidade ou a mortalidade.

Proteína sérica de ligação do retinol e pré-albumina de ligação da tiroxina

O retinol é transportado no corpo pela proteína de ligação do retinol (*retinol-binding protein – RBP*). Este complexo é transportado com uma molécula de pré-albumina de ligação da tiroxina (*thyroxine-binding prealbumin* – TBPA) e, portanto, essas moléculas podem ser medidas como indicadores das condições nutricionais. A meia-vida da RBP é curta, de cerca de 12 h, o que a torna mais responsiva a privações de proteína e energia e a intervenções dietéticas. Infelizmente, como veremos para a maioria dos marcadores séricos de condições nutricionais, a RBP não tem especificidade e diminui em estados catabólicos agudos, na doença hepática e no hipertireoidismo. Além disso, está vinculada às condições de vitamina A no organismo e diminui na deficiência de vitamina A, em função da ausência de necessidade de proteína de transporte.

A TBPA é necessária para transportar a tiroxina. Sua meia-vida é de, aproximadamente, dois dias, o que a transforma em um indicador mais sensível do que a albumina ou a transferrina. Entretanto, como a RBP, a TBPA é afetada por outras doenças e até mesmo estresses triviais ou inflamação podem afetar de forma acentuada os níveis circulantes.

Colesterol sérico

Baixos níveis de colesterol são observados em pacientes desnutridos, mas níveis muito baixos também são vistos em pacientes com doença

renal, doença hepática e disabsorção. Além disso, níveis baixos de colesterol sérico foram correlacionados com mortalidade.

2.5 Avaliação imunológica das condições nutricionais

A desnutrição e suas deficiências de nutrientes associadas estão ligadas a disfunções da resposta imunológica, que foram revertidas pela reposição nutricional. Portanto, a imunocompetência tem sido utilizada como um indicador funcional das condições de nutrição. A limitação deste método jaz em sua incapacidade para detectar deficiências nutricionais específicas e, portanto, deve ser empregado apenas como parte de um plano de múltiplas avaliações, no sentido de avaliar a desnutrição. Foi demonstrado que quase todos os aspectos do sistema imunológico são afetados pela desnutrição, mas apenas dois testes são mais comumente utilizados para determinar a adequação da resposta imunológica.

Contagem de linfócitos

A contagem de leucócitos é realizada rotineiramente em pacientes hospitalizados e, uma vez que os linfócitos compreendem entre 20 e 40% dos leucócitos totais, sua dosagem pode ser empregada como índice de desnutrição. A contagem linfocitária total é determinada pela divisão do percentual de linfócitos, multiplicada pela contagem de leucócitos por 100. Uma mudança percentual pode ser utilizada para identificar a desnutrição como marginal, moderada ou grave. A contagem total de linfócitos é um parâmetro limitado, uma vez que estresse, neoplasia, infecção e sepse podem afetá-la, independentemente das condições nutricionais. Além disso, a relação entre a contagem de linfócitos totais e o prognóstico do paciente não é clara.

Hipersensibilidade cutânea tardia

A competência imunológica, conforme determinado pela hipersensibilidade cutânea tardia (HCT), é afetada pela desnutrição grave. Embora seja verdade que a competência imunológica determinada pela HCT diminua na desnutrição, várias doenças e drogas influenciam essa medida, transformando-a em um mau fator preditivo de desnutrição em pacientes enfermos.

Os fatores a seguir alteram de forma inespecífica a HCT na ausência de desnutrição:

- Infecções (virais, bacterianas e granulomatosas)
- Uremia, cirrose, hepatite, trauma, queimaduras e hemorragia
- Esteróides, imunossupressores, cimetidina, warfarina e, talvez, aspirina
- Anestesia geral e cirurgia.

Portanto, em pacientes criticamente enfermos, diversos fatores podem afetar a HCT, o que confere valor questionável a seu uso na avaliação das condições de nutrição. Meakins *et al.* (1979) demonstraram que a simples drenagem de um abscesso pode reverter a anergia. Portanto, a imunidade não é nem um indicador específico de desnutrição e nem fácil de estudar.

2.6 Provas funcionais de desnutrição

A SGA identifica os pacientes com risco de complicações mediante uma avaliação clínica das mudanças no aporte de alimentos, na composição corporal e na função corporal. As alterações funcionais da desnutrição foram estudadas previamente pelo exame das mudanças da função imunológica, capacidade de realizar trabalho em um ergômetro e mudanças da freqüência cardíaca durante o exercício máximo. Exceto por quadros de síndromes consuntivas extremas, não há dados que demonstrem uma correlação entre características antropométricas e o surgimento de CAN. Em contrapartida, diversos estudos demonstraram que alterações funcionais estão associadas a desfechos piores. Por exemplo:

- Existem evidências de que a força da preensão palmar é preditiva do desenvolvimento de complicações pós-operatórias.
- Foi demonstrado que a manipulação nutricional modifica rapidamente a função, antes da restauração da composição corporal.
- Em indivíduos idosos, uma força de preensão máxima superior ou equivalente a 5 kg foi o ponto de corte (*cut-off*) mais sensível e específico para separar a sobrevida do óbito, com uma sensibilidade de 0,81 e uma especificidade de 0,92.
- Em um ensaio controlado aleatorizado, a suplementação nutricional teve um efeito drástico sobre a capacidade de deambulação dos pacientes com doença pulmonar.
- A função muscular, inclusive a preensão palmar, a força da musculatura respiratória e a taxa de relaxamento dos adutores do polegar, demonstraram ser os principais indicadores de complicações cirúrgicas, melhores do que a perda de peso.
- Em pacientes com doença inflamatória intestinal, foi demonstrado que a função muscular é restaurada antes da composição corporal.

Efeito da desnutrição sobre a composição corporal e a função muscular

Uma ausência de aporte de nutrientes provoca perda da gordura corporal e de tecido magro. Portanto, o efeito da depauperação e da reposição nutricional com a realimentação vem sendo acompanhados por mudanças na composição corporal, principalmente do tecido magro. Um dos elementos que responde ao aporte de nutrientes é o potássio corporal, utilizado como um índice de massa celular corporal (o componente metabolicamente ativo de tecido magro). Ao contrário do nitrogênio corporal, o potássio corporal responde com rapidez à alimentação, tanto por via oral quanto intravenosa. Essas mudanças são creditadas a alterações na massa corporal magra. Entretanto, a restituição precoce do potássio corporal, sem elevação do nitrogênio corporal, indica

que a captação iônica celular ocorre antes da síntese protéica no suporte nutricional. Para apoiar essa conclusão, foi demonstrado por eletrodos íon seletivos que uma dieta hipocalórica provoca uma queda do potencial de membrana muscular e da concentração do K^+ iônico intracelular. As alterações foram especificamente relacionadas à privação de nutrientes, pois não eram revertidas pela suplementação isolada de potássio.

Uma vez que são necessárias cinco moléculas de adenosina trifosfato (ATP) para a incorporação de uma molécula de aminoácido na proteína, que 77% da troca livre de energia de hidrólise do ATP é utilizada para manter o gradiente Na-K através da membrana celular, e que o aporte de energia restringe a retenção de nitrogênio, esses achados sugerem que o suporte nutricional tenha inicialmente um impacto maior sobre a energética celular do que sobre a massa celular. Além disso, na alimentação hipocalórica em seres humanos com peso corporal e o nitrogênio corporal total dentro da faixa de normalidade, ocorre degeneração da banda Z e acúmulo de cálcio. Esses efeitos miofibrilares estão relacionados a mudanças na energética celular. Portanto, as alterações celulares críticas das manipulações nutricionais estão, na verdade, relacionadas à função celular.

Avaliação da função muscular

Tradicionalmente, o desempenho muscular é avaliado por testes que envolvem movimentos voluntários, como fadiga durante exercícios de resistência, rapidez e força da contração isométrica, além da força de preensão. Podem também ser realizadas determinações da função muscular involuntária, utilizando-se estimulação muscular. Os dois elementos fundamentais da resposta muscular ao estímulo nervoso involuntário são a mudança na resposta de freqüência de força do músculo (Fig. 2.1A) e na taxa de relaxamento da musculatura (Fig. 2.1B). Ficou demonstrado que essas duas variáveis estão relacionadas a alterações metabólicas e nutricionais.

Mecanismos de mudanças na função muscular e formas de avaliar o efeito da realimentação sobre a energética mitocondrial

Estudos utilizando espectroscopia por ressonância magnética nuclear (^{31}P-RMN) aumentaram a compreensão dos efeitos da desnutrição protéico-energética sobre a função da musculatura esquelética. A anormalidade fundamental estava relacionada à fosforilação oxidativa deficiente nas mitocôndrias.

Como os estudos com ^{31}P-RMN demonstraram que as anormalidades da função muscular na desnutrição provavelmente são uma decorrência de disfunção mitocondrial, provocando redução da fosforilação oxidativa, foram realizadas pesquisas para determinar o efeito da desnutrição sobre os complexos enzimáticos que controlam a fosforilação oxidativa. Em ratos alimentados com dietas hipocalóricas, verificou-se uma queda

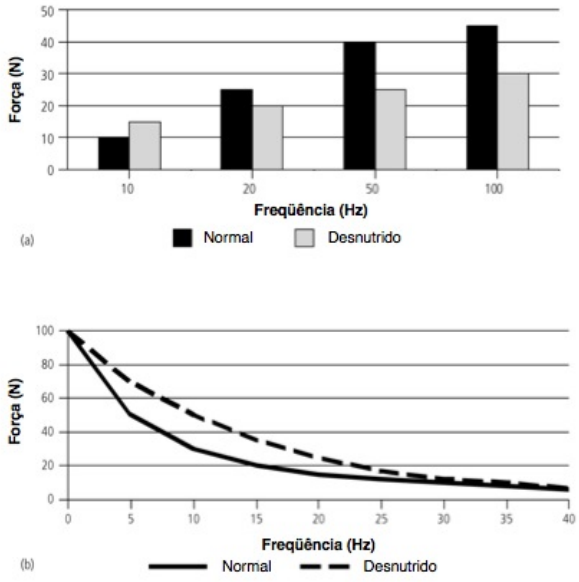


Fig. 2.1 Mudança (a) na resposta da freqüência de força muscular e (b) na velocidade de relaxamento muscular observada na desnutrição.

significativa nos complexos I, II e III, porém não no complexo IV. Essas modificações eram especificamente revertidas pela alimentação com proteínas. Mais interessante ainda foi a constatação de que alterações do músculo eram espelhadas nas células mononucleares do corpo. Em seres humanos com desnutrição, as anormalidades do complexo mitocondrial eram demonstradas e corrigidas pela realimentação (Quadro 2.3). A partir disso, fica claro que a atividade do complexo I diminui em pacientes desnutridos e é restaurada antes de outros parâmetros.

2.7 Ferramentas de avaliação nutricional na tomada de decisão clínica

Os objetivos da avaliação nutricional são a definição acurada das condições nutricionais de um paciente específico, a identificação de desnutrição clinicamente relevante e o uso de ferramentas de avaliação para monitorar mudanças nas condições nutricionais durante o suporte nutricional. Conforme descrito na introdução, este é o estado no qual as condições nutricionais se associam a um aumento das CAN. A avaliação nutricional pode ser feita com base em medidas antropométricas, bioquímicas ou imunológicas simples. Entretanto, o teste ideal das condições nutricionais deve ser suficientemente sensível e específico para não ser afetado por fatores que não tenham relação com a nutrição e devem responder à reposição nutricional. Tendo em vista a natureza dinâmica das doenças, a identificação de um teste que atenda a esses critérios é pouco provável.

Diante desta limitação, é preciso elaborar um índice nutricional que corresponda a um agregado de diversos índices nutricionais específicos, que permita a obtenção de um quadro geral das condições nutricionais do paciente. Os três índices de avaliação a seguir são exemplos desse tipo de abordagem que utiliza múltiplos parâmetros.

- Prognostic Nutritional Index – PNI (Índice Nutricional Prognóstico)
- The Hospital Prognostic Indicator – HPI (Indicador Prognóstico Hospitalar)
- Subjective Global Assessment – SGA (Avaliação Global Subjetiva)

Por fim, os profissionais de saúde podem recorrer exclusivamente à avaliação clínica para julgar se existe ou não desnutrição.

Índice Nutricional Prognóstico (PNI)

Buzby *et al.* desenvolveram o PNI, retrospectivamente calculado a partir de múltiplos parâmetros para prever a ocorrência de complicações. O PNI baseia-se em quatro índices: albumina sérica, transferrina sérica, prega cutânea tricipital e HCT, sendo amplamente utilizado para prever o risco.

$$\text{PNI (\%)} = 158 - (16{,}6 \times \text{albumina}) - (0{,}78 \times \text{PCT}) - (0{,}2 \times \text{PSN}) - (5{,}8 \times \text{HCT})$$

onde a albumina é a concentração de albumina sérica (g/dL); PCT é a prega cutânea tricipital (mm); TFN é a concentração de transferrina (g/dl) e HCT é a hipersensibilidade cutânea tardia (grau de reatividade a qualquer um de três antígenos: 0 não-reativo, 1 < 5 mm de reatividade, e 2 > 5 mm de reatividade).

Um PNI < 40% é considerado baixo risco, entre 40-50% é considerado alto risco e > 50% é considerado risco muito elevado. O PNI é criticado pelo fato de seus fatores não serem independentes e de poder ser afetado por fatores não-nutricionais, o que dificulta a distinção entre os efeitos da deficiência nutricional e do próprio processo patológico.

O Indicador Prognóstico Hospitalar (HPI)

O Indicador Prognóstico Hospitalar (HPI) também foi proposto para uso em ambientes clínicos. Esse índice baseia-se na albumina sérica, nas respostas de hipersensibilidade tardia, nas condições clínicas (definidas como séptica ou não-séptica) e na existência ou não de câncer. A equação tem um valor preditivo global para mortalidade de 71%, uma sensibilidade de 74% e uma especificidade de 66%. Entretanto, o HPI não é amplamente utilizado em ambientes clínicos.

Avaliação Global Subjetiva (SGA)

A Avaliação Global Subjetiva (SGA) é baseada em uma anamnese e em um exame físico cuidadosamente realizados e foi proposta como uma medida alternativa das condições nutricionais. Ainda assim, resta indagar como a SGA se compara a métodos tradi-

Quadro 2.3 Efeito da alimentação sobre o complexo célula mononuclear mitocondrial

	Peso	IMC	MCM	kcal/kg	Albumina	Complexo I	Citrato S
D0	47,2 (10,5)	17,3 (3,6)	34,4 (8,1)	14,6 (12,3)	26 (7)	1,7 (0,9)	19 (11,3)
D7	47,3 (9,8)	17,3 (3,2)	33,7 (6,1)	30,4* (14,7)	26 (4)	2,6** (1,4)	29,2* (13,9)
D14	45,3 (10,6)	16,3 (3,6)	33,6 (6,0)	42,4* (11,6)	25 (2)	2,6** (1,1)	22,9*** (11,6)

*$P < 0{,}01$, **$P < 0{,}03$ e ***$P = 0{,}02$ *vs.* D0 (teste de Wilcoxon).
A avaliação nutricional padrão é comparada com mudanças na atividade do complexo mitocondrial no dia zero (D0, pré-alimentação) e D7 (1 semana de realimentação) e D14 (2 semanas de realimentação) em pacientes desnutridos. Fica claro que a atividade do complexo I diminui em pacientes desnutridos e é restaurada antes de outros parâmetros.
Reproduzido de Briet *et al.* (1999) com permissão da American Gastroenterological Association.

cionais como os descritos anteriomente. Para realizar comparações significativas, comparou-se a acurácia preditiva de diferentes técnicas aplicadas aos mesmos indivíduos em uma análise prospectiva de 59 pacientes cirúrgicos. Nesse estudo, a SGA pré-operatória foi um melhor fator preditivo de complicações infecciosas pós-operatórias do que a albumina sérica, transferrina sérica, HCT, antropometria, índice creatinina-altura e PNI. A associação da SGA com alguns marcadores "tradicionais" das condições nutricionais aumentou a capacidade de identificar pacientes que desenvolveram complicações (de 82% para 90%), mas também aumentou o percentual de pacientes identificados como "desnutridos", mas que não desenvolveram uma complicação pós-operatória (de 25 a 30%). Portanto, o aumento da sensibilidade da avaliação aumenta também o número de pacientes que poderiam receber suporte nutricional desnecessariamente.

Qual o desempenho da SGA na previsão de complicações em situações diferentes de pacientes pré-operatórios? Diversos estudos descreveram o uso bem-sucedido da SGA para prever complicações em pacientes de cirurgia geral, submetidos à diálise e que receberam transplante hepático.

Atualmente, não dispomos de um "padrão-ouro" para avaliar as condições nutricionais e a confiabilidade de qualquer técnica de avaliação nutricional como uma medida verdadeira das condições nutricionais jamais foi validada. Um problema ainda não resolvido para todos os índices prognósticos nutricionais é que vários dos parâmetros utilizados podem ser influenciados não apenas pela desnutrição, como também pela doença de base. Não há ensaios clínicos prospectivos controlados indicativos de que o suporte nutricional para pacientes considerados desnutridos influencie o desfecho clínico. Entretanto, uma análise de subgrupo retrospectiva em um ensaio multicêntrico amplo verificou que a administração pré-operatória de nutrição parenteral a pacientes com diagnóstico de desnutrição grave pelo SGA ou com um índice de risco nutricional (baseado em albumina sérica e mudança do peso corporal) diminuiu as complicações pós-operatórias. Recomendamos que a avaliação nutricional envolva uma avaliação clínica cuidadosa com exames laboratoriais suplementares, conforme necessário para determinar deficiências nutricionais específicas ou a gravidade da doença. Essas informações devem ser utilizadas de modo prognóstico, para decidir quais pacientes irão se beneficiar de terapia nutricional.

2.8 Perspectivas futuras

O termo desnutrição é um espectro que se inicia quando o paciente não consegue comer uma quantidade de alimentos suficiente para atender suas necessidades e progride por uma série de alterações funcionais, que precedem eventuais mudanças na composição do corpo relacionadas à duração da redução do aporte e a sua gravidade. Basear a definição da desnutrição isoladamente em qualquer uma dessas mudanças é inadequado. Apenas pelo reconhecimento das diferentes facetas da desnutrição poderemos definir suas diversas manifestações em relação a nossos objetivos clínicos. Atualmente, a SGA combinada a parâmetros objetivos selecionados é a melhor forma clínica de atender a esses objetivos. Futuramente, a função muscular pode ser útil para determinar precocemente o aporte nutricional ideal da evolução da alimentação. Técnicas como BIA, DXA e RM associada à espectroscopia podem se tornar poderosas ferramentas no futuro.

Referências e leituras sugeridas

American Dietetic Association. ADA's definition for nutrition screening and assessment. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 838–839.

Briet F, Twomey C, Jeejeebhoy KN. Effect of feeding malnourished patients for 1 mo on mitochondrial complex I activity and nutritional assessment measurements. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 787–794.

Briet F, Twomey C, Jeejeebhoy KN. Refeeding increases mitochondrial complex activity in malnourished patients. Evidence for a sensitive nutritional marker. *Gastroenterology* 1999; 116: A541.

Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139(1): 160–7.

Edwards RHT. Physiological analysis of skeletal muscle weakness and fatigue. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 463–470.

Fritz T, Hollwarth I, Romaschow M, Schlag P. The predictive role of bioelectrical impedance analysis (BIA) in postoperative complications of cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 326–331.

Health Canada. *Canadian Guidelines for Body Wright Classification in Adults*, 2003. Available from http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/onpp-bppn/weight_book_e.pdf

Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945–1951.

Meakins JL, Christou NV, Shizgal HM, MacLean LD. Therapeutic approaches to anergy in surgical patients. *Ann Surg* 1979; 190: 286–296.

Mijan de la Torre A, Madapallimattam A, Cross A, Armstrong RL, Jeejeebhoy KN. Effect of fasting, hypocaloric feeding, and refeeding on the energetics of stimulated rat muscle as assessed by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Invest* 1993; 92: 114–121.

Prealbumin in Nutritional Care Consensus Group. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: standard of care. *Nutrition* 1995; 11: 169.

Russell, DMcR, Walker PM, Leiter LA *et al.* Metabolic and structural changes in skeletal muscle during hypocaloric dieting. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 503–513.

Twomey C, Jeejeebhoy KN. Impaired lymphocyte mitochondrial complex activity in malnourished patients with significant weight loss. *Gastroenterology* 1999; 116: A582.

Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525–532.

3

Nutrição Excessiva

Gema Frühbeck

Mensagens importantes

- A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou ser a obesidade o maior problema de saúde crônica global em adultos, devendo, em 2025, tornar-se um problema de âmbito mundial mais grave do que a desnutrição.
- Hoje em dia, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro sofram de obesidade, e mais de 1 bilhão esteja acima do peso.
- Muitos fatores contribuem para o sobrepeso e o desenvolvimento da obesidade, incluindo aporte e gasto de energia, fatores genéticos, transtornos endócrinos, fatores ambientais, influências psicossociais e outros fatores, em maior ou menor grau.
- Os riscos do sobrepeso corporal foram claramente estabelecidos por estudos epidemiológicos e clínicos, ressaltando a necessidade de um cuidadoso diagnóstico e de programas de tratamento efetivos.
- Para deter e vencer com sucesso a pandemia da obesidade, é necessária uma abordagem multidimensional, envolvendo políticos, profissionais da área médica e de saúde, bem como a indústria, a comunidade e o indivíduo.
- O tratamento mais efetivo a longo prazo é e será a prevenção da obesidade.

3.1 Introdução

Há apenas cinqüenta anos a obesidade foi introduzida na International Classification of Diseases (Classificação Internacional de Doenças – CID-9 código 278.0). Entretanto, no início deste século, já alcançou proporções epidêmicas e deverá constituir, ao longo deste século, a principal causa de morte e incapacidade de âmbito mundial, ameaçando reverter muitas das conquistas já alcançadas na área de saúde nas últimas décadas. Surpreendentemente, a obesidade é uma doença crônica que não costuma receber a devida atenção e que freqüentemente não é nem mesmo considerada uma doença grave e potencialmente fatal.

Definições e classificação

O termo clínico amplamente utilizado "obesidade" deriva do latim *ob*, "por causa de", e *esum*, que significa "ter comido". Estritamente falando, a obesidade não é definida como um sobrepeso corporal, mas de gordura corporal a ponto de poder afetar adversamente a saúde. Apesar dessa importante diferença, os critérios clínicos para o diagnóstico de sobrepeso e obesidade não se baseiam na medida da adiposidade. Por convenção estabelecida nas diretrizes internacionais, o sobrepeso e a obesidade são arbitrariamente definidos com base no índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet (Quadro 3.1). O índice é calculado ao se dividir o peso do indivíduo (em quilogramas) pelo quadrado de sua altura (em metros). É importante ter uma classificação graduada para diagnosticar o indivíduo, efetuar comparações expressivas do peso dentro de determinada população e entre diferentes populações, para identificar prioridades de intervenção e para proporcionar uma base sólida para a avaliação dos tratamentos e intervenções. Embora o IMC seja amplamente utilizado como medida substituta simples da gordura corporal e exiba uma correlação estreita com a adiposidade, não proporciona, entretanto, uma descrição exata da composição corporal. A principal limitação do IMC como medida da gordura corporal é que ele não distingue a massa de gordura da massa sem gordura.

A classificação de sobrepeso e de obesidade em crianças e adolescentes é particularmente complicada em virtude da contínua mudança de altura e composição corporal. Durante esses períodos de desenvolvimento, as mudanças freqüentemente ocorrem em ritmos e momentos diferentes em várias populações, tornando difícil estabelecer um consenso sobre o diagnóstico de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. Os pediatras nos Estados Unidos têm utilizado tradicionalmente os 85º e 95º centis do IMC para a idade e o sexo, com base em dados de estudos nacionalmente representativos como pontos

Gema Frühbeck – 2005. Para maiores informações sobre este assunto visite www.nutritiontexts.com

de corte para identificar o sobrepeso e a obesidade. Entretanto, ao escolher valores em percentis, quaisquer análises de saúde pública e propósitos de comparação ficam minimizados, devido ao fato de que os pontos de corte variam entre populações e com o decorrer do tempo. Recentemente, foi estabelecida uma definição padrão para os pontos de corte do IMC para o sobrepeso e a obesidade em crianças, com base em dados internacionais e associados aos pontos de corte amplamente aceitos de 25 e 30 kg/m^2 para adultos.

A escala do problema

A epidemia da obesidade continua avançando sem qualquer sinal de declínio (ver o outro livro da série, *Public Health Nutrition*, Cap. 9). A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou ser a obesidade o maior problema de saúde crônica global em adultos, devendo, em 2025, tornar-se um problema de âmbito mundial mais grave do que a desnutrição. Hoje em dia, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro sofram de obesidade, e mais de 1 bilhão esteja com sobrepeso. Enquanto 6% dos homens e 8% das mulheres na Grã-Bretanha eram, em 1980, clinicamente obesos, esses valores subiram, em 1998, para 17% dos homens e 21% das mulheres; hoje em dia, esses valores continuam aumentando, atingindo 22% dos homens e 24% das mulheres (Fig. 3.1). Cerca de um quinto da população sofre de obesidade, e quase dois terços dos homens e mais da metade das mulheres na Inglaterra estão com sobrepeso ou com obesidade. Se esse ritmo continuar, mais de um quarto dos adultos sofrerá de obesidade em 2010. O crescimento da obesidade na Inglaterra reflete uma tendência mundial. Em 1991, 12% dos adultos nos Estados Unidos eram clinicamente obesos (sendo a obesidade definida por um IMC ≥ 30,0 kg/m^2). Em 2000, esses valores atingiram 19,8%, representando um aumento de 65% em apenas uma década. Em 1999, 61% dos adultos nos Estados Unidos estavam com sobrepeso ou obesidade, juntamente com 13% das crianças e 14% dos adolescentes. Durante as últimas duas décadas, a percentagem de crianças e adolescentes com sobrepeso quase duplicou e triplicou, respectivamente. Existem disparidades na prevalência do sobrepeso e da obesidade em muitos segmentos da população, com base na raça e etnia, sexo, idade e nível sócio-econômico. Em geral, a prevalência é maior em mulheres que pertencem a populações minoritárias raciais e étnicas e naquelas com renda familiar mais baixa.

Quadro 3.1 Classificação da OMS para o excesso de peso e a obesidade em adultos, de acordo com o índice de massa corporal (IMC)

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de co-morbidade
Abaixo do peso	< 18,5	Baixo[a]
Faixa normal	18,5-24,9	Médio
Excesso de peso	25,0-29,9	Aumentado
Obesidade	≥ 30,0	
Classe I	30,0-34,9	Moderado
Classe II	35,0-39,9	Grave
Classe III (mórbida)	≥ 40,0	Muito grave

[a]Baixo para doenças não-contagiosas associadas à obesidade, porém com aumento da taxa de mortalidade devido a câncer e doenças infecciosas.
Reproduzido, com permissão, da Organização Mundial de Saúde (1998).

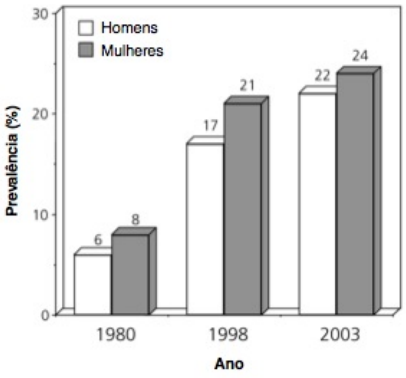


Fig. 3.1 Aumento da prevalência da obesidade no Reino Unido nas duas últimas décadas.

Impacto econômico e carga global

A avaliação econômica da assistência de saúde é o termo genérico para referir-se aos diversos métodos empregados para calcular os custos e os benefícios associados a qualquer mudança dos serviços de saúde prestados, enquanto os estudos da carga e do custo de uma doença estimam a quantidade absoluta de recursos utilizados no tratamento de uma doença dentro de um determinado período de tempo. Infelizmente, as conseqüências do sobrepeso e da obesidade são de maior alcance do que simples problemas estéticos (Quadros 3.2 e 3.3). O sobrepeso corporal faz com que o indivíduo corra maior risco de cardiopatia, hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, acidente vascular cerebral (AVC), osteoartrite, apnéia do sono, certos cânceres e outras doenças graves associadas. Os problemas associados à obesidade no Reino Unido são responsáveis por um custo estimado de 18 milhões de dias enfermos por ano e 30.000 mortes anualmente, com custo direto estimado de 0,91 bilhão de dólares por ano em custos de tratamento para o NHS, respondendo por um custo indireto de 3,63 bilhões de dólares por ano para a economia do Reino Unido. No ano de 2000, os custos diretos e indiretos totais atribuídos ao sobrepeso e à obesidade atingiram 117 bilhões de dólares nos Estados Unidos.

Além das doenças graves e potencialmente fatais associadas à obesidade, várias afecções debilitantes, como osteoartrite, dificuldades respiratórias, doença da vesícula biliar, infertilidade, problemas psicossociais etc., que levam à redução da qualidade

Quadro 3.2 Custos econômicos da obesidade

		Custo		
País	Ano	Direto	Indireto	Despesa com assistência de saúde (%)
Países Baixos	1989	U$0,5 bilhão		2,4
Nova Zelândia	1991	U$208 milhões		> 2
França	1992	U$69,7 milhões	U$0,69 milhão	4
Austrália	1996	U$1,13-1,89 bilhão		
Canadá	1997	U$1,11-4,56 bilhões		
Espanha	1999	U$1,68 milhão		
Estados Unidos	2000	Incluído no indireto	U$117 bilhões	6-7
Reino Unido	2003	U$0,91 bilhão	U$3,63 bilhões	> 1,5

Adaptado de Caterson *et al.* (2004).

de vida e à incapacidade, são de custo extremamente alto em termos de falta ao trabalho e uso de serviços de saúde, representando cerca de 9,4% das despesas com assistência de saúde nos Estados Unidos. A cada ano, estima-se que 300.000 adultos nos Estados Unidos morrem por doenças causadas ou agravadas pela obesidade, uma taxa que em breve poderá alcançar o tabagismo como principal causa de morte evitável. É importante perceber que o risco aumenta em toda a faixa de sobrepeso moderado a grave para ambos os sexos, em todos os grupos etários.

3.2 Etiologia

As notáveis informações e maior elucidação acerca dos mecanismos que controlam o peso corporal estão proporcionando uma base cada vez mais detalhada para uma melhor compreensão da patogenia subjacente ao ganho de peso. Sinais periféricos importantes foram ligados à liberação de neuropeptídios hipotalâmicos, e as redes anatômicas e funcionais que integram esses sistemas começaram a ser elucidadas. A obesidade é uma doença multifatorial influenciada por fatores tanto genéticos quanto ambientais (Fig. 3.2). Como a obesidade alcançou proporções epidêmicas, pode-se utilizar a tríade epidemiológica de hospedeiro, agente e ambiente para considerar os fatores causais.

O agente é, por definição, um desequilíbrio energético, em que o aporte de energia ultrapassa o gasto energético. Esse desequilíbrio termodinâmico é determinado por componentes tanto genéticos quanto ambientais. Na tríade epidemiológica, as características do hospedeiro afetam a obesidade por meio de processos que ainda não estão bem elucidados. Alguns indivíduos parecem ser mais suscetíveis do que outros ao ganho de peso. Os fatores genéticos incidem no apetite, na escolha dos alimentos, na endocrinologia, no metabolismo, na atividade e no modo pelo qual o corpo controla com precisão o equilíbrio entre o aporte e o gasto energético. Nos últimos anos, constatou-se que um enorme número de genes influencia todos os aspectos, desde a ingestão de alimento até o modo pelo qual a gordura é armazenada no organismo. A terceira entidade que facilita uma epidemia é o ambiente, visto que estabelece a união entre o hospedeiro suscetível e o agente.

Quadro 3.3 Doenças utilizadas nos estudos de custo da obesidade e riscos relativos (RR)

Freqüência de uso	Doença	Faixa de RR
Invariavelmente	Diabetes melito tipo 2	2,9-27,6
Freqüentemente	Hipertensão arterial	2,5-4,3
	Coronariopatia	1,7-3,5
	Doença da vesícula biliar	1,9-10
	Câncer	1,2-1,5
Muitas vezes	Dislipidemia	1,4-1,5
	Acidente vascular cerebral	1,1-3,1
	Osteoartrite	1,8
Ocasionalmente	Gota	2,5
	Trombose venosa	2,4

De Caterson *et al.* (2004).

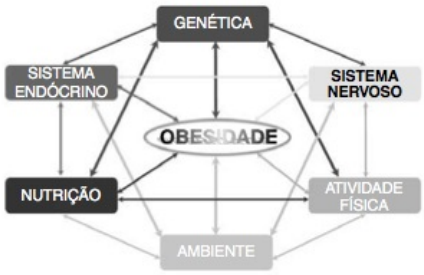


Fig. 3.2 Representação esquemática dos fatores multifatoriais que influenciam o desenvolvimento da obesidade.

Os fatores ambientais incluem nosso estilo de vida cada vez mais sedentário, bem como valores sociais e culturais. As evidências de um componente genético na obesidade são múltiplas e incluem estudos realizados em gêmeos, estudos de adoção, agregação familiar, análise de segregação complexa, síndromes monogênicas e variantes gênicas que afetam os fenótipos obesos. A quantificação da contribuição genética exata para a predisposição à obesidade tem sido difícil. Foram feitos grandes progressos na elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes aos fenótipos de alteração do peso corporal, adiposidade e distribuição da gordura.

A equação do balanço energético

A regulação do balanço energético é um processo extremamente complexo, no qual estão envolvidas múltiplas vias homeostáticas e de comportamento que interagem, visando a manutenção de reservas de energia constantes. Hoje em dia, é evidente que o controle do peso corporal é obtido por meio de interações altamente integradas entre a seleção de nutrientes, influências organolépticas e respostas endócrinas à dieta, além de ser influenciado por fatores genéticos e ambientais. Sabe-se que o cérebro é essencial para a manutenção do balanço energético corporal total ao regular o aporte e o gasto de energia, de acordo com sinais aferentes e eferentes. Antigamente, a regulação do peso corporal era considerada um simples sistema de controle por retroalimentação, em que o hipotálamo modulava a ingestão de alimento para compensar as flutuações do peso corporal. O conjunto de evidências disponíveis favoreceu a transição do modelo "lipostato" clássico para um modelo multifatorial, incluindo fatores que têm sua origem em vários órgãos diferentes.

Do ponto de vista evolutivo, os animais alimentam-se para satisfazer suas necessidades calóricas e nutricionais imediatas de uma refeição para outra, mas também para propiciar o armazenamento de energia e de nutrientes, antecipando situações de maior demanda energética ou escassez sazonal de alimentos. Portanto o controle da ingestão de alimento envolve a integração de indícios ambientais externos com múltiplos sinais fisiológicos internos, bem como elementos sociais externos e influências hedônicas. Um fenótipo obeso, que em última análise expressa um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas, só pode ocorrer quando o aporte de energia exceder o gasto energético por um período de tempo prolongado. O desvio persistente do balanço energético leva indiscutivelmente a alterações nas reservas corporais de energia.

Aporte energético

A quantidade de alimento consumido representa um importante fator que contribui para o controle do peso corporal e, conseqüentemente, para o desenvolvimento da obesidade. O sistema de controle biocomportamental da ingestão de alimento inclui influências orossensoriais, GI, circulantes, nutricionais, metabólicas e centrais, que interagem para induzir sinais facilitadores ou inibitórios. As principais influências alimentares e nutricionais que afetam o sistema do apetite nos seres humanos estão resumidas no Quadro 3.4. Múltiplos sistemas, que variam desde influências cognitivas elaboradas até sinais puramente químicos, atuam em diferentes níveis para manter uma cascata funcional de eventos fisiológicos seqüenciais com a finalidade de regular a fome e a saciedade. Os padrões alimentares, incluindo a quantidade, o tipo e a composição dos alimentos consumidos, são governados por inúmeras influências de esferas antropológicas muito diversas.

Na última década, com a identificação da leptina, as pesquisas sobre o controle do apetite progrediram numa velocidade fenomenal (ver o outro livro da série, *Nutrition and Metabolism*, Cap. 3). Foi identificada uma complexa rede de sinais peptídicos sincrônicos, redundantes e de contrabalanço. Essas interações são principalmente mediadas no hipotálamo, onde o comportamento de alimentação é regulado por sinais orexigênicos e anorexigênicos, através de efeitos sobre a fome e a saciedade (Quadro 3.5). O modo pelo qual o organismo se empenha para defender as reservas de gordura diante das grandes variações diárias no aporte e no gasto de energia é um assunto de suma importância biomédica. Nesse aspecto, pode-se afirmar que nem todos os peptídios são "iguais", o que implica que as respostas adaptativas ao ganho e à perda de peso são críticas e evoluíram de maneira diferencial ao longo do tempo, com base em razões teleológicas. Assim, a eficiência dos peptídios e dos sistemas que têm como função defender o organismo contra a inanição é mais importante do que as vias anorexigênicas.

Os avanços na definição da contribuição do aporte energético na etiologia da obesidade têm sido seriamente dificultados pela omissão em relatar esse aporte, chegando, em média, a cerca de

Quadro 3.4 Principais influências que afetam o sistema do apetite nos seres humanos

Influência	Exemplos
Cognitiva	Repressão, emoções, experiências anteriores, associações condicionadas
Sociocultural	Crenças religiosas, educação, tradição, experiências aprendidas, nível econômico de aquisição
Gustatória	Sabor agradável, preferências aprendidas/inatas, saciedade com alimentos específicos, estímulos sensoriais associados a nutrientes, eventos da fase cefálica
Neuroendócrina	Peptídios orexigênicos e anorexigênicos, eixo êntero-insular, sinais adipostáticos, equilíbrio simpático/parassimpático
Gastrintestinal	Composição dos nutrientes, conteúdo de água, densidade energética, digestibilidade, pH, osmolaridade, liberação peptídica/hormonal/neural, tamanho do estômago, distensão mecânica, velocidade de esvaziamento, absorção
Metabólica	Divisão/fluxo dos nutrientes, interações nutriente-genótipo, metabolismo hepático
Comportamental	Idade, sexo, nível sócio-econômico, ocupação, padrões de refeições, nível de atividade física, fisiopatologia/estágio de desenvolvimento

Quadro 3.5 Hormônios, neurotransmissores e peptídios implicados no controle da ingestão de alimento

Orexigênicos	Anorexigênicos
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Amilina
Antagonista do receptor de interleucina 1	Bombesina
Beacon	Colecistocinina
Dinorfina	Enterostatina
Endocanabinóides	Fator de necrose tumoral alfa (TNFα)
Galanina	Fator neurotrópico ciliar (CNTF)
Glicocorticóides	Fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF)
Grelina	Glucagon
Hormônio de concentração da melanina (MCH)	Histamina
Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)	Hormônio de liberação da corticotropina (CRH)
Motilina	Hormônio de liberação da tireotropina (TRH)
Neuropeptídio Y (NPY)	Hormônio estimulante dos melanócitos alfa (α-MSH)
Noradrenalina (receptor α_2)	Insulina
Orexinas/hipocretinas	Interleucina 1, interleucina 2
Peptídios opióides (β-endorfina)	Leptina
Proteína relacionada a cutia (AGRP)	Neurotensina
	Norepinefrina (receptor β)
	Oxintomodulina
	Oxitocina
	Peptídio de liberação da gastrina (GRP)
	Peptídio de liberação da prolactina
	Peptídio hipofisário ativado pela adenilato-ciclase (PACAP)
	Peptídio relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)
	Peptídio semelhante ao glucagon 1 e 2 (GLP-1, GLP-2)
	Peptídio YY_{3-36}
	Serotonina
	Somatostatina
	Transcrição relacionada à cocaína e anfetamina (CART)
	Urocortina
	Xenina

30% do consumo de energia nos indivíduos obesos. Ainda não se estabeleceu se esse fenômeno é consciente ou subconsciente. Várias causas podem estar na base dessa omissão, incluindo desde mudanças nos hábitos alimentares após o indivíduo ser pressionado a relatar a ingestão de alimentos até uma subestimativa do tamanho das porções e o conhecimento inadequado do consumo de alimentos, além do simples esquecimento. Além disso, sabe-se que os macronutrientes individuais exercem diferentes efeitos sobre o comportamento alimentar em conseqüência de suas diferentes capacidades de produzir saciedade.

Com base em experimentos com alimentos manipulados e análises retrospectivas de registros dietéticos, a proteína foi sugerida como o macronutriente com maior capacidade de produzir saciedade, enquanto a gordura parece ter o efeito mais fraco, fornecendo uma explicação para a ingestão excessiva de alimento por indivíduos em resposta a alimentos ricos em gordura. Todavia, outros fatores, como a densidade energética, também precisam ser considerados, visto que, em condições de dietas isoenergeticamente densas, a hiperfagia por gorduras não ocorre. O papel desempenhado pelas preferências sensoriais por determinados grupos de alimentos em associação à obesidade também tem sido considerado; entretanto, a elevada variabilidade interpessoal observada pode mascarar qualquer diferença potencial entre indivíduos obesos e magros. Inicialmente, alguns estudos epidemiológicos sugeriram que os indivíduos que declararam ingerir maior número de refeições pequenas tiveram um peso relativo mais baixo do que aqueles que tiveram menor número de refeições, porém volumosas. Uma revisão da literatura não conseguiu encontrar qualquer associação significativa entre a freqüência da ingestão de alimento e o desenvolvimento da obesidade.

Gasto energético

O gasto energético total (GET) reflete a soma de três componentes importantes: a taxa de metabolismo basal (TMB), a termogênese e a atividade física (Fig. 3.3). A TMB representa 60-75% do gasto energético total no indivíduo sedentário. Representa energia necessária para manter as funções fisiológicas básicas, como respiração, circulação, homeostasia celular e regeneração dos tecidos. A TMB pode ser medida em condições altamente padronizadas, incluindo determinação nas primeiras horas da manhã, com o indivíduo em repouso completo, num ambiente termoneutro e após uma noite de jejum. Cerca de 80% da variância interpessoal na TMB podem ser explicados pela idade, massa sem gordura e sexo. Os mecanismos potenciais pela variância remanescente podem ser atribuídos a diferenças na atividade do sistema nervoso simpático e metabolismo do músculo esquelético. Embora isso deixe um certo espaço, que pode predispor os indivíduos com TMB relativamente baixa ao desenvolvimento de obesidade, os estudos de TMB demonstraram de modo conclusivo que os indivíduos obesos apresentam uma TMB aumentada em relação a indivíduos magros da mesma idade e sexo.

O compartimento termogênico compreende a produção de calor especificamente gerada pela manutenção da temperatura corporal (termogênese termorreguladora), a perda de calor obrigatória associada à absorção, transporte e metabolismo dos alimentos recém-ingeridos (termogênese induzida pela dieta, TID), bem como a produção de calor a fim de dissipar o excesso de energia dietética na forma de calor (termogênese adaptativa ou consumo em excesso). Nos seres humanos, em conseqüência do grande tamanho do corpo e da baixa relação subseqüente de área de superfície:volume, a termogênese termorreguladora habitualmente tem menor importância. Além disso, o uso de roupas e de aquecimento minimizou o estímulo termogênico proporcionado pelo estresse do frio. A TID, também denominada termogênese pós-prandial, é, em sua maior parte, obrigatória, mas também encerra uma denominada fração "facultativa", que não é obrigatória e que é estimulada pela atividade do sistema nervoso simpático.

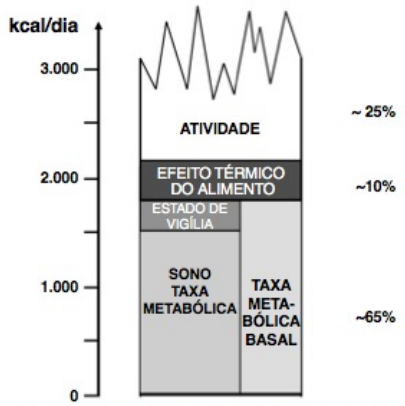


Fig. 3.3 Principais componentes do gasto energético diário nos seres humanos (exemplo para um homem de 70 kg).

Sugeriu-se a capacidade da termogênese facultativa como explicação para a propensão diferencial a ganhar peso durante períodos de alimentação excessiva. Em condições experimentais, cuidadosamente controladas e com técnicas rigorosas de determinação, foi descartado qualquer papel significativo desse compartimento energético na modulação do balanço energético durante a alimentação excessiva. Todavia, nos últimos anos, foram obtidas evidências de que o melhor indicador de diferenças interpessoais no ganho de gordura durante a alimentação excessiva é a denominada termogênese de atividade sem exercício (TASE). A TASE engloba, além do gasto calórico das atividades da vida diária, os custos energéticos de todas as atividades musculares não-volitivas, como tônus muscular, manutenção da postura e excitação nervosa. Curiosamente, relatou-se que as alterações da TASE são responsáveis por diferenças no armazenamento de gordura entre indivíduos, sugerindo que, quando indivíduos se alimentam de modo excessivo, a ativação da TASE dissipa o excesso de energia para preservar a magreza, podendo a incapacidade de ativar a TASE resultar em ganho ponderal. Como a termogênese é responsável apenas por uma fração do GET (cerca de 10%), o potencial de uma contribuição significativa nos seres humanos é relativamente pequeno, embora não desprezível.

O componente mais variável do gasto energético é representado pela atividade física, que pode responder por 20-50% do GET. Consiste na soma de todo o trabalho muscular grosseiro envolvido no deslocamento do corpo, incluindo todos os movimentos pequenos, bem como o trabalho físico. A relação GET/TMB fornece um índice da atividade de um indivíduo: o nível de atividade física (NAF). Nos seres humanos, a liberdade na execução de exercício físico e as atividades físicas diárias relacionadas ao estilo de vida são responsáveis por uma variabilidade interpessoal ainda maior nessa fração de energia. O trabalho físico pode ser dividido em atividades independentes e dependentes do peso. Por conseguinte, o custo energético dos exercícios de sustentação de peso está altamente correlacionado com a massa corporal e, portanto, é muito maior nos obesos. Além disso, a atividade pode ser ainda dividida em atividade essencialmente obrigatória e espontânea. Em nossa sociedade moderna, a mecanização substituiu a maior parte do trabalho manual. Portanto a atividade física durante o lazer está assumindo um papel dominante na determinação do gasto energético. Nesse aspecto, a tendência secular geral a estilos de vida menos ativos nos países afluentes parece constituir o principal fator que contribui para a epidemia da obesidade.

Fatores genéticos

Apesar de notáveis avanços na pesquisa dos genes responsáveis pela obesidade humana, ainda não foi obtida uma explicação genética para a obesidade ou a suscetibilidade à obesidade na grande maioria dos pacientes. Em alguns casos raros de obesidade grave, de início na infância, foram identificados defeitos de um único gene. Outras evidências de um componente genético para obesidade foram obtidas de estudos de gêmeos, estudos de adoção, agregação familiar, análise de segregação complexa, síndromes monogênicas e variantes gênicas que afetam os fenótipos obesos. A quantificação da contribuição genética exata para a predisposição à obesidade tem sido difícil. Foram feitos grandes progressos na elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes aos fenótipos de alteração do peso corporal, adiposidade e distribuição da gordura através da criação de modelos de animais transgênicos. Parece difícil conciliar qualquer papel de suma importância para fatores genéticos na regulação do peso corporal com o intenso desabrochar da obesidade humana nessa última década. As evidências disponíveis sustentam o fato de que a obesidade é uma doença oligênica, cuja expressão pode ser modulada por numerosos genes modificadores poligênicos, que interagem entre si e com fatores ambientais, como escolha dos alimentos, atividade física e tabagismo (Fig. 3.4).

Epidemiologia genética

Os estudos de epidemiologia genética mostram-se úteis na abordagem de questões específicas relativas à expansão da agregação familiar na obesidade, contribuição relativa de fatores não-genéticos *versus* genéticos, transmissão paterna *versus* materna, contribuição de fatores genéticos e ambientais compartilhados na co-variação entre fenótipos etc. Gêmeos monozigóticos (MZ) compartilham 100% de seus genes, enquanto os gêmeos dizigóticos (DZ) apenas compartilham, em média, 50% de seus genes. Assim, os estudos realizados com gêmeos permitem a separação do componente genético da variância. Entretanto, os gêmeos também podem compartilhar influências ambientais comuns, mascarando, dessa maneira, o verdadeiro componente genético. As estimativas de hereditariedade para o IMC derivadas de estudos em gêmeos tipicamente situam-se entre 50 e 80%. As correlações de gêmeos MZ criados separados fornecem uma estimativa direta do efeito genético, visto que os membros do mesmo par não foram colocados em ambientes semelhantes, as características comportamentais foram diferentes e os fatores intra-uterinos não afetaram a variação a longo prazo no IMC. Nessas circunstâncias, a hereditariedade do IMC estaria situada na faixa de 40-70%.

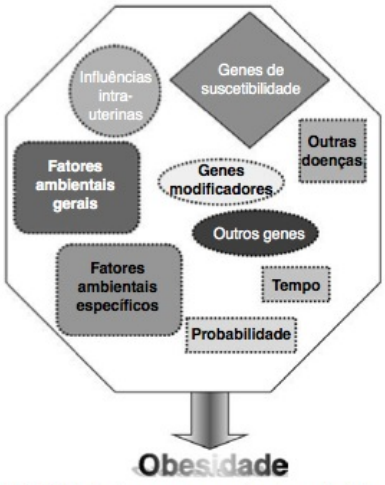


Fig. 3.4 A obesidade representa uma complexa doença oligogênica.

Os estudos de adoção representam um instrumento útil para quantificar a contribuição dos efeitos ambientais comuns ao expor pais adotivos e seus filhos (e irmãos adotados) às mesmas fontes ambientais de variação, enquanto os adotados e os pais biológicos compartilham apenas fontes genéticas de variância. Entretanto, é preciso levar em conta que a introdução seletiva e tardia no lar adotivo pode resultar em estimativas ambientais comuns inflacionadas (traduzindo-se por estimativas de hereditariedade reduzidas) se a colocação do indivíduo adotado baseia-se, em parte, numa semelhança genética entre os pais biológicos e os pais adotivos. As estimativas de hereditariedade para o IMC tendem a agrupar-se em torno de 30%, sendo toda a variância remanescente atribuível a fatores ambientais individuais não compartilhados.

Foi efetuada uma comparação da semelhança em pares de cônjuges, pais, crianças, irmãos e irmãs, incluindo algumas vezes gêmeos MZ e DZ, quanto ao peso corporal, IMC e medidas selecionadas da prega cutânea em estudos de família. Como era de se esperar, a maior correlação familiar aparece entre gêmeos MZ (0,73), enquanto a correlação média é menor entre os cônjuges (0,13). Numa posição intermediária encontram-se as correlações de pais-filhos, irmãos e gêmeos DZ, com 0,22, 0,28 e 0,27, respectivamente. No Quebec Family Study, baseado em 1.698 membros e 409 famílias, incluindo nove tipos de parentescos por descendência ou adoção, foi observada uma variância transmissível total através das gerações para o IMC de cerca de 35%, porém com efeito genético de apenas 5%. Pode-se concluir que a hereditariedade dos fenótipos de obesidade é maior nos estudos de gêmeos, intermediária nos dados familiares nucleares e mais baixa quando obtida de dados de adoção. Quando vários tipos diferentes de parentescos são utilizados em conjunto no mesmo projeto, as estimativas de hereditariedade situam-se tipicamente em torno de 25-40% da variância dos fenótipos ajustada para a idade e o sexo. Além disso, tendem sempre a ser ligeiramente maiores para os fenótipos de distribuição da gordura do que para a gordura corporal total, atingindo um valor de cerca de 50% para a gordura visceral abdominal.

Na análise de segregação, pressupõe-se que o fenótipo seja influenciado por contribuições independentes e aditivas do principal efeito gênico, por uma base multifatorial devido aos poligenes e por um componente ambiental peculiar (residual). Uma visão geral dos estudos de análise de segregação para os fenótipos de obesidade forneceu evidências de segregação de um *locus* recessivo com freqüência de cerca de 0,2%, representando 35-45% da variância, com componente multifatorial responsável por 40-45% da variância. Em seu conjunto, os vários estudos diferentes de segregação indicam com notável consistência que a gordura corporal e a gordura visceral abdominal são influenciadas pela segregação de um *locus* recessivo, explicando até cerca de 65% da variância, além de um componente multifatorial, respondendo por 20-40% da variância residual. Essas observações fornecem evidências sobre a existência de um subgrupo de famílias obesas, em que alguns genes parecem ser mais importantes do que outros na etiologia genética da obesidade.

Outro tópico de grande interesse é a co-variação genética entre a obesidade e co-morbidades. Os estudos genéticos multivariados procuram estabelecer se as associações entre o sobrepeso e suas co-morbidades associadas compartilham ou não — e até que ponto — etiologias genéticas e/ou ambientais comuns. Nesse aspecto, o Quebec Family Study examinou a hipótese de uma base genética compartilhada entre as medidas de gordura corporal e outras características da síndrome metabólica, mostrando que a adiposidade e as concentrações de glicose e de insulina são influenciadas por fatores genéticos e ambientais específicos. Além disso, constatou-se que os fatores genéticos e ambientais compartilhados contribuem para explicar a variância comum, na faixa de 5 a 25%, entre indicadores da gordura corporal e da insulina nos indivíduos. Os resultados obtidos mostraram que existe uma base genética compartilhada entre os dois caracteres, com uma estimativa de hereditariedade bivariada de cerca de 10%. Outros estudos investigaram a semelhança familiar de caracteres cruzados entre medidas da gordura corporal e elementos cardiovasculares (pressão arterial, colesterol, triglicerídios, relação circunferência cintura-quadril etc.).

Em resumo, os estudos genéticos multivariados sustentam fortemente a presença de agregação familiar no agrupamento da obesidade e a maioria de suas co-morbidades, enquanto os estudos de família mostram uma base familiar comum para a co-variação entre a insulina e a gordura corporal, a distribuição da adiposidade, a pressão arterial, a lipidemia e as frações de lipoproteína de alta densidade (HDL), bem como do tamanho das partículas de HDL. Todavia, a variância genética compartilhada entre os fenótipos de gordura corporal e as concentrações circulantes de colesterol e lipoproteínas pode ser menor que aquela para outras manifestações da síndrome metabólica.

Epidemiologia molecular

A identificação de genes e mutações predispondo a obesidade baseou-se, em grande parte, em estudos de ligação e de associação com genes candidatos. Ambas as estratégias baseiam-se no princípio da co-herança de marcadores de DNA adjacentes. Os estudos de ligação analisam a co-segregação entre um *locus* marcador e um caráter dentro das famílias, enquanto os estudos de associação investigam na população a co-ocorrência de um alelo em um *locus* marcador e um caráter em indivíduos sem parentesco. Os genes candidatos podem ser selecionados com base em várias abordagens:

- influência observada do caráter em modelos animais — genes candidatos por mutação;
- locais cromossômicos conhecidos fisiológica ou metabolicamente relevantes para o fenótipo da obesidade — genes candidatos funcionais;
- posição numa região do genoma — genes candidatos por posição, próximo a uma síndrome de obesidade mendeliana, dentro de um *locus* de caráter quantitativo (LCQ) homólogo a um *locus* ligado à obesidade em modelos de animais ou identificados por análise do genoma humano.

Modelos de camundongo de mutação de um único gene

Até o momento, constatou-se que um pequeno número de genes isolados com mutações espontâneas era responsável por modelos murinos de obesidade. Essas mutações estão relacionadas no Quadro 3.6. Os estudos de ligação e associação em seres humanos dos genes clonados a partir dos modelos murinos de obesidade

Quadro 3.6 Mutações de um único gene em modelos murinos de obesidade e suas regiões cromossômicas correspondentes no genoma humano

			Cromossoma	
Mutação	Produto gênico	Efeito genético	Camundongo	Humano
Obeso (*ob*)	Leptina	Recessivo	6 (10.5)	7q31.1
Diabetes (*db*)	Receptor de leptina	Recessivo	4 (46.7)	1p31
Amarelo-cutia (*A^y*)	Peptídio de sinalização da cutia	Dominante	2 (89.0)	20q11.2
Gordura (*fat*)	Carboxipeptidase E	Recessivo	8 (32.6)	4q32
Tubby (*tub*)	Proteína de sinalização da insulina	Recessivo	7 (51.5)	11p15.5
Mahogany (*mg*)	Atractina	Recessivo	2 (73.9)	20p13

forneceram, em sua maioria, resultados negativos, com apenas um pequeno número de casos de obesidade humana relacionada às mutações específicas citadas. Todavia, esses genes candidatos mostraram-se de grande utilidade na aquisição de um maior conhecimento sobre a base molecular do controle do peso corporal nos seres humanos. Isso é extraordinariamente evidente no caso da leptina e como ela contribuiu para a elucidação de novas vias na regulação do consumo de alimentos e balanço energético.

Genes candidatos funcionais

A mais recente atualização do mapa gênico da obesidade humana, incluindo os resultados publicados em outubro de 2002, bem como websites relacionados (http://obesitygene.pbrc.edu; http://www.obesity.chair.ullaval.ca/genemap.html), mostra o número de genes e variações de seqüências de DNA reconhecidamente associados e/ou ligados a fenótipos relacionados com a obesidade, juntamente com a localização cromossômica exata do gene. Desde outubro de 2002, 222 estudos relataram associações positivas com 71 genes candidatos. Foram encontrados *loci* supostos em todos os cromossomas, exceto o cromossoma Y. Mais de 300 genes, marcadores e regiões cromossômicas foram associados e/ou ligados aos fenótipos da obesidade humana, como aumento do IMC ou adiposidade. Fato interessante, os achados positivos do grande número de genes identificados nem sempre foram reproduzidos em populações independentes. Potencialmente, os genes candidatos podem ser definidos com base num impacto sobre a massa corporal, a adiposidade, a distribuição da gordura, o consumo de alimentos, os sinais de saciedade, o gasto energético, a termogênese induzida pela dieta, a atividade física, a divisão dos nutrientes e as co-morbidades, entre outros.

Numa recente revisão das evidências sobre a presença de uma associação entre marcadores de genes candidatos com o IMC, a gordura corporal e outros fenótipos relacionados à obesidade, foram identificados 51 genes. Entre eles, constatou-se que apenas os genes *ADRB2, GNB3, LDLR, LEP, LEPR, PPARG, TNFA, UCP2* e *UCP3* estão associados a fenótipos relacionados com a obesidade em pelos menos cinco estudos diferentes.

Genes candidatos de posição

Os genes candidatos de posição da obesidade incluem aqueles cuja posição no genoma humano está mapeada numa região cromossômica contendo genes ou *loci* passíveis de influenciar a obesidade. Sem dúvida alguma, as síndromes mendelianas de obesidade fornecem um bom exemplo de genes candidatos de posição. Embora se tenha observado que o sobrepeso e a obesidade ocorrem em famílias, a maioria dos casos não segrega em famílias de acordo com um padrão bem definido de herança mendeliana. Entretanto, alguns transtornos mendelianos raros com obesidade como manifestação clínica foram descritos e estão resumidos no Quadro 3.7. A síndrome de Prader-Willi é a mais comum das doenças relacionadas, com prevalência estimada de 1:25.000.

Os transtornos relacionados compartilham, em sua maioria, algumas outras características clínicas além da obesidade, como retardo mental, atraso do crescimento e da maturação, hipogonadismo, bem como características dismórficas que afetam o rosto e os membros, dificultando a sua diferenciação e resultando, algumas vezes, em classificações incorretas. Nesse aspecto, as síndromes de Laurence-Moon e de Bardet-Biedl têm sido consideradas, há muito tempo, como uma única entidade (síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl), devido à presença de retardo mental, hipogenitalismo e retinopatia pigmentar em ambas as síndromes. Todavia, a síndrome de Laurence-Moon não pode ser considerada uma síndrome de obesidade, porque a obesidade não é observada em todos os casos, enquanto constitui uma manifestação característica da síndrome de Bardet-Biedl. De forma semelhante, a síndrome de Carpenter assemelha-se à síndrome de Summit, porém a obesidade só se desenvolve em pacientes de idade mais avançada.

O defeito genético ou molecular específico permanece desconhecido na maioria das síndromes relacionadas. Apenas cerca de um terço foi mapeado, incluindo principalmente as síndromes autossômicas dominantes e ligadas ao X.

Além disso, os genes candidatos de posição da obesidade podem ser identificados a partir de análises genômicas com um conjunto de marcadores genéticos uniformemente espaçados, cobrindo todo o genoma. O Boxe 3.1 fornece uma relação das nove análises de genoma relevantes da obesidade, efetuadas e relatadas até o momento, enquanto o Quadro 3.8 mostra as regiões genômicas com *loci* de caráter quantitativo (LCQ) da obesidade identificados em pelo menos dois estudos. Os LCQ representam regiões do genoma contendo marcadores que demonstraram exibir evidências significativas de ligação com os fenótipos da obesidade. Embora os grupos étnicos, as estratégias de amostragem, a densidade dos marcadores, os fenótipos selecionados e as estratégias analíticas possam variar entre os diferentes estudos, as informações obtidas sugerem que existem mais provavelmente alguns genes comuns e variantes de seqüências envolvidos na predisposição genética à obesidade entre uma ampla variedade de populações ou grupos étnicos. Além disso, parece que a predisposição à obesidade também pode ser influenciada por outros genes e alelos, cujas prevalências e dimensões do efeito variam de uma população para outra.

Os estudos de epidemiologia genética e molecular efetuados na última década ampliaram de modo considerável os conhecimentos sobre os fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento da obesidade e envolvidos no estabelecimento de diferenças interpessoais, não apenas no peso corporal ou na adiposidade, mas também na suscetibilidade à resposta a transtornos do balanço energético, bem como no desenvolvimento de várias co-morbidades associadas à obesidade. Existem estudos de ligação e de associação em andamento em várias populações, com a finalidade de identificar esses genes, junta-

Quadro 3.7 Doenças com herança mendeliana em seres humanos nas quais a obesidade é uma manifestação clínica

Herança	Doença	Mapeamento
Autossômica dominante	Acondroplasia	4p16.3
	Adipose dolorosa (doença de Dercum)	ND
	Osteodistrofia hereditária de Albright	
	AHO	20q13.2
	AHO2	15q
	Distrofia corneana polimórfica posterior	20q11
	Síndrome de Morgani-Stewart-Morel	ND
	Síndrome de Momo	ND
	Síndrome de Prader-Willi	15q11.2-12
	Síndrome de Angelman	15q11-q13
	Síndrome ulnar-mamária de Schnizel	12q23-24.1
	Lipodistrofia parcial familiar	1q21-q22
	Síndromes de resistência à insulina	19p13.3
	Síndrome de resistência ao hormônio tireóideo	3p24.3
	Síndrome dos ovários policísticos	ND
Autossômica recessiva	Síndrome de Alström	2p13-p12
	Síndrome de Bardet-Biedl	
	BBS1	11q13
	BBS2	16q21
	BBS3	3p13-p12
	BBS4	15q22.3-23
	BBS5	2q31
	BBS6	20p12
	Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip	9q34
	Síndrome de Biemond	ND
	Síndrome de Cohen	8q22-23
	Síndrome de glicoproteína com deficiência de carboidratos t IA	16p13
	Síndrome de Fanconi-Bickel	3q26.1-26.3
	Doença de Cushing	ND
	Macrossomia adiposa congênita	ND
	Síndrome de Pickwickian	ND
	Síndrome de Urban-Rogers-Meyer	ND
	Síndrome de baixa estatura-obesidade	ND
	Síndrome de Summit	ND
Ligada ao X	Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehman	Xq26.3
	Coroideremia com surdez e obesidade	Xq21.1-q21
	Síndrome de Mehmo	Xp22.13-p21
	Síndrome de retardo mental de Chudley	ND
	Síndrome de Wilson-Turner	Xq21.1-22
	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	
	SGBS1	Xq26
	SGBS2	Xp22

ND, não-disponível.

mente com a análise de vários subfenótipos da obesidade, e a exploração das interações entre gene-gene/gene-nutriente/gene-ambiente. Além disso, novos instrumentos tecnológicos auxiliares, exemplificados pela aplicação de microarranjos, irão contribuir para ampliar nossos conhecimentos nesse complexo campo de estudo.

Quadro 3.8 Regiões genômicas com *loci* de caráter quantitativo (LCQ) da obesidade identificadas em pelo menos dois dos estudos

Gene	Evidências em
1p11-31	PFS, QFS
2p21	PLFS, SAFHS
7q31	OOAP, QFS
8q11-23	HERITAGE, SAFHS
9q22-34	HERITAGE, QFS
10p12-15	HERITAGE, OOAP, PLFS
14q11-31	HERITAGE, OOAP
17q11-21	QFS, SAFHS
18q12-21	PFS, FFS, QFS
20q11-13	PFS, UPFS

Boxe 3.1 Estudos que efetuaram análise de genoma da obesidade

- Pima Family Study (PFS)
- Quebec Family Study (QFS)
- San Antonio Family Heart Study (SAFHS)
- Paris-Lille French Study (PLFS)
- University of Pennsylvania Family Study (UPFS)
- Finnish Family Study (FFS)
- TOPS (Take Off Pounds Sensibly) Family Study
- HERITAGE Family Study
- Old Order Amish Population (OOAP)

Transtornos endócrinos

Enquanto os fatores genéticos causam obesidade principalmente através de mecanismos endócrinos, as alterações endocrinológicas que ocorrem em pacientes obesos devem-se, em sua maior parte, à própria obesidade. As causas endócrinas primárias de obesidade incluem lesões estruturais do hipotálamo por tumores (craniofaringioma, macroadenoma hipofisário com extensão supra-selar), bem como outras lesões expansivas produzidas por traumatismo, infiltração, inflamação ou lesão iatrogênica através de cirurgia ou radioterapia. O pan-hipopituitarismo, a deficiência de hormônio do crescimento (GH) e o hipogonadismo são outros fatores que contribuem para a obesidade endócrina primária. Entre as síndromes monogenéticas de obesidade recém-descritas, com disfunção hipotalâmica, devem-se mencionar as mutações na leptina, no receptor de leptina, na pró-opiomelanocortina, na convertase 1 pró-hormônio e no receptor de melanocortina-4 (MC4R). Trata-se de síndromes extremamente raras na prática clínica diária, à exceção da mutação MC4R, que aparece em cerca de 4% dos pacientes com obesidade mórbida.

Endocrinopatias

Contrariamente à crença comum, os transtornos endócrinos primários não são a causa subjacente na maioria dos casos de obesidade nos seres humanos. Entretanto, várias endocrinopatias conhecidas, associadas causalmente à obesidade em suas manifestações clínicas, devem ser consideradas. O processo diagnóstico deve explorar a presença potencial de doenças córtico-supra-renais, tireóideas, ovarianas e pancreáticas. A hipercortisolemia característica da síndrome de Cushing (devido à doença primária das supra-renais, aumento da estimulação hipofisária ou secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)) é acompanhada de aumento dos depósitos viscerais de tecido adiposo, bem como de todas as manifestações da síndrome metabólica. O hipotireoidismo pode levar a um ganho ponderal em cerca de 60% dos pacientes. Como as prevalências do hipotireoidismo e da obesidade são de cerca de 4 e 15%, respectivamente, é possível que ambas as afecções coexistam em alguns pacientes.

O mecanismo exato que liga a síndrome dos ovários policísticos (SOPC) à obesidade não está totalmente elucidado. O hiperandrogenismo com anovulação crônica nem sempre se acompanha de aumento do peso corporal, enquanto a resistência à insulina é universal e não depende do efeito da obesidade. Os tumores secretores de insulina pancreáticos são extremamente raros (com incidência aproximada de 1:1.000.000), e o hiperinsulinismo espontâneo provoca hipoglicemia recidivante, resultando em hiperfagia e conseqüente ganho ponderal.

Alterações endócrinas como conseqüência da obesidade

Foi constatado que o tecido adiposo libera diversos hormônios, citocinas e fatores, coletivamente denominados adipocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα), a interleucina 6 (IL-6), a leptina, a resistina, a adiponectina etc., com efeitos reconhecidos sobre a secreção e/ou ação da insulina. O sobrepeso e a obesidade caracterizam-se por hiperinsulinemia e aumento da resposta da insulina a uma carga de glicose oral. A extração hepática da insulina está diminuída, particularmente na obesidade central, contribuindo ainda mais para a resistência à insulina e levando, por fim, ao desenvolvimento do diabetes melito tipo 2. Os indivíduos obesos apresentam concentrações plasmáticas elevadas de ácidos graxos, que comprometem a captação e a oxidação da glicose no músculo esquelético, estimuladas pela insulina, bem como supressão da liberação hepática de glicose mediada pela insulina. Os transtornos importantes dos principais eixos endocrinológicos associados à obesidade estão resumidos no Quadro 3.9, enquanto a Fig. 3.5 ilustra as conseqüências endócrinas do aumento da adiposidade.

A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise (EHH) na obesidade caracteriza-se por uma dinâmica secretora alterada do ACTH e hiper-responsividade induzidas centralmente, juntamente com elevação periférica da produção de cortisol e resposta local nos adipócitos. A associação da atividade aumentada do EHH com a obesidade central baseia-se no efeito da cortisolemia elevada sobre o tecido adiposo visceral, que possui uma alta densidade de receptores de glicocorticóides. A ligação aumentada dos receptores e os baixos níveis circulantes de globulinas

Quadro 3.9 Transtornos nos principais eixos hormonais na obesidade

Eixo/circunstância	Achados
Hipotálamo–hipófise–supra-renal	Concentrações plasmáticas e urinárias normais de cortisol Níveis normais de ACTH/cortisol de 24 h Aumento na produção e degradação do cortisol Diminuição das alterações diurnas do cortisol e redução dos picos pela manhã Aumento da freqüência dos pulsos de ACTH + diminuição da amplitude dos pulsos Comprometimento da supressão do cortisol após estimulação com dexametasona Aumento da secreção de ACTH induzida por estresse Produção supra-renal elevada de androgênios
Hormônio do crescimento–fator de crescimento semelhante à insulina 1	Diminuição das concentrações de GH, redução da secreção hipofisária Liberação aumentada de GHBP Diminuição da IGFBP-1 e IGFBP-3 Resposta atenuada a estímulos
Hipotálamo–hipófise–gônadas	
Nos homens	Diminuição da testosterona total e livre Redução dos esteróides C19 Produção elevada de estrogênios Alteração potencial da atividade da aromatase Secreção diminuída de LH Redução dos níveis de SHBG
Nas mulheres	Aumento da fração de testosterona livre Produção aumentada de estrogênios Secreção normal de gonadotropinas Redução da síntese e dos níveis de SHBG Produção aumentada de androgênios ligados e não-ligados à SHBG
Com SOPC	Secreção aumentada de androgênios supra-renais Aumento da liberação ovariana de testosterona Relação estrona/estradiol elevada Aumento da aromatização da androstenediona Níveis elevados de esteróides livres Redução da SHBG Diminuição da IGFBP-1 Resistência à insulina, síndrome metabólica

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; GH, hormônio do crescimento; GHBP, proteína de ligação do hormônio do crescimento; IGFBP, proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina; LH, hormônio luteinizante; SHBG, globulina de ligação dos hormônios sexuais; SOPC, síndrome dos ovários policísticos.

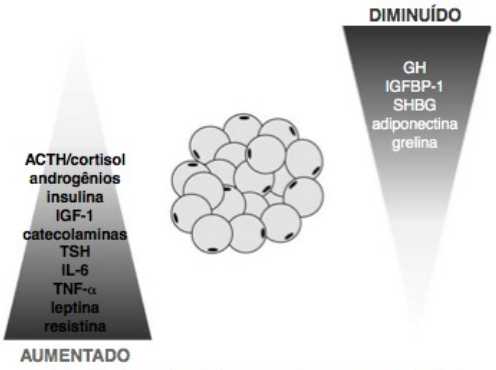


Fig. 3.5 Principais alterações endócrinas associadas a aumento da adiposidade.

de ligação podem levar a uma depuração acelerada do cortisol. A expressão aumentada da 11-β-hidroxiesteróide desidrogenase nos adipócitos viscerais pode contribuir ainda mais para a produção local exagerada de cortisol, com conseqüente desenvolvimento de obesidade central.

Nas mulheres, o aumento da gordura corporal está associado a hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, levando freqüentemente à infertilidade. Os níveis circulantes de testosterona e de androstenediona estão habitualmente aumentados em mulheres obesas, enquanto as concentrações de globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) estão diminuídas, com relação plasmática estrona-estradiol elevada. A baixa atividade da SHBG facilita uma taxa acelerada de depuração da testosterona, resultando numa proporção elevada de testosterona não ligada disponível para extração hepática e depuração. Nos homens obesos, observou-se uma diminuição dos níveis circulantes de testosterona total e livre, bem como da SHBG.

O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT) exerce um papel relevante na homeostasia da energia, conforme evidenciado pelas alterações adaptativas que ocorrem durante a alimentação excessiva e os períodos de jejum. Apesar da observação de concentrações normais de hormônios tireóideos livres nos adultos obesos, outros estudos sugeriram uma supra-regulação central baseada no aumento do TSH e em respostas diminuídas da prolactina ao TRH. Enquanto a alimentação excessiva aumenta as concentrações totais dos hormônios tireóideos e diminui os níveis de T3 reversa, foi constatado que o jejum é acompanhado de baixas concentrações de T3 e T4 livres nos indivíduos obesos. As alterações no eixo hipófise-tireóide envolvem a ação da leptina no núcleo arqueado sobre os neurônios que expressam o neuropeptídio Y (NPY) e a pró-opiomelanocortina (POMC).

As alterações observadas no eixo do hormônio do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina (GH/IGF) em indivíduos obesos incluem inibição da secreção induzida por nutrientes e neuroendócrina, bem como aumento da ligação e depuração, resultando em concentrações diminuídas de GH. A hipossecreção de GH depende mais de uma redução na amplitude dos pulsos do que de uma redução na freqüência dos pulsos. As concentrações elevadas da proteína de ligação do GH contribuem ainda mais para os baixos níveis de GH observados na obesidade. O aumento dos ácidos graxos livres circulantes que ocorre em indivíduos obesos exerce um efeito de intra-regulação sobre a secreção hipofisária de GH, enquanto ocorre uma perda da regulação do sensor de glicose hipotalâmico na obesidade, com efeito inibitório atenuado da glicose sobre a secreção de GH.

Em conseqüência do efeito supressor da insulina sobre a secreção de GH, a hiperinsulinemia característica da obesidade contribui ainda mais para a diminuição de sua secreção. Os níveis elevados de IGF-1, em decorrência do aumento da massa adiposa, contribuem para a hipossecreção de GH através de retroalimentação negativa sobre as células hipofisárias. Recentemente, a diminuição da concentração de grelina observada na obesidade também foi sugerida como mecanismo potencial de redução da secreção de GH.

Fatores ambientais

As tendências recentes indicam que as causas primárias da obesidade residem em alterações ambientais ou comportamentais, visto que as crescentes taxas de obesidade estão ocorrendo num *pool* de genes relativamente constante e, portanto, contra uma base metabólica constante. Em seu primoroso estudo, Prentice e Jebb (1995) claramente demonstraram que, nos últimos 20 anos, o aporte de energia e gordura médio registrado na Grã-Bretanha declinou consideravelmente, de modo que, em termos de população, houve uma queda no aporte energético, enquanto a taxa de obesidade exibiu um aumento contínuo.

O paradoxo da incidência crescente de obesidade diante de uma redução no consumo de alimentos só pode ser explicado se os níveis de gasto energético diminuíram mais rapidamente do que o aporte de energia, levando, assim, a um superconsumo de energia em relação a uma acentuada redução de suas necessidades. A implicação é que os níveis de atividade física e, portanto, as necessidades de energia declinaram ainda mais rapidamente do que o aporte energético. Além disso, o desenvolvimento e o uso de novas formas de tecnologia que afetam todos os aspectos da vida, desde a casa até o transporte, bem como as roupas, comunicações e uma variedade cada vez maior de fatores produziram uma sociedade pós-industrial em que o menor gasto de energia, através de uma melhor proteção e automatização, determina um menor consumo de energia nas atividades humanas.

Nas últimas décadas, o tempo de lazer de muitas pessoas é ocupado com a TV e outros passatempos inativos. As medidas de inatividade física, como andar de carro e assistir à TV, alastraram-se vertiginosamente. O rápido aumento da incidência de obesidade infantil é um reflexo de uma explosão de formas inativas de lazer para as crianças, como computadores e videogames. Hoje em dia, as evidências sugerem que os modernos estilos de vida inativos constituem importantes determinantes na etiologia da obesidade, representando, possivelmente, o fator dominante.

Como a obesidade está intricadamente ligada ao estilo de vida do indivíduo, vários órgãos do setor público estão desempenhando um papel potencialmente significativo na reestruturação de uma situação que pode ser denominada ambiente "obesogênico" (Fig. 3.6), em que o sedentarismo e os alimentos baratos e ricos em gordura sobrepujam as formas ativas de lazer e as escolhas de alimentos sadios. Todavia, os esforços envidados, para terem sucesso, devem focalizar não apenas o indivíduo, mas também o grupo e as influências institucionais e comunitárias, bem como a política pública. Uma abordagem multidimensional está ciente de que as mudanças em nível individual só podem ocorrer num ambiente propício com escolhas de alimentos saudáveis e acessíveis, oportunidades para a realização de atividade física regular e acesso a tratamento médico adequado. É importante considerar o fato de que o ambiente abrange não apenas o ambiente físico, como o planejamento das cidades, mas também o ambiente da organização econômica e social e os valores culturais. Nesse sentido, a saúde pública seria beneficiada se o enfoque estreitamente mecânico do aporte de energia e da atividade física fosse superado, e o contexto econômico, social e cultural passasse a ser examinado de uma maneira mais ampla.

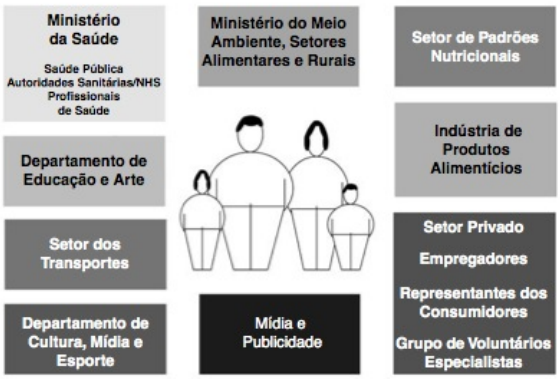


Fig. 3.6 Influências multifacetadas e instituições no Reino Unido que atuam na família e no indivíduo, com impacto potencial de reverter o atual ambiente obesogênico.

A medicina clínica e os departamentos de saúde pública precisam enfrentar o problema da prevenção da obesidade com novas parcerias, incluindo supermercados e indústria de produtos alimentícios, assistência de saúde pública e privada, empresários, meios de transporte, planejamento urbano e setor imobiliário. Todos eles deverão desempenhar um importante papel na elaboração e apoio de programas sociais e ambientais passíveis de ajudar a população em geral e as crianças, em particular, a melhorar a sua dieta e desenvolver mais atividade física.

Influências psicossociais

A obesidade é um fenômeno biossocial multidimensional dinâmico, que possui uma complexa interação sinérgica com a fisiopatologia e o mundo social. Por esse motivo, o sobrepeso precisa ser estudado dentro das circunstâncias culturais históricas pertinentes. As principais características sociais do indivíduo que reconhecidamente estão associadas à regulação do peso corporal incluem sexo, idade, raça, escolaridade, tipo de ocupação, emprego, renda, estado civil, tamanho da família, filiação, número de moradores na casa e região geográfica. Além disso, é preciso considerar os fatores psicológicos, focalizando a associação entre o excesso de nutrição e processos comportamentais e cognitivos, bem como emocionais, que podem estar sob influência genética ou ambiental. São necessários estudos comparativos em larga escala, utilizando medidas objetivas de transtornos da personalidade ou psiquiátricos, para proporcionar uma base científica para a relação entre os transtornos emocionais e a obesidade. Em geral, os estudos de comunidade não conseguiram estabelecer maior prevalência de transtornos psiquiátricos entre pacientes obesos, em comparação com indivíduos de peso normal. Entretanto, alguns transtornos — em particular a depressão e a ansiedade — parecem exibir maior incidência entre um subgrupo de adultos obesos que também apresentam bulimia.

O modelo psicossomático de obesidade propõe que certas características ou tipos de personalidade, acompanhados de níveis de transtorno emocional maiores do que o normal e baixa auto-estima, estão associados ao desenvolvimento da obesidade. Embora isso possa ser o caso entre subgrupos específicos de indivíduos, como pacientes gravemente obesos e obesos que praticam orgia alimentar, não foi estabelecida nenhuma evidência bem definida de associação de qualquer tipo específico de personalidade a um maior risco de obesidade. Todavia, a personalidade e os transtornos emocionais podem desempenhar um importante papel na resposta ao tratamento, particularmente na não-adesão do indivíduo às prescrições dietéticas. O papel da restrição dietética na compreensão da obesidade sugere que, nos indivíduos suscetíveis, pode precipitar transtornos alimentares, enquanto, em outros indivíduos, pode representar uma estratégia efetiva para a regulação do peso corporal. O modelo psicobiológico sugere que os indivíduos obesos são particularmente responsivos a influências alimentares externas ou apresentam uma redução da responsividade a sinais de saciedade internamente gerados.

Estudos de comunidade identificaram uma prevalência do transtorno de orgia alimentar de até 2,5% na população geral, atingindo taxas de cerca de 20-30% entre pacientes obesos. A ingestão de alimento de fundo emocional, resultante de hiperatividade, é causada por desinibição do sistema de restrição e representa uma forma menos grave de orgia alimentar. A adicção alimentar, particularmente o desejo compulsivo por itens ou macronutrientes específicos, como chocolate ou carboidratos, sugere que o alto controle pode estar comprometido, devido a impulsos de ingestão de base biológica. O controle volitivo do consumo de alimentos pode ser difícil para alguns indivíduos, visto que a fome constitui um poderoso impulso que leva à procura do alimento e a seu consumo. Entretanto, são necessárias evidências experimentais específicas para sustentar a teoria da adicção, a fim de excluir efeitos condicionados. Além disso, o consumo de alimento implica uma experiência de gratificação, que também precisa ser levada em consideração. Os especialistas em comportamento cognitivo reconheceram o efeito benéfico de melhorar a insatisfação dos indivíduos obesos quanto à sua imagem corporal, a fim de reduzir o sofrimento e melhorar o tratamento.

Causas diversas

Várias causas diferentes de natureza fisiológica, sociológica, comportamental, farmacológica ou patológica, abrangendo um amplo espectro de condições humanas, podem ter impacto sobre os complexos mecanismos envolvidos na homeostasia da energia. Há suspeitas de que os vírus estejam envolvidos na obesidade nos seres humanos. Entretanto, ainda não foi estabelecido se isso representa um importante mecanismo na indução da obesidade.

Em circunstâncias normais, nos países desenvolvidos, o ganho ponderal médio de mulheres grávidas bem nutridas, sadias e com peso normal, com gestação não complicada, varia de 11 a 16 kg, em que cerca de 25% são atribuíveis à deposição de gordura no tecido adiposo materno. Os relatos que mostram um aumento efetivo do IMC com gestações sucessivas forneceram evidências sobre uma correlação positiva entre o aumento do peso corporal e a paridade. As mudanças que acompanham a lactação, os hábitos dietéticos e os níveis de atividade física relacionados mais à criação do filho do que à gravidez podem estar na base do excesso de ganho ponderal associado à paridade. Outras variáveis que precisam ser consideradas no estudo da relação entre paridade e ganho de peso incluem idade, educação, peso corporal inicial, estado civil, estado de saúde, tabagismo, hábitos de consumo de álcool e dieta.

A gravidez não leva à obesidade na maioria das mulheres; a maioria readquire o seu peso anterior em cerca de 12 meses após o parto. Todavia, cerca de 10-15% das mulheres após a gravidez têm pelo menos 5 kg a mais de seu peso corporal antes da concepção. Os fatores de risco para o desenvolvimento de obesidade materna incluem aqueles associados ao próprio período da gravidez (ganho

ponderal e abandono do tabagismo durante a gravidez), fatores comuns à gravidez e período pós-parto (alteração na imagem corporal, padrões de alimentação e aporte energético, dieta ou atitudes em relação ao ganho ponderal) e elementos específicos do período pós-parto (aleitamento e fatores psicossociais, como estresse, auto-estima e apoio social).

Foi constatado que os fumantes de meia-idade e idade mais avançada pesam, em média, cerca de 3-4 kg a menos do que não-fumantes de idade semelhante. Em contraposição, nos adolescentes e adultos jovens, as diferenças de peso são pequenas ou inexistentes, e o início do tabagismo não está associado a uma perda de peso. Entretanto, vários estudos prospectivos de grande porte observaram que a interrupção do tabagismo se acompanha de um ganho ponderal de cerca de 2-4 kg, que é mais evidente nas mulheres, pessoas mais jovens, indivíduos negros, pessoas com peso anterior mais baixo e fumantes inveterados. Em geral, cerca de 20% dos indivíduos que param de fumar têm um ganho ponderal de cerca de 10 kg após o abandono do tabagismo. Um aumento no aporte de energia, juntamente com a perda da ação de aumento do metabolismo potencialmente aguda atribuída à nicotina, pode contribuir para um desequilíbrio, com ganho ponderal. Sem dúvida alguma, os benefícios do abandono do tabagismo superam os efeitos prejudiciais associados ao ganho de peso e, portanto, isso não deve desencorajar as tentativas de abandonar o fumo de cigarros.

A incidência de ganho ponderal durante o tratamento com vários grupos de fármacos freqüentemente prescritos (Quadro 3.10) foi claramente estabelecida. Entre os antidepressivos, os agentes tricíclicos são efetivos para o restabelecimento do humor normal, porém o seu uso é acompanhado de um ganho ponderal perceptível, que algumas vezes pode afetar a adesão do paciente à medicação. Os mecanismos de ação através dos quais os agentes tricíclicos promovem um ganho ponderal ainda não foram totalmente elucidados, porém certamente refletem mudanças no balanço energético, devido a uma diminuição do gasto energético relacionada a uma redução da atividade nervosa simpática e, em menor grau, a um aumento do aporte calórico.

Os inibidores específicos da recaptação de serotonina representam uma opção alternativa de tratamento antidepressivo habitualmente sem os efeitos colaterais de excesso de ganho ponderal, devido à ausência de influência sobre o aumento do apetite, exercendo, ao mesmo tempo, um aumento potencial do gasto energético em repouso. Relatou-se a ocorrência de ganho ponderal com o uso dos inibidores da monoamina oxidase mais antigos; entretanto, com a geração mais avançada de fármacos, esse efeito colateral parece ser menos importante. O tratamento com lítio costuma ser seguido de ganho ponderal, particularmente nos pacientes que já apresentam sobrepeso, devido a um aumento da ingestão de alimentos e líquidos, bem como a uma redução do gasto energético relacionada ao hipotireoidismo.

Quadro 3.10 Fármacos comumente associados a ganho de peso

Grupo farmacológico	Fármacos
Agentes antienxaqueca	Flunarizina, pizotifeno
Antagonistas adrenérgicos	Alfa- e beta-bloqueadores
Anticonvulsivantes	Valproato, carbamazepina, vigabatrina
Antidepressivos	Amitriptilina, imipramina, doxepina, fenelzina, amoxapina, desipramina, trazadona, tranilcipromina, lítio
Antidiabéticos	Preparações de insulina, sulfoniluréias, glitazonas, tiazolidinedionas
Antipsicóticos	Clorpromazina, clordiazepóxido, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, promazina, mepazina, perfenazina, proclorperazina, loxapina, haloperidol, tiotixeno, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, sertindol
Anti-serotoninérgicos	Cipro-heptadina, sanomigran, loratadina, astemizol
Esteróides	Glicocorticóides, estrogênios (em doses farmacológicas), acetato de megestrol, tamoxifeno
Outros	Alguns agentes antineoplásicos e imunossupressores

Sabe-se que os antipsicóticos promovem um ganho ponderal durante o tratamento prolongado. O efeito é mais evidente com os fármacos convencionais do que com os novos antipsicóticos. Foi sugerido um aumento do aporte de energia, juntamente com redução da atividade física, como mecanismos aparentes do aumento de peso induzido por esses medicamentos. O ganho de peso constitui um efeito colateral comumente descrito do tratamento da epilepsia e da mania. Esse efeito pode ser particularmente pronunciado em indivíduos suscetíveis, com aumento de até 15 kg no decorrer de poucos meses, devido à acentuada influência sobre o consumo de alimentos.

Os ansiolíticos, como os benzodiazepínicos e seus derivados, não têm tendência a produzir uma mudança significativa de peso na prática clínica, embora se tenha observado um aumento do peso corporal com a sua administração a curto prazo a roedores, devido a um efeito sobre os receptores de dopamina D2 ou os neurônios de ácido gama-aminobutírico, enquanto não foi constatada nenhuma influência nos experimentos a longo prazo.

O efeito anti-histaminérgico e serotoninérgico combinado da cipro-heptadina e do pizotifeno provavelmente ocasiona ganho de peso precoce, porém bastante modesto, atribuível a um aumento do apetite. Os compostos anti-histaminérgicos não-sedativos, loratadina e astemizol, também provocam um ganho ponderal, porém em menor grau do que os fármacos mais antigos. Procurou-se utilizar o efeito de indução do apetite desses fármacos em pacientes com anorexia nervosa e caquexia do câncer, porém sem sucesso. A flunarizina, um antagonista do cálcio utilizado na profilaxia da enxaqueca, promove um aumento do peso corporal dose-dependente de até 4 kg durante os primeiros meses de tratamento ao estimular a ingestão de alimento. O uso de beta-bloqueadores inespecíficos tem sido associado a um ganho ponderal modesto, porém sustentado, devido a uma diminuição do gasto energético, incluindo termogênese facultativa.

Constatou-se que a insulinoterapia intensiva para o tratamento do diabetes melito tipo 1 ou tipo 2 promove um ganho ponderal, atribuível a uma redução da glicosúria e diminuição do gasto energético ao reverter o metabolismo catabólico. O tratamento com metformina em pacientes obesos com diabetes tipo 2 não foi acompanhado de mudança significativa do peso corporal, em comparação com o grupo de controle convencional, enquanto houve evidência de um desfecho mais favorável em termos de complicações e mortalidade do diabetes. Entretanto, relatou-se que as glitazonas mais recentes estão associadas a um ganho ponderal modesto, porém significativo, cuja comprovação deve ser obtida em estudos a longo prazo.

Um dos efeitos adversos comuns da terapia a longo prazo com glicocorticóides é o ganho ponderal, que claramente possui um impacto sobre a distribuição da gordura corporal, com aumento predominante do depósito de gordura abdominal, além de induzir resistência à insulina. Os mecanismos de ação subjacentes parecem estar relacionados a efeitos mediados centralmente, aumentando a atividade do NPY, bem como a uma redução pronunciada na expressão das proteínas de desacoplamento. As mulheres em uso de anticoncepcionais orais freqüentemente apresentam ganho de peso, enquanto as mulheres pós-menopáusicas após terapia de reposição hormonal também relatam um impacto sobre o controle do peso corporal. O acetato de megestrol em doses altas a moderadas produz aumento do apetite e, conseqüentemente, aumento do peso corporal, enquanto o tamoxifeno, um antagonista parcial dos receptores de estrogênio, também induz um ganho de peso. Alguns outros agentes antineoplásicos não-hormonais, como a ciclofosfamida e o fluorouracil, têm sido associados a um aumento do peso corporal através de um mecanismo desconhecido.

3.3 Apresentação clínica

Os perigos do sobrepeso corporal foram claramente estabelecidos por estudos epidemiológicos e clínicos. Embora a obesidade possa ser facilmente identificada, e existam vários métodos de avaliação diferentes disponíveis (Quadro 3.11), os pacientes com excesso discreto ou moderado de peso podem passar despercebidos. Estudos recentes mostraram que cerca de 25% dos pacientes com sobrepeso foram considerados indivíduos de peso normal por seus médicos primários. Entretanto, é preocupante que até mesmo a própria obesidade esteja sendo subestimada por profissionais de saúde. Apesar de sua alta prevalência, essa doença crônica é documentada pelos médicos apenas numa pequena proporção de pacientes, indicando que essa afecção potencialmente fatal está sendo consideravelmente subestimada nos registros médicos.

De forma semelhante, uma análise retrospectiva observou uma taxa aparentemente baixa de obesidade nos departamentos ambulatoriais dos hospitais que tratam de afecções relacionadas à obesidade (4% na cardiologia, 5% na reumatologia e 3% na ortopedia), quando comparada com a sua verdadeira prevalência (30% na cardiologia, 20% na reumatologia e 25% na ortopedia). A enorme disparidade entre a prevalência aparente e a verdadeira mostra claramente que a oportunidade de estabelecer o diagnóstico de obesidade e de proceder a seu tratamento está sendo perdida.

Quadro 3.11 Métodos para avaliação do excesso de peso e da obesidade

Medida	Métodos
Aporte energético	Recordação dietética de 24 h Recordação dietética de 72 h Questionário de freqüência alimentar Registro de composição dos macronutrientes
Gasto energético	Calorimetria indireta Questionário sobre o nível de atividade física Detector de movimento Monitoração da freqüência cardíaca Água duplamente marcada
Composição corporal	Índice de massa corporal Espessura da prega cutânea Impedância bioelétrica Interactância com infravermelho Absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) Pletismografia com deslocamento de ar (BOD-POD) Pesagem subaquática Diluição de isótopo
Distribuição regional da gordura	Circunferência do tronco no nível da cintura, relação cintura-quadril Tomografia computadorizada axial Ultra-som Imagem de ressonância magnética

Composição corporal

O IMC é um índice aceito para definir diferentes níveis de sobrepeso e obesidade, e os protocolos clínicos podem ser facilmente adaptados para registrar o peso, a altura e o cálculo do IMC. Entretanto, a obesidade é definida como um excesso de gordura corporal não apenas através de um aumento do peso corporal em relação à altura. Sabe-se perfeitamente que nem o peso corporal nem o IMC fornecem uma descrição exata da composição corporal. Por conseguinte, é necessário dar mais um passo e concentrar nossa atenção não apenas no peso, mas na própria composição corporal (ver o outro livro da série, *Introdução à Nutrição Humana*, Cap. 3). A principal limitação do IMC como medida da gordura corporal é que esse índice não distingue a massa de tecido adiposo da massa sem gordura. Além disso, quando são introduzidas intervenções no estilo de vida, a medida da gordura corporal e o IMC podem seguir direções opostas. Quando pacientes seguem apenas uma dieta com restrição calórica, a gordura corporal pode aumentar a despeito da perda de peso se a maior parte da redução do peso ocorrer à custa da massa

corporal não-adiposa. Em contraposição, um aumento da atividade física acompanhado de redução do aporte energético pode levar a um aumento do peso corporal total, visto que a redução da gordura total pode ser mascarada por um aumento da massa corporal sem gordura, resultando numa mudança satisfatória e clinicamente relevante da percentagem de gordura e, portanto, dos fatores de risco associados à obesidade. Portanto é importante medir o compartimento corporal que realmente cria riscos para a saúde: a gordura corporal. Esse desafio, juntamente com o efeito de intervenções terapêuticas visando modificar a distribuição da adiposidade, possui implicações relevantes para a prática clínica e a pesquisa.

No nível tecidual, o peso corporal total pode ser dividido em tecido adiposo, músculo esquelético, esqueleto e órgãos e vísceras remanescentes. Os métodos clássicos de estimativa da composição corporal baseiam-se num modelo de dois compartimentos, em que o corpo é dividido em massa de gordura e em massa sem gordura (MSG), sendo esta última constituída por água, proteínas, glicogênio e minerais. Esse modelo pressupõe que as densidades do tecido adiposo e do tecido não-adiposo sejam constantes, isto é, de 0,9 e 1,1 kg/litro, respectivamente. O Quadro 3.12 fornece um resumo das características dos métodos atualmente disponíveis para a estimativa da gordura corporal. A seleção do método mais apropriado varia de acordo com as circunstâncias específicas e os objetivos (avaliação transversal *vs.* longitudinal; estudos clínicos *vs.* laboratoriais; subpopulações especiais etc.). Os métodos antropométricos, que são simples e baratos, mostram-se úteis para enquetes epidemiológicas de grandes populações, enquanto as técnicas mais aprimoradas e de maior custo são reservadas para estudos de pesquisa destinados a adquirir maiores conhecimentos na base fisiopatológica subjacente à homeostasia do peso corporal.

Outras questões relevantes a considerar incluem o custo, os recursos e o tempo associados ao uso de cada um dos métodos, bem como a necessidade de cooperação dos indivíduos e experiência da equipe. Uma das dificuldades na avaliação dos métodos de composição corporal *in vivo* reside na falta de uma verdadeira técnica ideal. As técnicas de composição corporal são freqüentemente comparadas utilizando uma análise de correlação. Isso proporciona uma informação apenas parcial, visto que os métodos podem apresentar uma boa relação uns com os outros, porém nem sempre podem concordar ou ser igualmente imprecisos. Por conseguinte, é de suma importância validar os dados obtidos contra um método de referência, bem como numa população semelhante. Isso é particularmente verdadeiro para indivíduos com sobrepeso e obesidade cuja perda de gordura corporal está sendo monitorada.

A pesagem subaquática atualizada é considerada o método padrão tradicional; entretanto não é prática para ampla aplicação no contexto clínico. Nos últimos anos, relatou-se que a pletismografia de deslocamento de ar (BOD-POD) concorda estreitamente com o método de pesagem subaquática de hidrodensitometria de referência, mostrando que a técnica de pletismografia fornece uma previsão da massa adiposa e da MSG de modo mais acurado do que a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) e a impedância bioelétrica.

Distribuição da gordura

Sabe-se que a distribuição regional da gordura corporal constitui um importante indicador de alterações metabólicas e cardiovasculares, fornecendo uma explicação para a correlação inconstante entre o IMC e esses transtornos em alguns indivíduos. A observação de que a distribuição topográfica do tecido adiposo é importante na compreensão da relação da obesidade com transtornos no metabolismo da glicose e dos lipídios foi formulada antes da década de 1950. Desde então, numerosos estudos prospectivos revelaram que quando comparada com a distribuição de gordura da "obesidade de tipo ginóide ou feminino", com deposição de gordura predominantemente na parte inferior do corpo, glúteo femoral ou periférica, a "obesidade de tipo andróide ou mascu-

Quadro 3.12 Características dos métodos de estimativa da gordura corporal utilizados na obesidade

Método	Praticabilidade	Acurácia	Sensibilidade à mudança	Custo
Espessura da prega cutânea	++++	++	+	$
Circunferência	++++	++	+	$
Índice de massa corporal	+++++	+	++	–
Impedância bioelétrica	+++	+	++	$
Interactância com infravermelho	+++	+	+	$
Condutividade elétrica corporal total	+++	+	+	$
Pesagem subaquática	+	+++++	++++	$$$$$
DXA	++	+++	++	$$$$
Contagem do potássio 40	+	+++	+	$$$$$
Tomografia computadorizada	++	+++++	++++	$$$$$
Ressonância magnética	++	+++++	++++	$$$$$
BOD-POD	+++	+++++	++++	$$$
Modelos multicompartimentais	+	++++	++	$$$

DXA, absorciometria de raios X de dupla energia; BOD-POD, pletismografia com deslocamento de ar.

lino" (também denominada obesidade central ou abdominal), caracterizada por um aumento da gordura na parte superior do corpo, correlaciona-se mais freqüentemente com uma elevada taxa de mortalidade e risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 2, dislipidemia, hipertensão e aterosclerose.

A relação da circunferência cintura-quadril (RCCQ) representa uma medida antropométrica simples, conveniente e útil para estimar a proporção de gordura abdominal ou corporal superior. Entretanto, a RCCQ não distingue entre acúmulo de gordura abdominal profunda (isto é, visceral) e subcutânea. Nesse aspecto, as técnicas de imagem, particularmente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, permitem a diferenciação topográfica dos depósitos de gordura, mostrando que as influências metabólicas e cardiovasculares prejudiciais da obesidade abdominal são mediadas pelo acúmulo de gordura intra-abdominal.

Co-morbidades

A obesidade, conforme relatos, provoca ou exacerba grande número de problemas de saúde (Fig. 3.7), que possuem impacto tanto sobre a expectativa quanto sobre a qualidade de vida. A associação entre aumento do peso corporal e as principais co-morbidades sistêmicas que abrangem a maioria das principais especialidades médicas encontra-se resumida no Quadro 3.13. A obesidade é acompanhada de importantes alterações fisiopatológicas, em conseqüência dos efeitos metabólicos e/ou mecânicos associados ao sobrepeso corporal, como diabetes melito tipo 2, dislipidemia, doença cardiovascular, hipertensão, acidente vascular cerebral, doença da vesícula biliar, infertilidade, dificuldades respiratórias, apnéia do sono, certas formas de câncer, osteoartrite, problemas psicossociais etc., que levam a uma redução da qualidade e expectativa de vida e a um aumento da mortalidade. O câncer e a doença cardiovascular constituem as co-morbidades diretamente responsáveis pela mortalidade (ver Caps. 13 e 14 do *Public Health Nutrition*).

Em um recente estudo de coortes prospectivo e de grande porte, constatou-se uma associação dos valores elevados de IMC com um aumento da taxa de mortalidade por câncer nos indivíduos com sobrepeso. Os mecanismos biológicos subjacentes que regularmente foram apontados para explicar a associação entre a adiposidade e o câncer envolveram principalmente os hormônios esteróides e o sistema do fator de crescimento semelhante à insulina. Todavia, evidências recentes apresentadas por um estudo extenso mostraram um aumento na taxa de mortalidade de todos os cânceres, sugerindo a contribuição de fatores relacionados aos adipócitos na mutagênese.

Em decorrência do conjunto de recentes dados médicos científicos que relacionam o excesso de adiposidade à coronariopatia (CP), a American Heart Association reclassificou, em 1998, a obesidade como um importante fator de risco modificável para a CP. A importância fisiopatológica das moléculas derivadas dos adipócitos reside na participação de alguns desses fatores além do controle do peso corporal na homeostasia vascular, através de efeitos sobre a pressão arterial, fibrinólise, coagulação, angiogênese, sensibilidade à insulina, proliferação, apoptose e imunidade, entre outros. Nesse aspecto, foi constatada a participação direta ou indireta das adipocinas na regulação de vários processos que controlam o desenvolvimento da inflamação, aterogênese, hipertensão, resistência à insulina e remodelagem vascular. Os transtornos cardiovasculares enfraquecem o coração e cansam o paciente, levando, assim, à inatividade e ao ganho ponderal. De forma semelhante, a lesão de órgãos-alvo relacionados ao sistema cardiovascular altera as funções endoteliais, vasculares e renais, agravando, assim, a hipertensão. Além disso, a obesidade em si pode levar à hipertensão, fechando, desse modo, um "triângulo vicioso" que perpetua o fenômeno.

As alterações cardíacas observadas em pacientes obesos refletem uma resposta integrada a múltiplos transtornos hemodinâmicos, estruturais, funcionais, bioquímicos, metabólicos e endócrinos. A elevação do IMC resulta em aumento do volume

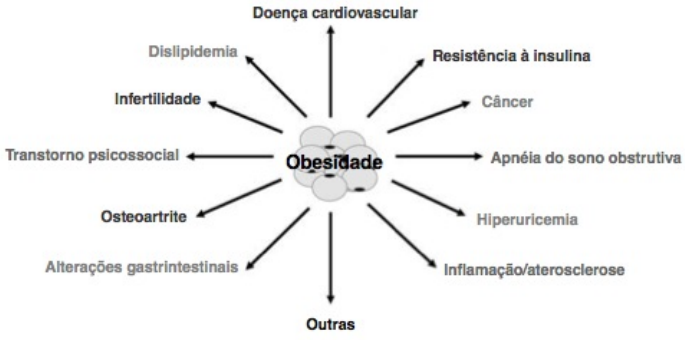


Fig. 3.7 Principais co-morbidades associadas à obesidade.

Quadro 3.13 Associação de co-morbidades sistêmicas com excesso de peso e obesidade

Sistema	Patologia/efeito
Metabólico	Hiperinsulinismo, hiperglicemia Resistência à insulina, diabetes melito tipo 2 Dislipidemia Hiperuricemia, gota Síndrome X
Cardiovascular	Hipertensão Hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva Arritmias, morte súbita Doença vascular cerebral, acidente vascular cerebral Disfunção endotelial Inflamação crônica de baixo grau Aumento da atividade física
Hematológico	Comprometimento da fibrinólise Estado pró-coagulante Hiperviscosidade Aterotrombose, tromboflebite
Endócrino	Hirsutismo Atividade adrenocortical elevada Transtornos dos esteróides sexuais circulantes e das globulinas de ligação Infertilidade Síndrome dos ovários policísticos Câncer de mama
Gastrintestinal	Hérnia de hiato Refluxo gastroesofágico Formação de cálculos biliares, hipomotilidade e estase da vesícula biliar Carcinoma da vesícula biliar Esteatose, cirrose Câncer colorretal
Respiratório	Padrão ventilatório restritivo, diminuição da CRF, CVF e CPT Dispnéia, dispnéia aos esforços e/ou em repouso Síndrome de hipoventilação da obesidade Apnéia do sono obstrutiva
Renal	Proteinúria, albuminúria Aumento da retenção de sódio Estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona Transtorno da atividade da Na/K ATPase, co-transporte de Na/K
Genitourinário	Incontinência Câncer de próstata/endométrio/ovário
Motor	Compressão de nervo Dor lombar, lesão articular Osteoartrite
Dermatológico	Aumento da sudorese Intertrigo oposicional Deiscência de feridas Linfedema Acantose *nigricans*

CRF, capacidade residual funcional; CVF, capacidade vital forçada; CPT, capacidade pulmonar total.

sangüíneo, bem como em atividade simpática. Além da elevação da pressão arterial, os indivíduos obesos apresentam maior viscosidade e fatores de risco, como fibrinogênio, inibidor do ativador tipo 1 (PAI-1), proteína C reativa etc., que alteram as propriedades reológicas, contribuindo para a carga de pressão do coração. Desse modo, a carga de pressão e a carga de volume ocorrem simultaneamente. Em conseqüência, surgem alterações estruturais no coração. As alterações na massa e geometria cardíacas levam à hipertrofia ventricular esquerda (VE). A espessura da parede VE e a remodelagem do miocárdio resultam em comprometimento progressivo do enchimento do VE, conduzindo a um elevado risco de disfunção diastólica. As alterações na função sistólica também podem tornar-se evidentes. Em particular, a obesidade de longa duração pode resultar em diminuição no encurtamento das fibras da parede e fração de ejeção.

Além da insuficiência cardíaca, ocorrem arritmias, particularmente batimentos ectópicos ventriculares em relação a um padrão concêntrico de HVE e fibrilação atrial, devido a um aumento atrial. Sinergicamente, essas alterações aumentam o risco de morte cardiovascular.

Outras afecções, como diabetes tipo 2, síndrome X, dislipidemia, aterotrombose, hipertensão e alterações pulmonares, são responsáveis pela morbidade direta relacionada à obesidade, contribuindo também indiretamente para a mortalidade. Por outro lado, a osteoartrite, a formação de cálculos biliares, as alterações gastrintestinais e os problemas psicossociais representam transtornos que têm mais tendência a causar morbidade do que mortalidade. Como esses tópicos são extensamente considerados no Cap. 16 do *Public Health Nutrition*, bem como no Cap. 5 deste livro, o leitor pode consultar esses capítulos específicos para uma informação mais detalhada.

3.4 Avaliação clínica

Em virtude das crescentes taxas de prevalência, a obesidade deverá constituir a principal causa de morte e incapacidade deste século no mundo inteiro. O rápido aumento da obesidade para proporções epidêmicas depara-se com um cenário em que, paradoxalmente, a preocupação com o peso corporal, o condicionamento físico e a dieta alastra-se pela sociedade do mundo desenvolvido. Os perigos do sobrepeso foram claramente estabelecidos por estudos epidemiológicos e clínicos, ressaltando a necessidade de programas para diagnóstico, tratamento e prevenção precoces. É interessante assinalar que a obesidade não teve, até recentemente, forte destaque no treinamento médico, não sendo nem mesmo considerada como doença nos currículos das faculdades de medicina. Além disso, relatou-se que os profissionais de saúde mantêm uma postura negativa em relação aos pacientes com sobrepeso e obesidade. Foram observadas atitudes negativas em estudantes de medicina, médicos qualificados, enfermeiros e nutricionistas, podendo levar a crenças quanto à utilidade de intervenção, representando, assim, uma barreira à boa prática.

Uma avaliação clínica completa do paciente com sobrepeso ou obesidade deve incluir uma história clínica e exame físico, com a

seção de revisão dos sistemas especificamente direcionada para a identificação dos fatores etiológicos já mencionados, além de dar ênfase particular à avaliação dos fatores de risco e presença de co-morbidades. A anamnese deve focalizar a idade de início da obesidade, o peso corporal mínimo na vida adulta, eventos especiais relacionados a ganho e perda de peso (nas mulheres, história menstrual, gestações, idade na menopausa), tentativas anteriores de perda de peso, modalidades de tratamento, desfecho e complicações. Deve-se obter uma história dietética, incluindo padrões alimentares habituais, nível atual de atividade física (tipo e regularidade), estilo de vida habitual e constelação familiar e social do paciente. A história de tabagismo e o consumo de álcool e abuso de substâncias também devem ser investigados.

É também importante obter um quadro bem definido relativo aos conhecimentos nutricionais do paciente, visto que isso irá determinar o uso de um nível de educação nutricional básico ou mais aprimorado nas seções. Conforme descrito anteriormente, sabe-se que vários medicamentos diferentes promovem ganho ponderal; o uso desses medicamentos deve ser investigado, e, se possível, devem-se procurar alternativas plausíveis, com menor impacto sobre o peso corporal. Com as atuais taxas elevadas de prevalência da obesidade, os produtos para perda de peso facilmente obtidos sem receita médica constituem uma alternativa atraente cada vez mais utilizada. Como os produtos para controle do peso, os remédios para resfriado e os suplementos dietéticos adquiridos sem prescrição médica são geralmente considerados seguros pela população geral, muitos pacientes não informam o médico sobre o uso desses produtos. Todavia, devido à possibilidade de interações entre fitoterápicos e fármacos e interações medicamentosas, o médico deve investigar o uso de produtos para perda de peso adquiridos sem prescrição, bem como de outros suplementos.

É interessante observar que, no grupo de pessoas que fazem uso de produtos para perda de peso sem prescrição médica, os indivíduos com diabetes não controlado ou não diagnosticado, hipertensão, cardiopatia e outros problemas de saúde relacionados ao peso podem ser freqüentes. Nesse grupo de pacientes, o uso dos produtos mencionados adquiridos sem prescrição médica em geral, e de éfedra e efedrina, em particular, pode resultar em efeitos particularmente adversos.

É preciso determinar a altura e o peso do indivíduo e calcular o IMC resultante. A circunferência da cintura, a RCCQ e a circunferência do pescoço devem ser medidas com uma fita métrica. Dependendo da disponibilidade dos recursos, o médico deve procurar obter informações sobre a composição corporal e a distribuição da gordura. A pressão arterial deve ser medida com um manguito de tamanho apropriado. Qualquer evidência de alterações cardíacas e pulmonares e quaisquer sinais de hiperlipidemia, doença da tireóide e outras endocrinopatias devem ser investigados. O médico deve procurar todas as complicações associadas à obesidade anteriormente mencionadas. Os sinais e os sintomas dessas afecções podem ter passado despercebidos pelo paciente e não ter sido relacionados com a obesidade, de modo que o médico deve proceder a uma cuidadosa triagem.

A terceira parte da avaliação clínica abrange os exames laboratoriais, que são relevantes na avaliação dos riscos e tomada de decisões. Esses exames incluem nível plasmático de glicose em jejum (se necessário, confirmação de comprometimento da tolerância à glicose ou diabetes tipo 2 através da obtenção de um valor de 2 horas após um teste de tolerância à glicose oral; nos pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes, determinação da hemoglobina glicada HbA1c), perfil dos lipídios (colesterol total, LDL, HDL e triglicerídios), nível basal de insulina (pode permitir o uso de vários índices de sensibilidade/resistência à insulina), provas de função hepática para esteato-hepatite, hormônio tireoestimulante (TSH) para excluir a possibilidade de hipotireoidismo e antígeno próstata-específico (PSA) em homens como teste de triagem para o câncer de próstata. Em alguns centros especializados, efetua-se também a análise dos fatores de risco cardiovasculares conhecidos, como fibrinogênio, homocisteína, proteína C reativa, PAI-1 etc.

De acordo com o desfecho da história clínica e exame físico, vários exames complementares podem estar indicados, como avaliação oftalmológica no diabetes ou na hipertensão sustentada, encaminhamento ao cardiologista para possível ecocardiograma, estudo de polissonografia em indivíduos com acentuado ronco, apnéia do sono, despertar noturno, fadiga diurna com episódios de sonolência e/ou cefaléia matinal, mamografia e exames ginecológicos, avaliação para refluxo gastroesofágico/hérnia de hiato em pacientes que se queixam de indigestão ou ultra-sonografia da vesícula biliar em caso de dor abdominal.

Vários algoritmos diferentes foram delineados para ajudar a identificar e tratar esses pacientes complicados (Fig. 3.8a-d). A maior parte baseia-se em determinações do IMC e quantificação de outras co-morbidades a fim de aplicar as opções mais apropriadas de tratamento para manejo do peso corporal e dos fatores de risco. Antes de instituir qualquer tratamento, tanto o paciente quanto o médico devem ter expectativas realistas. Pode ser útil instruir o paciente sobre o que pode ser considerado um desfecho bem-sucedido e a escala cronológica necessária para alcançá-lo. Uma vez estabelecida a meta terapêutica original, é também importante fornecer programas de manutenção de peso e acompanhamento contínuo, visto que a obesidade deve ser considerada uma doença crônica.

3.5 Abordagens de tratamento

A obesidade é uma afecção clínica cujo tratamento representa um verdadeiro desafio, transcendendo um simples problema estético. Acima de tudo, é evidente que a obesidade necessita da coordenação dos cuidados de múltiplos profissionais de saúde, com grupo multidisciplinar de especialidades variadas traba-

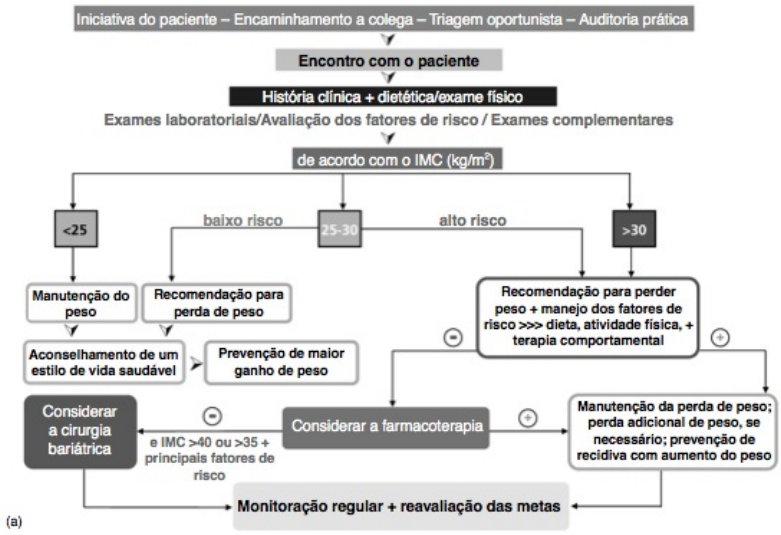


Fig. 3.8(a-d) Algoritmos desenvolvidos para identificar e tratar o sobrepeso e a obesidade. (b-d) Reproduzida, com permissão, do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) dos National Institutes of Health Obesity Education Initiative (OEI). (*Continua.*)

lhando em conjunto como equipe para assistir o paciente no seu tratamento. Existem três abordagens reconhecidas para o tratamento da complexa etiologia e natureza multifatorial da obesidade: mudança no estilo de vida, farmacoterapia e cirurgia bariátrica, que podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação, de acordo com as características de cada paciente.

Princípios gerais

As informações colhidas constituem a base para a elaboração de estratégias efetivas destinadas a vencer com sucesso o sobrepeso corporal. Conforme descrito anteriormente, o ganho de peso representa a conseqüência de muitos fatores interativos, e, portanto, para uma doença com etiologia multifatorial, existem diferentes abordagens para o seu manejo, que serão mais ou menos efetivas de acordo com cada indivíduo. Sem dúvida alguma, qualquer intervenção visando um balanço energético negativo ao longo de período extenso irá resultar em perda de peso. Nesse sentido, é importante instruir os pacientes acerca da base racional e dos efeitos benéficos das diferentes recomendações e estratégias de tratamento.

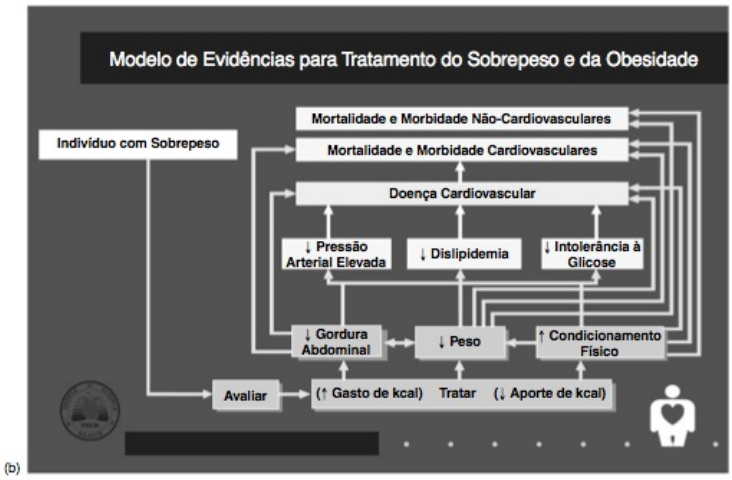
Mudanças no estilo de vida

Os programas de redução do peso de maior sucesso são aqueles que incluem dieta com exercício, associados a uma modificação do comportamento. Os principais fatores passíveis de modificação que afetam o balanço energético são o aporte dietético de energia e o gasto energético através da atividade física. O tratamento da obesidade terá maior sucesso se forem estabelecidas metas realistas, se for ressaltada a importância de uma dieta balanceada e se for obtido um índice seguro de perda de peso semanal através de uma combinação de redução moderada do aporte calórico (dieta) e aumento do gasto energético (atividade física).

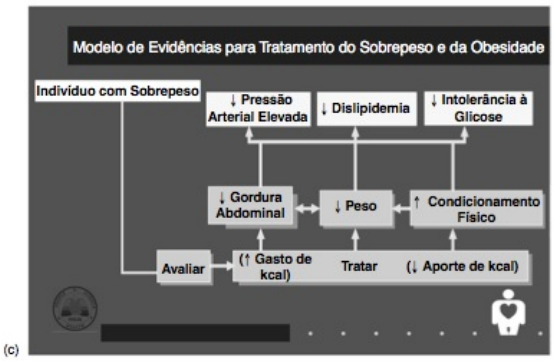
Manejo dietético

É interessante lembrar que a palavra "dieta" tem sua origem no grego *diaita*, que significa "maneira de viver", e é realmente essa maneira de viver que deve ser modificada pelo indivíduo obeso. É preciso evitar os modismos dietéticos que prometem rápidos resultados. Ao contrário dos medicamentos, que são submetidos a rigorosos testes clínicos antes de sua aprovação, essas dietas da moda podem ser promovidas sem passar por qualquer ensaio clínico. As dietas com níveis alterados de proteínas, carboidratos ou gorduras são muito populares entre o público que faz uso de dietas, e que se sente desesperado por encontrar "novas" estratégias para perder peso e mantê-lo com sucesso.

O Nutrition Committee from the American Heart Association publicou um relatório para permitir aos profissionais de saúde analisar as dietas hiperprotéicas freqüentemente seguidas.



(b)



(c)

Fig. 3.8(a-d) (*Continuação*)

O Science Advisory concluiu que as dietas hiperprotéicas são dietas hipocalóricas, embora não haja nenhuma publicidade quanto a essa característica. Nos indivíduos obesos, a composição de macronutrientes da dieta exerce pouco efeito sobre a taxa ou a magnitude da perda de peso, a não ser que a composição de nutrientes esteja influenciando o aporte calórico. A quantidade de proteína recomendada nos regimes com dietas hiperprotéicas ultrapassa as necessidades estabelecidas, podendo impor um risco significativo para a saúde do indivíduo. As proteínas animais, mais do que as proteínas vegetais, são geralmente recomendadas, levando à ingestão aumentada de purinas e gordura saturada e, em última análise, resultando em concentrações elevadas de ácido úrico e de LDL colesterol, com conseqüente aumento no risco de gota e doença cardiovascular em indivíduos suscetíveis. Ao omitir certos alimentos e, algumas vezes, grupos inteiros de alimentos, as dietas tornam-se deficientes em fibras e carboidratos, bem como em algumas vitaminas, minerais e substâncias fitoquímicas protetoras, com efeitos prejudiciais em relação ao desenvolvimento de câncer e osteoporose.

As dietas hiperprotéicas e com alto teor de gorduras induzem cetose e são inicialmente atraentes, visto promoverem uma rápida perda de peso, atribuível a uma perda de água e depleção de glicogênio, produzindo uma falsa sensação de se ter alcançado a meta. Se esse desequilíbrio for mantido, a perda do apetite associada à cetose resulta em menor aporte calórico total, levando potencialmente à degradação do músculo e, conseqüentemente, a um aumento do percentual de gordura corporal. Concluiu-se que as dietas hiperprotéicas não são recomendadas porque restringem

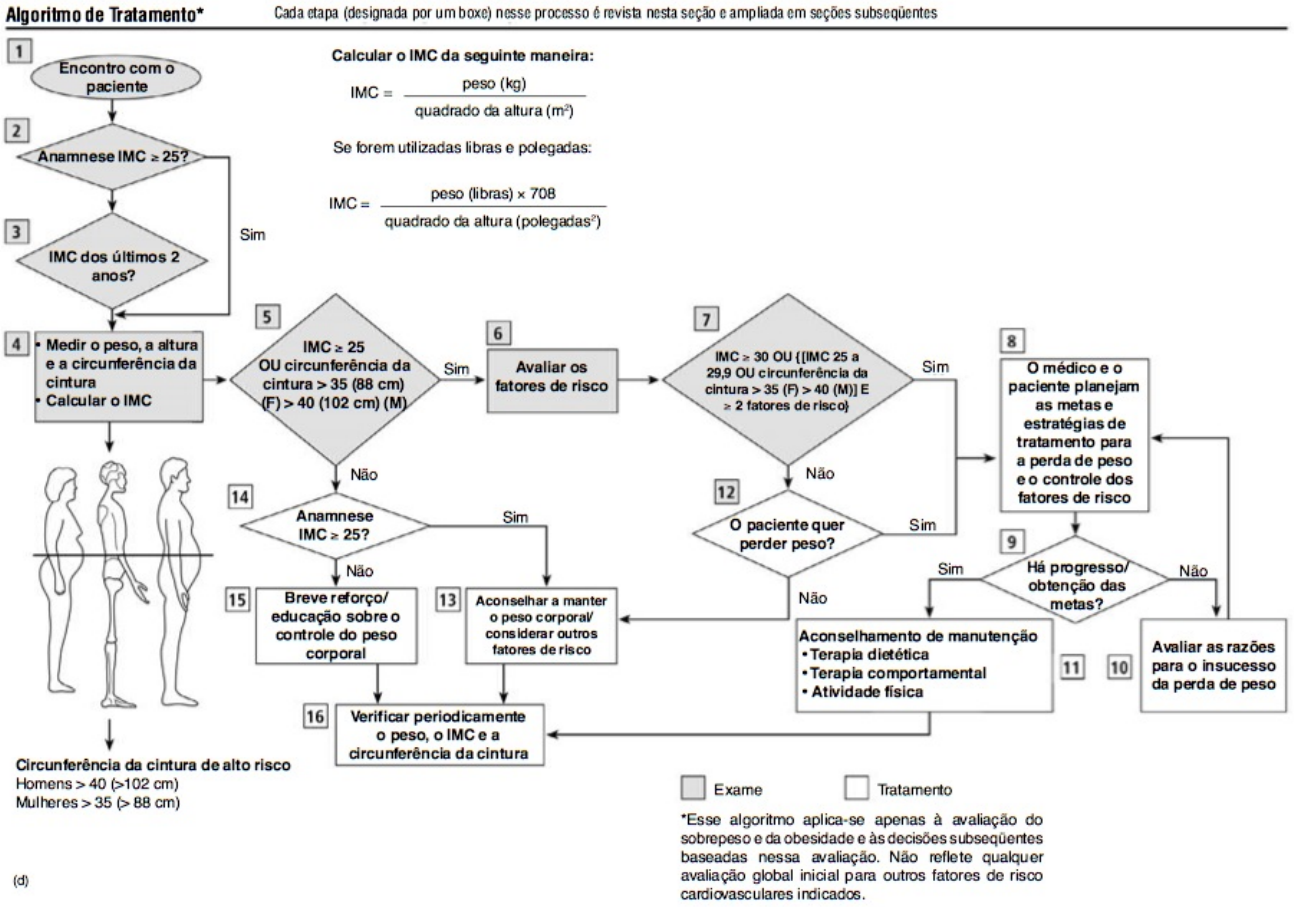


Fig. 3.8(a-d) (*Continuação*)

alimentos saudáveis que fornecem nutrientes essenciais, com problemas potenciais cardíacos, renais, musculares esqueléticos, ósseos e hepáticos. De forma semelhante, a promoção de certos alimentos a serem ingeridos numa seqüência específica, em determinados horários, ou em combinações determinadas não tem nenhuma base nutricional nem clínica.

Atividade física

Além do aporte energético, o outro fator principal passível de modificação que afeta a equação do balanço energético é o gasto energético através da atividade física. A adição do exercício físico a um programa dietético é importante, visto que determina a composição da perda ponderal. Duas metanálises, reunindo os dados de 74 estudos clínicos publicados, verificaram que o exercício tem a capacidade de atenuar a perda de massa sem gordura. É interessante verificar que, em pessoas previamente sedentárias, uma intervenção no estilo de vida em termos de atividade física é tão efetiva e possui efeitos semelhantes a um programa estruturado de exercícios na melhora da própria atividade física, condicionamento cardiorrespiratório, pressão arterial sistólica e diastólica, sensibilidade à insulina e concentrações séricas de triglicerídios e de colesterol total. Além disso, constatou-se que a atividade física é de suma importância para o manejo a longo prazo do peso corporal. Portanto os pacientes devem ser instados a diminuir as atividades sedentárias e aumentar as atividades diárias. Com efeito, menos de um terço da população geral segue as recomendações de dedicar pelo menos 30 minutos a uma atividade física moderada, cinco vezes por semana, enquanto 40% dos adultos não se dedicam a nenhuma atividade física durante as horas de lazer.

Farmacoterapia

Em comparação com outras doenças, existe, no momento, uma escassez de opções de fármacos para a obesidade, influenciada por uma história de fracassos passados na tentativa de cumprir as exigências regulamentares de segurança e eficácia, definidas para um produto aceitável destinado a produzir perda de peso. Como a farmacoterapia efetiva para a obesidade tende a exigir uso a longo prazo, é essencial avaliar os riscos potenciais, efeitos colaterais e custos em relação aos benefícios. Nenhum estudo clínico controlado, randomizado e prospectivo foi conduzido para avaliar a eficácia dos fármacos antiobesidade atualmente aprovados por mais de dois anos. Deve-se considerar a suspensão do tratamento nos indivíduos que não respondem após um período de um mês de insucesso.

Existem dois produtos atualmente no mercado: o orlistate e a sibutramina. O orlistate é um inibidor da lipase, que atua perifericamente no trato digestório para impedir a degradação e, conseqüentemente, a absorção de cerca de 30% da gordura dietética. A dose padrão de 120 mg, três vezes ao dia, tomada nas principais refeições, foi avaliada em sete estudos clínicos controlados, randomizados e prospectivos, mostrando que, após um ano, cerca de duas vezes mais pacientes tratados com orlistate perderam 10% ou mais de seu peso corporal inicial em comparação com o grupo placebo, enquanto um terço a mais de pacientes que tomaram orlistate perdeu 5% ou mais de seu peso corporal inicial em comparação com indivíduos tratados com placebo. Foi mais difícil obter uma perda ponderal bem-sucedida em pacientes com fatores de risco associados, como coronariopatia e diabetes melito tipo 2.

Voluntários recrutados em um estudo clínico conduzido num departamento de assistência primária, sem nenhum aconselhamento para modificação dietética ou comportamental, tiveram menos sucesso na obtenção de perda de peso. Quatro estudos clínicos incluíram um prolongamento de um ano depois dos estudos de um ano de duração com a finalidade de evitar a reaquisição do peso corporal, mais do que de induzir uma perda ponderal maior.

Em virtude de seu mecanismo de ação, o orlistate pode estar associado a efeitos colaterais desagradáveis, incluindo a produção de fezes oleosas, dor abdominal, flatulência, urgência fecal e incontinência, quando ingerido com dietas com alto teor de gordura. Em estudos clínicos de um ano e de dois anos de duração, cerca de 70-80% dos voluntários tratados com orlistate apresentaram um ou mais eventos gastrintestinais, em comparação com cerca de 50-60% dos indivíduos tratados com placebo. Em geral, os efeitos colaterais gastrintestinais ocorreram no primeiro mês e foram de intensidade leve a moderada. Cerca de 4% dos indivíduos tratados com orlistate *vs.* 1% dos voluntários que receberam placebo abandonaram o estudo devido a queixas gastrintestinais.

Muitos dos efeitos colaterais gastrintestinais do orlistate podem ser evitados mediante terapia concomitante com uma fibra formadora de gel (mucilóide *Psyllium*). A inibição da digestão da gordura impede a liberação de ácidos graxos na luz, que é necessária para estimular a secreção de colecistocinina e a contração da vesícula biliar, estabelecendo, assim, a base para maior risco de formação de cálculos biliares com o uso do orlistate. Todavia, relatou-se que o orlistate administrado com refeições com conteúdo variável de gordura não reduziu a motilidade da vesícula biliar, e não foi observada nenhuma evidência de aumento na formação de cálculos biliares em todos os estudos clínicos conduzidos. Além disso, o aporte aumentado de gordura no cólon gerou uma preocupação quanto a um risco potencial aumentado de câncer de cólon. Entretanto, não se constatou que a administração de orlistate a voluntários tenha aumentado a proliferação dos colonócitos e não se observou maior incidência de câncer de cólon nos diferentes estudos clínicos conduzidos.

O tratamento a longo prazo com orlistate pode afetar a homeostasia das vitaminas lipossolúveis. Em cerca de 5% a mais de voluntários tratados com orlistate, em comparação com os que receberam placebo, constatou-se uma diminuição das concentrações de vitaminas D e E e de beta-caroteno abaixo dos limites

normais, ocorrendo rápida normalização com suplementos vitamínicos. Por conseguinte recomenda-se que todos os pacientes tratados com o medicamento recebam concomitantemente um suplemento multivitamínico diariamente e no mesmo horário.

É importante ter em mente que o orlistate pode interferir na absorção dos fármacos lipofílicos quando administrados simultaneamente. Foram relatados alguns casos de concentrações circulantes subterapêuticas de ciclosporina em receptores de transplante de órgãos que iniciaram o tratamento com orlistate para a obesidade. O orlistate não deve ser tomado pelo menos 2 h antes ou após a ingestão de fármacos lipofílicos, e as concentrações circulantes dos fármacos devem ser acompanhadas para assegurar um ajuste apropriado da dose, se necessário. Os estudos farmacocinéticos sugeriram que o orlistate não interfere na absorção de fármacos selecionados com índice terapêutico estreito, como a varfarina, a digoxina e a fenitoína, bem como de outros produtos que tendem a ser tomados simultaneamente com o inibidor da lipase, como gliburida, anticoncepcionais orais, furosemida, captopril, nifedipina, atenolol e álcool.

A sibutramina é um bloqueador da recaptação de serotonina-noradrenalina misto que produz elevação dos níveis de neurotransmissores, causando uma redução na ingestão de alimentos. Além disso, a inibição da recaptação de noradrenalina tem, por um lado, o efeito adicional de aumentar o gasto energético em repouso, e, por outro, efeitos colaterais relacionados ao aumento da freqüência cardíaca e da pressão arterial. O tratamento com sibutramina em doses de 1 a 30 mg ao dia, durante seis meses, tem produzido um efeito dose-dependente sobre a perda de peso, atingindo 0,9 e 7,7% do peso corporal inicial para o placebo e para uma dose de 30 mg/dia, respectivamente. A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia, que pode ser aumentada em 5 mg, se necessário.

A eficácia da terapia com sibutramina na produção e manutenção da perda de peso foi avaliada em dois estudos clínicos controlados, randomizados e prospectivos, de um ano de duração. É interessante observar que a perda de peso foi equivalente no tratamento com sibutramina intermitente (15 mg/dia durante as semanas 1-12, 19-30 e 37-48) ou contínuo. A avaliação da terapia com sibutramina no manejo do peso corporal a longo prazo, após obter uma perda de peso, mostra que cerca de 43% dos voluntários tratados com sibutramina e 16% dos que receberam placebo mantiveram 80% ou mais da perda de peso original.

Os efeitos colaterais leves e habitualmente transitórios associados à sibutramina consistem em ressecamento da boca, cefaléia, constipação e insônia. Mais importante foi o relato de que a sibutramina provoca elevação da freqüência cardíaca e da pressão arterial relacionada com a dose. Com uma dose de 10-15 mg/dia, observou-se, em média, uma elevação de 2-4 mm Hg na pressão arterial sistólica e diastólica, acompanhada de aumento de 4-6 batimentos/min. Todavia, alguns pacientes exibiram aumentos muito maiores tanto na freqüência cardíaca quanto na pressão arterial, exigindo uma redução da dose ou a interrupção do tratamento. O tratamento com sibutramina está contra-indicado para pacientes com hipertensão inadequadamente controlada. O risco de efeitos adversos não aumentou em pacientes com hipertensão controlada, em comparação com voluntários normotensos.

Recentemente, as autoridades italianas suspenderam a venda da sibutramina após a publicação de relatos de graves alterações cardíacas em pacientes que tomaram o produto, inclusive dois casos de morte. As autoridades na Inglaterra, na Alemanha e na França não suspenderam as vendas do fármaco, porém estão revendo as evidências disponíveis.

Hoje em dia, o tratamento farmacológico da obesidade é aprovado para adultos com IMC superior a 30 ou acima de 27 kg/m^3 com co-morbidades. Surpreendentemente, no período entre 1996 e 1998, apenas cerca de 10% das mulheres e 3% dos homens com IMC de 30 kg/m^2 declararam ter usado uma medicação com prescrição médica para a perda de peso. Com a elevada taxa de prevalência da obesidade, o uso de produtos adquiridos sem receita médica está aumentando. Os produtos para redução do peso corporal facilmente obtidos sem prescrição médica constituem uma alternativa atraente. Entre 1996 e 1998, numa enquete conduzida em vários estados, com uma amostra da população de 14.679 adultos, 7% relataram o uso de produtos para redução do peso corporal adquiridos sem prescrição médica, 2% declararam ter feito uso de fenilpropanolamina (PPA) e 1% relatou o consumo de éfedra. Além disso, entre os usuários de produtos para redução do peso corporal adquiridos com prescrição médica, 33,8% também tomaram agentes adquiridos sem receita.

A PPA, o principal ingrediente nos produtos auxiliares para redução do peso corporal adquiridos sem prescrição médica relatado no estudo mencionado, é um alcalóide da efedrina sintético, com propriedades estimulantes para reduzir o apetite. Os relatos de casos de eventos vasculares cerebrais e cardíacos adversos e um estudo conduzido mostrando um aumento no risco de acidente vascular cerebral levaram à retirada voluntária de todos os produtos à base de PPA adquiridos sem prescrição médica do mercado em novembro de 2000. Em geral, os suplementos dietéticos são considerados seguros e são regularizados como alimentos, mais do que como fármacos. Além disso, pode haver uma discrepância entre a verdadeira composição ou potência de determinado produto e as especificações fornecidas no rótulo. Nesse aspecto, 55% dos suplementos de éfedra testados não incluíram no rótulo o conteúdo do alcalóide efedrina ou apresentaram uma diferença de mais de 20% entre a verdadeira quantidade e a quantidade indicada no rótulo.

Infelizmente, os tratamentos "não-tradicionais" ou "alternativos" são extremamente populares e amplamente utilizados. Entretanto, com base nos dados disponíveis na literatura revisada, não existe nenhum suporte bem estabelecido sobre sua eficácia e segurança. Entre 18 métodos/produtos considerados como agentes antiobesidade/redutores da gordura potenciais, nenhum

demonstrou de forma convincente ser seguro ou efetivo em duas ou mais publicações revisadas de estudos clínicos controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados, conduzidos por pelo menos dois laboratórios independentes.

Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica é um termo derivado das palavras gregas para referir-se a "peso" e "tratamento". Os procedimentos cirúrgicos bariátricos são cirurgias gastrintestinais de grande porte que (a) fecham hermeticamente a maior parte do estômago, para reduzir a quantidade de alimento ingerido, e (b) efetuam um rearranjo do intestino delgado para reduzir as calorias absorvidas pelo corpo. Existem vários tipos diferentes de procedimentos cirúrgicos bariátricos para a perda de peso; todavia, são conhecidos coletivamente como "cirurgia bariátrica".

Deve-se considerar a cirurgia bariátrica para pacientes com obesidade mórbida (IMC superior a 40 ou acima de 35 kg/m^2 com co-morbidades), bem informados e motivados, com fracasso anterior do tratamento convencional, que preenchem os critérios de seleção estabelecidos, com riscos operatórios aceitáveis. Os candidatos aos procedimentos cirúrgicos devem ser selecionados de maneira cuidadosa após avaliação por uma equipe abrangente multidisciplinar com médicos, cirurgiões, nutricionistas e psiquiatras trabalhando num contexto clínico com suporte adequado para todos os aspectos do manejo e da avaliação, fornecendo um aconselhamento e suporte tanto no pré quanto no pós-operatório. Nesse contexto, é importante ter em mente que a eficiência da cirurgia não precisa limitar-se necessariamente à redução do peso corporal, podendo focalizar também os efeitos benéficos sobre as doenças associadas à obesidade.

A cirurgia tem por objetivo produzir uma redução drástica do aporte energético, que pode ser obtida ao induzir maior sensação de saciedade precoce, reduzindo os sinais da fome, bem como através de derivação de partes relevantes do sistema gastrintestinal, permitindo, assim, um rápido trânsito pelo trato digestório e produzindo, em parte, má absorção subseqüente devido ao alimento não digerido desviado rapidamente para o intestino grosso.

De acordo com o mecanismo subjacente de ação, os procedimentos bariátricos podem ser classificados em técnicas de restrição, má absorção e mistas. Os procedimentos de restrição aumentam a distensão esofágica e gástrica, produzindo uma sensação de saciedade precoce. A colocação de uma banda gástrica ajustável representa um procedimento puramente restritivo, criando uma pequena bolsa gástrica e uma passagem estreita na parte restante do estômago. A divisão do estômago em duas partes (vertical ou horizontal), que produz esvaziamento lento no trato digestório, é conhecida como gastroplastia. As técnicas de má absorção envolvem a derivação de grandes partes do trato gastrintestinal absortivo. Os procedimentos de má absorção exclusiva, como a derivação jejunoileal, não são mais efetuados e foram substituídos por técnicas mistas, que associam a restrição e a má absorção.

A derivação gástrica proximal em Y de Roux deixa uma pequena bolsa gástrica próximo à junção esofagogástrica, excluindo a curvatura maior do estômago e transpondo, assim, a maior parte do estômago e duodeno. À semelhança da derivação gástrica, o desvio biliopancreático também consiste numa intervenção mista. Todavia, esta última técnica consiste numa gastrectomia horizontal subtotal, deixando, em média, um remanescente gástrico superior de 200 ml, e envolve um elemento de má absorção mais extenso, visto que a bolsa gástrica é conectada ao segmento final do intestino, transpondo por completo o duodeno e o jejuno.

Tradicionalmente, a cirurgia gástrica tem sido efetuada como procedimento aberto, todavia, hoje em dia, todas as técnicas podem ser realizadas através de laparoscopia. Os resultados de uma grande série inicial e de um estudo clínico controlado randomizado mostram que a perda de peso é igual com a abordagem aberta ou laparoscópica. Entretanto, o acesso laparoscópico para cirurgia bariátrica mostrou reduzir a dor do pós-operatório, o tempo de recuperação e as complicações perioperatórias.

As complicações relacionadas com a cirurgia bariátrica incluem problemas hemorrágicos precoces, extravasamento gastrintestinal, resultando em peritonite, laceração do baço com necessidade potencial de esplenectomia, abscessos subfrênicos, infecção da ferida, seromas da ferida, embolia pulmonar e complicações tardias derivadas da estenose do estoma, úlceras marginais, ruptura da linha de grampos, dilatação do estômago desviado, hérnias internas, torção do ramo intestinal, obstrução de alça fechada, colelitíase, vômitos, síndrome do esvaziamento rápido e deficiências de nutrientes específicos.

O comprometimento da absorção e a redução da ingestão são responsáveis pelo aparecimento de certas deficiências de nutrientes, particularmente de ferro, cálcio, ácido fólico e vitamina B_{12}. Todavia, essas deficiências podem ser facilmente evitadas com uma suplementação profilática de vitaminas e minerais após a cirurgia. A taxa de mortalidade perioperatória após cirurgia aberta para a obesidade, levando em consideração os estudos conduzidos, incluindo grande número de pacientes, é habitualmente inferior a 1,5%. Cerca de 75% dos casos de morte são causados por vazamentos anastomóticos e peritonite, enquanto 25% são devidos a embolia pulmonar. Séries recentes que avaliaram a derivação gástrica laparoscópica estabeleceram a taxa de mortalidade perioperatória em torno de 1%, sendo o risco de complicações pós-operatórias precoces de cerca de 10%.

A eficácia clínica da cirurgia bariátrica foi comparada com a terapia convencional, bem como através da avaliação dos desfechos de diferentes tipos de cirurgia em 17 estudos clínicos randomizados e em um estudo clínico não-randomizado. Quando a gastroplastia horizontal foi comparada com uma dieta acentuadamente hipocalórica, não foi observada nenhuma diferença significativa da perda de peso em 12 meses (23 *vs.* 18 kg), embora, com 24 meses, os pacientes submetidos a gastroplastia tenham

apresentado uma perda de peso significativamente maior (32 *vs.* 9 kg), e cerca de 58% dos pacientes submetidos a gastroplastia tenham exibido menos de 40% de sobrepeso em comparação com apenas 7% dos pacientes não-cirúrgicos. No estudo clínico Danish Obesity Project, que comparou a jejunoileostomia com o tratamento clínico, os pacientes tratados com cirurgia também tiveram uma perda ponderal significativamente maior em 2 anos (42,9 *vs.* 5,9 kg). No estudo de coortes Swedish Obese Subjects (SOS) (o estudo mais extenso conduzido até hoje em termos de tamanho da amostra e anos de acompanhamento), que comparou a cirurgia bariátrica (gastroplastia com banda vertical, banda gástrica e derivação gástrica, $n = 1.210$) com tratamento convencional ($n = 1.099$), os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico tiveram uma perda ponderal significativamente maior depois de 2 anos em comparação com indivíduos obesos tratados de modo convencional (perda de peso de –23 *vs.* 0%). Todos os pacientes tratados cirurgicamente tiveram uma melhora significativa em todas as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde em 2 anos, em comparação com pacientes que receberam tratamento convencional. Depois de oito anos, os pacientes do grupo cirúrgico tiveram uma perda de peso de 16,3% em comparação com um ganho ponderal de 0,9% no grupo de tratamento convencional.

Entre os três diferentes procedimentos de cirurgia bariátrica, o grupo de pacientes submetidos a derivação gástrica apresentou um peso corporal mais baixo do que os pacientes submetidos a gastroplastia e banda gástrica depois de 8 anos. Além disso, no estudo SOS, foram observados efeitos benéficos do tratamento cirúrgico no decorrer de 10 anos em relação ao peso corporal, diabetes, triglicerídios, HDL colesterol, ácido úrico e qualidade de vida, mas não necessariamente quanto ao nível de colesterol total ou pressão arterial.

Quatro estudos clínicos randomizados prospectivos, que compararam a gastroplastia com banda vertical com a derivação gástrica também mostraram uma perda ponderal maior no último grupo, com perda média do sobrepeso de 42 *vs.* 68% em um ano e de cerca de 35 *vs.* 62% depois de um período de acompanhamento de 3 anos. Além disso, a perda ponderal média após derivação gástrica foi mantida por um período de até 14 anos após a cirurgia.

A maioria dos cirurgiões é da opinião de que a derivação gástrica constitui o procedimento bariátrico de escolha para a maioria dos pacientes com obesidade grave. Apesar de ser uma operação tecnicamente complexa, exigindo profissionais experientes, os benefícios físicos, psicológicos e sociais superam o baixo risco perioperatório. Os pacientes com obesidade mórbida de alto risco que apresentam múltiplas co-morbidades podem beneficiar-se particularmente de uma abordagem menos invasiva, visto que são mais vulneráveis a complicações cardiopulmonares e associadas à ferida.

Recentemente, um algoritmo para a cirurgia bariátrica, levando em consideração variáveis do IMC, idade, sexo, raça, constituição corporal, co-morbidades e desfechos, forneceu uma base lógica para a seleção da cirurgia bariátrica apropriada para cada paciente. É preciso ressaltar que a cirurgia gastrintestinal constitui um último recurso efetivo para pacientes com obesidade mórbida, para os quais o tratamento convencional não teve êxito. Relatou-se uma perda de peso de 50-70% do sobrepeso corporal com o tratamento cirúrgico. Mais importante é a constatação de que a perda de peso a longo prazo estende-se por dez anos ou mais. A importância de uma revisão cuidadosa das expectativas de tratamento do paciente e o estabelecimento de metas realistas não devem ser subestimados, visto que muitos pacientes que procuram a cirurgia bariátrica muitas vezes têm uma alta expectativa não realista sobre a perda de peso. A avaliação da eficácia da cirurgia gástrica exige uma avaliação além das variáveis da perda de peso.

Os benefícios a longo prazo da cirurgia bariátrica são mais completamente caracterizados pela sua capacidade de reduzir ou de eliminar as doenças co-mórbidas e sua morbidade e mortalidade associadas. Foi extensamente relatada uma melhora significativa do diabetes e da hipertensão, bem como da função pulmonar, fatores de risco cardiovasculares, osteoartrite, desempenho reprodutor, auto-estima, licença para tratamento de saúde e qualidade de vida, entre outros. De qualquer modo, após cirurgia gastrintestinal, os pacientes precisam efetuar um acompanhamento médico e vigilância durante toda a vida.

Um número gradualmente maior de seguros está começando a cobrir as cirurgias bariátricas, reconhecendo que esse tipo de cirurgia pode ter enormes benefícios médicos, com resultados econômicos positivos a longo prazo. O tratamento cirúrgico de pacientes com obesidade mórbida é significativamente mais efetivo na produção e manutenção da perda de peso do que as abordagens clínicas e psicossociais e, portanto, é mais conveniente dentro da perspectiva de análise de custo-eficiência, custo-utilidade e custo-benefício. Contrariamente ao esperado com base nas evidências disponíveis em termos de perda de peso e impacto sobre as co-morbidades associadas à obesidade, a cirurgia bariátrica é insuficientemente utilizada, e apenas uma pequena fração de pacientes elegíveis é encaminhada a um especialista. Em virtude dos desfechos a longo prazo favoráveis da cirurgia para o tratamento da obesidade mórbida e da atual disponibilidade insuficiente de serviços e especialistas para efetuar a cirurgia bariátrica através de laparoscopia, os sistemas sanitários deveriam considerar estratégias detalhadas de implementação para o uso dessa abordagem cirúrgica em pacientes cuidadosamente selecionados.

Outras opções

Como a obesidade mórbida não está apresentando nenhum sinal de declínio, e a gastroplastia e derivações gástricas representam procedimentos cirúrgicos ablativos e irreversíveis, novas abordagens com invasão mínima e irreversíveis estão sendo constantemente pesquisadas.

Balão intragástrico

A terapia com balão intragástrico (BIG) é uma tentativa não-cirúrgica de induzir a saciedade precoce ao colocar um balão de elástico de silicone com válvula radiopaca de alto fechamento no corpo do estômago por via endoscópica, sob sedação. Uma vez colocado, o dispositivo é inflado sob visualização direta. O BIG deve ser considerado como opção de tratamento temporária para obter uma perda de peso moderada (cerca de 15 kg). Raramente é bem-sucedida se não se associar a dieta e modificação do comportamento. A presença de ulceração péptica ou de grande hérnia de hiato impede a introdução do balão. As principais complicações desse procedimento incluem o deslocamento do balão, resultando em obstrução intestinal, e esvaziamento do balão com cerca de 3-4 meses. Observou-se um risco de 5% de laparotomia para complicações graves associadas ao balão e uma taxa de conversão de 1,4% para a banda gástrica.

No início, os fornecedores comerciais recomendavam um limite de três meses para a colocação do balão. No final de 1999, novos projetos levaram os fabricantes a recomendar a colocação do balão por um período de até seis meses. A profilaxia da úlcera com inibidor da bomba de prótons durante o tratamento com BIG mostrou-se útil para evitar a ocorrência de ulceração péptica ou sangramento gastrintestinal. O acompanhamento rigoroso e regular, juntamente com a retirada do dispositivo entre três e seis meses, é essencial para evitar complicações potencialmente graves. A utilidade do BIG foi defendida em relação a uma redução desejável do IMC e, portanto, redução do risco cirúrgico antes de se optar pela cirurgia bariátrica definitiva. Todavia, até o momento atual, os estudos especialmente planejados para essa finalidade não forneceram nenhuma evidência para essa aplicação.

Marcapasso gástrico

O marcapasso gástrico representa uma nova terapia potencial para o tratamento da obesidade que revelou resultados promissores em modelos de animais experimentais. Os efeitos preliminares da aplicação de um estimulador gástrico implantável em 24 pacientes com obesidade mórbida incluíram uma perda significativa de peso, com redução média de 4,7 unidades do IMC no decorrer de nove meses, em virtude de um aumento da saciedade, levando a uma redução da ingestão de alimentos. O sistema de estimulador elétrico é constituído por um eletrocateter bipolar (a derivação gástrica), que é introduzido por via intramuscular na curva menor da parede gástrica anterior (terço superior do antro) e de um marcapasso gástrico (microcircuito com uma bateria), conectado à derivação e localizado fora do abdome. O sistema de estimulador elétrico pode ser implantado através de laparoscopia ou utilizando uma cirurgia aberta sob anestesia geral. Em geral, efetua-se uma endogastroscopia de fibra óptica flexível intra-operatória para assegurar que não houve lesão da mucosa durante a implantação do eletrodo, bem como para verificar se não houve nenhuma penetração intracavitária. Após a colocação da derivação, o marcapasso gástrico é localizado numa bolsa subcutânea criada na parede abdominal anterior.

Em um estudo recente, relatou-se que o marcapasso gástrico produz uma perda de peso de 20% depois de seis meses, acompanhada de redução das concentrações plasmáticas de colecistocinina (CCK), somatostatina, peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e leptina. A segurança e a eficácia do marcapasso gástrico estão sendo avaliadas em estudos clínicos conduzidos em muitos países e ainda exigem uma análise dos efeitos a longo prazo.

3.6 Prevenção

A importância da prevenção da obesidade está se tornando evidente não apenas para os profissionais de saúde, mas também para os políticos, em virtude das conseqüências médicas, sociais e econômicas de longo alcance ao deparar-se com as conseqüências prejudiciais e dificuldades associadas a seu tratamento. De certo modo, os esforços passados e recentes de prevenção podem ter sido dificultados por diversos fatores externos, incluindo desde ausência da aceitação da obesidade como problema de saúde grave até interesses comerciais da indústria de produtos alimentícios em continuar com um mercado de consumo cada vez maior.

Obesidade na infância

A prevenção da obesidade em crianças constitui um importante fator que necessita de uma resposta vigorosa à epidemia atual. Por conseguinte, os clínicos gerais e os pediatras precisam fornecer uma abordagem para a perda de peso sistemática, vigorosa e muito mais orientada para a prevenção. Os profissionais de saúde devem estar particularmente alertas para a identificação precoce de crianças com sobrepeso e obesidade e, ao mesmo tempo, menos complacentes e mais ativos na instituição de um tratamento. De forma não surpreendente, a obesidade na infância está associada a muitas das doenças observadas em adultos, como hipertensão, transtorno da respiração durante o sono, dislipidemia e resistência à insulina, acompanhadas também de estigmatização social.

O rápido aumento na freqüência de obesidade da infância vem sendo um reflexo da explosão de formas inativas de diversão para crianças, como computadores e videogames. A televisão representa a principal fonte de inatividade para a maioria das crianças nos países desenvolvidos e tem sido associada à prevalência da obesidade. Relatou-se um declínio considerável da atividade física durante a adolescência em meninas, associado a um maior IMC. As abordagens de saúde pública nas escolas devem estender-se além da educação para incluir o ambiente físico e social, juntamente com a política escolar e ligação com a família e a comunidade. Uma instrução culturalmente sensível e apropriada para a idade propicia a aquisição de conhecimentos, atitudes e comportamentos necessários para efetuar mudanças sadias no estilo de vida. Um aumento na atividade geral e a recreação em vez de esportes competitivos e exercício estruturado parecem ser mais efetivos. A procura dessas atividades pode ser

melhorada ao torná-las agradáveis, aumentando a escolha quanto ao tipo e nível de atividade, bem como ao proporcionar um reforço positivo mesmo para pequenas conquistas.

Iniciativas em contextos-chave

Para deter a tendência ao sobrepeso e à obesidade em relação à manutenção de um peso saudável, diversas iniciativas identificaram atividades e intervenções em cinco contextos-chave (famílias e comunidades, escolas, assistência de saúde, mídia e comunicação e locais de trabalho). A modificação do comportamento do indivíduo encontra-se obviamente no centro de todas as estratégias destinadas a reduzir o sobrepeso corporal. A medicina clínica e os departamentos de saúde pública devem enfrentar o problema da prevenção da obesidade em múltiplos níveis com novas parcerias, incluindo supermercados e indústria de produtos alimentícios, autoridades envolvidas na agricultura, nutrição e educação, serviços de saúde públicos e particulares, mídia e opinião dos líderes, grandes empresários, meios de transporte, planejamento urbano e setor imobiliário (Fig. 3.9). Todos os setores públicos e privados com o potencial de influenciar o estilo de vida e o peso corporal irão desempenhar um importante papel na formulação e apoio de políticas sociais e ambientais passíveis de ajudar os cidadãos a melhorar a sua dieta e atividade física.

Além disso, os médicos desempenham um papel fundamental no diagnóstico correto e tratamento do sobrepeso e da obesidade, com necessidade de atenção particular para as crianças e adolescentes cujo sobrepeso e estilo de vida sedentário irão formar a base para morbidades passíveis de prevenção e aumento da mortalidade prematura.

3.7 Perspectivas futuras

No momento, estamos diante de uma situação paradoxal, em que as elevadas taxas de prevalência da obesidade e do sobrepeso colidem com um cenário em que as oportunidades de diagnóstico e tratamento efetivo estão sendo perdidas. As informações formam o alicerce para o desenvolvimento de estratégias baseadas em evidências, a fim de deter com sucesso a epidemia da obesidade. Os estudos fisiológicos e genéticos estão ampliando nossos conhecimentos sobre os complexos mecanismos que controlam o apetite e o gasto energético. O sobrepeso e a obesidade já não podem ser mais considerados como um assunto estritamente pessoal; é uma responsabilidade que cabe a todos, visto que os problemas de saúde que resultam dessa doença estão ameaçando as conquistas obtidas nessas últimas décadas no mundo inteiro.

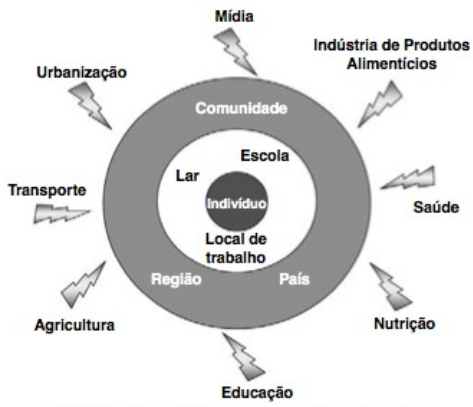


Fig. 3.9 Abordagem multidimensional para a epidemia da obesidade.

Os perigos do sobrepeso foram claramente estabelecidos por estudos epidemiológicos e clínicos, ressaltando a necessidade de um cuidadoso diagnóstico e de programas de tratamento efetivo. O sobrepeso e a obesidade representam um grave problema de saúde que só irá se agravar se não houver intervenções sérias e baseadas nas evidências. Nas últimas décadas, foram propostas várias estratégias de perda de peso, tornando a tarefa do manejo da obesidade desencorajadora.

Sem dúvida alguma, para convencer os políticos, os médicos e profissionais de saúde, bem como a indústria, as comunidades e os indivíduos, é necessário deter com sucesso a pandemia da obesidade. É importante ter em mente que as ações destinadas a reduzir o sobrepeso e a obesidade irão fracassar sem uma abordagem multidimensional. Além disso, é preciso dispensar particular atenção ao papel desempenhado pelos médicos, visto que a falta de motivação em tratar de pacientes com sobrepeso e obesidade, devido a uma percepção negativa quanto à eficácia dos tratamentos ou à adesão do paciente ao tratamento, pode representar uma importante barreira contra a implementação bem-sucedida de intervenções na assistência de saúde. Com base nas características particulares do paciente, devem-se efetuar mudanças no estilo de vida, utilizar a farmacoterapia, optar pela cirurgia ou recorrer a uma combinação dessas abordagens. Nos pacientes com obesidade mórbida refratários à dieta e à farmacoterapia, obtém-se uma perda de peso considerável e sustentada após cirurgia bariátrica. Todavia, o tratamento mais efetivo a longo prazo é e será a prevenção da obesidade.

Referências e leituras sugeridas

As informações foram obtidas dos livros publicados e de pesquisas PubMed de tópicos relacionados à obesidade, bem como dos *websites* das instituições de saúde internacionais mais relevantes, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o National Audit Office (NAO) e o National Institute of Clinical Excellence (NICE), os National Institutes of Health (NIH), que convocaram grupos de especialistas para efetuar avaliações abrangentes e críticas de múltiplos estudos clínicos num esforço de estabelecer diretrizes baseadas em evidências.

Björntorp P (ed) *International Textbook of Obesity*. Chichester: John Wiley & Sons, 2001.
Blackburn GL, Kanders BS (eds) *Obesity: Pathophysiology, Psychology, and Treatment*. Chapman & Hall Series in Clinical Nutrition. New York: Chapman and Hall, 1994.
Bray GA, Bouchard C (eds) *Handbook of Obesity. Clinical Applications*, 2nd edn. New York: Marcel Dekker, 2004.
Bray GA, Bouchard C (eds) *Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology*, 2nd edn. New York: Marcel Dekker, 2004.
British Nutrition Foundation Task Force. *The Report of the British Nutrition Foundation Task Force. Obesity*. Oxford: Blackwell Science, 1999.
Caterson ID, Franklin J, Colditz GA. Economic costs of obesity. In: *Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology*, 2nd edn (GA Bray, C Bouchard, eds), pp. 149–156. New York: Marcel Dekker, 2004.
Kopelman PG (ed) *Management of Obesity and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 2001.
Kopelman PG, Stock MJ (eds) *Clinical Obesity*. Oxford: Blackwell Science, 1998.
Lean M (ed.) *Clinical Handbook of Weight Management*. London: Martin Dunitz, 1998.
Medeiros-Neto G, Halpern A, Bouchard C (eds) *Progress in Obesity Research*, Vol 9: *Proceedings of the 9th International Congress on Obesity, Sao Paulo, 2002*. Surrey: John Libbey Eurotext, 2003.
Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311: 437–439.
World Health Organization (WHO). *Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation on obesity*. WHO/NUT/NCD/981. Geneva: WHO, 1998. Available from www.who.int/nut/obs.htm.

Websites de interesse

Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Preventive Services Task Force recommendations on screening adults for obesity. http://www.ahrq.gov/research/dec03/1203ra34.htm
International Association for the Study of Obesity. www.iaso.org
International Obesity Task Force. www.iotf.org
Medical Research Council, Human Nutrition Research. http://www.mrc-hnr.cam.ac.uk/downloads/ALeanerFitterFuture.pdf
National Audit Office. Tackling Obesity in England. Report by the Comptroller and Auditor General HC 220 Session 2000–2001: 15 February 2001. www.nao.gov.uk/publications/nao_reports/00-01/0001220.pdf
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/prev_reg.htm
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health (NIH) Obesity Education Initiative (OEI). http://www.nhlbi.nih.gov/about/oei/oei_pd.htm
National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical and cost effectiveness of surgery for people with morbid obesity. www.nice.org.uk/Docref.asp?d=28703
NICE. Surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity: final appraisal determination. www.nice.org.uk/article.asp?a=32081
Office of Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity, 2001. www.surgeongeneral.gov/library
WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/

4

Subnutrição

Anura V Kurpad

Mensagens importantes

- Suspeita-se de subnutrição aguda quando ocorre perda involuntária de peso superior a 10% do peso corporal no decorrer dos 3-6 meses precedentes.
- A subnutrição crônica assemelha-se à deficiência crônica de energia; caracteriza-se por um baixo índice de massa corporal em indivíduos com peso estável.
- A subnutrição como doença não complicada está associada a várias respostas homeostáticas e de preservação de nutrientes.
- Na presença concomitante de doença e subnutrição, as respostas adaptativas de preservação de nutrientes são geralmente revertidas, de modo que a depleção das reservas corporais de nutrientes e tecido torna-se acelerada.
- A triagem nutricional constitui um procedimento comum e rápido, freqüentemente efetuada por profissionais de saúde não especializados para identificar indivíduos com risco de subnutrição. A avaliação é uma pesquisa profunda do estado nutricional, normalmente realizada por um especialista em nutrição, como um nutricionista, sendo específica para a doença e o paciente.
- A avaliação da subnutrição pode ser feita clinicamente com o uso de técnicas clínicas simples. Dispõe-se também de técnicas mais complexas para determinar a depleção e a composição ou função corporais.
- O suporte nutricional na subnutrição deve ser adaptado para a situação clínica específica; de qualquer modo, deve-se instituir uma dieta modesta e balanceada o mais rápido possível. A monitoração do suporte nutricional ministrado é essencial para um desfecho bem-sucedido.
- Existem riscos associados à administração de uma dieta agressiva e não balanceada.

4.1 Introdução

Subnutrição é um termo freqüentemente utilizado de modo genérico para descrever uma variedade de deficiências de nutrientes. A maneira comum de considerar a subnutrição é em termos de peso corporal; em conseqüência, é freqüente o uso dos termos abaixo do peso e subalimentação como sinônimos. A subnutrição é causada por um aporte de nutrientes inferior ao suprimento adequado, relacionado, em sua maior parte, ao aporte de energia. Nos adultos, isso levou ao termo "deficiência energética", com a sua subclassificação em aguda, quando súbita e associada a um declínio do peso corporal, e crônica, quando ocorre durante um longo período, de modo, que o peso corporal nos meses antecedentes pode ser baixo, porém estável.

As conseqüências da subnutrição podem ser físicas, psicológicas e comportamentais. Exemplos de algumas delas são fornecidos no Quadro 4.1.

4.2 Fisiopatologia da subnutrição

Composição corporal

A perda de peso corporal com a inanição é inicialmente rápida (até 5 kg em poucos dias), devido à depleção das reservas de glicogênio, utilização das proteínas corporais e perda de água concomitante. A perda posterior de tecido corporal que acompanha o balanço energético negativo consiste primariamente em gordura, embora haja também perda de quantidades variáveis de tecido sem gordura. Essa situação é demonstrada num estudo clássico do efeito da semi-inanição a longo prazo em homens sadios, realizado por Keys e colaboradores, há cerca de 50 anos. Durante o estudo de 6 meses de semi-inanição, a perda de tecido não-adiposo observada nos indivíduos representou cerca da metade da perda total de peso. Embora se possa esperar que a atividade física consiga manter a massa muscular nessa situação, é evidente que o tecido não-adiposo também é catabolizado para fornecer energia na presença de grandes défi-

© 2005 Anura V Kurpad. Para mais informação sobre este tópico visite www.nutritiontexts.com

Quadro 4.1 Algumas das conseqüências funcionais da subnutrição

Físicas	Força e fadiga muscular
	Hipotermia
	Redução da função dos músculos respiratórios e da pressão exercida pela tosse, predispondo a infecções respiratórias
	Imobilidade predispondo à trombose venosa e embolia
	Comprometimento da função imunológica
	Redução da cicatrização de feridas
	Redução da altura final em mulheres, resultando em pequenas dimensões pélvicas e lactentes com baixo peso ao nascer
Psicológicas e comportamentais	Depressão
	Ansiedade
	Menor desejo de recuperar-se
	Autonegligência
	Vínculo precário da mãe com o filho
	Perda da libido

cits energéticos. A composição da perda de peso depende de diferentes condições nas quais ocorre o balanço energético negativo: em homens jovens normais e sadios, a perda de peso consiste em gordura e massa sem gordura, ao passo que, nos indivíduos obesos, pode consistir primariamente em massa gordurosa.

Metabolismo energético

As mudanças na composição corporal observadas durante o balanço energético negativo agudo são acompanhadas de alterações adaptativas no gasto energético. Essas mudanças no gasto energético podem ocorrer em um ou mais dos componentes do gasto energético. Esses componentes são constituídos pela taxa de metabolismo basal (TMB), pela termogênese ou produção de calor pelo corpo em resposta a diversos estímulos, e pela atividade física do indivíduo (Fig. 4.1).

As reduções observadas na TMB são mediadas, em parte, pela própria perda de peso, em que ocorre redução no volume dos tecidos do corpo metabolicamente ativos, e, em parte, através de reduções na atividade metabólica desses tecidos. No estudo de semi-

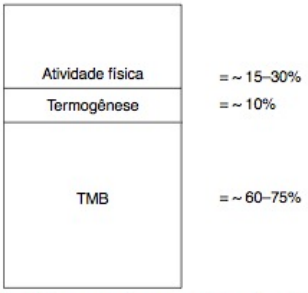


Fig. 4.1 Componentes do gasto energético total em 24 h.

inanição mencionado anteriormente (Keys *et al.*, 1950), a TMB dos indivíduos diminuiu em cerca de 25% quando expressa por quilograma de massa sem gordura (ou tecido metabolicamente ativo). Esse declínio foi mais rápido nas primeiras duas semanas, indicando que a redução da atividade metabólica do tecido sem gordura ocorreu rapidamente em resposta à deficiência de energia.

Os fatores subjacentes à redução na atividade da massa sem gordura incluem atividade reduzida do sistema nervoso simpático, que constitui parte do sistema nervoso autônomo e que impulsiona, em parte, a atividade de produção de calor da massa sem gordura. Outros fatores incluem alteração do metabolismo periférico da tireóide e redução da secreção de insulina, juntamente com utilização de substrato visando manter a produção de glicose e aumentar ao máximo o uso da gordura. A leptina (produto do gene *ob*), que é expressa no tecido adiposo e secretada na circulação, atua no nível hipotalâmico como mecanismo lipostático através da modulação da saciedade e atividade do sistema nervoso simpático. Os níveis de leptina apresentam-se baixos na anorexia nervosa, sugerindo que ela pode ser importante nos estados de subnutrição com baixa massa de gordura, atuando como modulador da resposta de preservação energética em resposta à deficiência de energia.

Outro modulador da resposta à subnutrição é a constituição genética do indivíduo. Num estudo interessante realizado em pares de gêmeos monozigóticos (Bouchard e Tremblay, 1997), o peso corporal e a mudança de sua composição foram estudados depois de 93 dias de balanço energético negativo induzido por aumento do exercício com ingestão dietética constante. A variação dentro do par de gêmeos foi muito menor do que a variação entre pares quanto à perda de peso, gordura corporal, gordura visceral e relação de troca respiratória durante o exercício (ver Fig. 4.2 para alteração do peso), mostrando que os indiví-

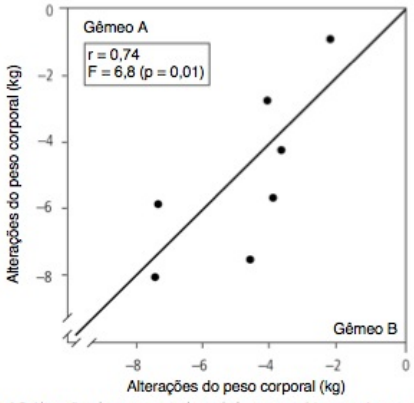


Fig. 4.2 Alterações do peso corporal com balanço energético negativo em sete pares de gêmeos. Gêmeo A na ordenada e gêmeo B na abscissa. Reproduzida de Bouchard e Tremblay (1997), com permissão.

duos com o mesmo genótipo apresentam maior semelhança nas respostas do que indivíduos com diferentes genótipos.

Por outro lado, houve também achados de aumento da TMB por kg de peso corporal em vários estudos clínicos de deficiência de energia, e é possível que esses achados divergentes sejam decorrentes de vários fatores, como o fato de o paciente estar ou não num estado de recuperação, ou devido a erros metodológicos durante a medida da TMB. O aumento da TMB também pode dever-se ao estresse imposto pela doença em situações clínicas (ver adiante).

As alterações na termogênese também podem explicar, em parte, a diminuição do gasto energético total em resposta à inanição total ou parcial, embora não sejam tão consistentes ou notáveis quanto a queda da TMB na deficiência energética negativa aguda. Constatou-se que a resposta termogênica a um estímulo ao frio é menor em mulheres idosas subnutridas internadas com fratura de fêmur.

Mesmo em indivíduos sadios sob os demais aspectos, a semi-inanição ou a inanição levam a uma redução da atividade física. Em termos de comportamento, a imposição de uma deficiência energética aguda também provoca apatia, com acentuada redução da atividade espontânea. Uma diminuição na ingestão de alimentos resulta em alteração na seleção de padrões de atividade discricionários, com escolha de padrões discricionários de menor atividade. Essas mudanças de comportamento visam obviamente aumentar ao máximo a probabilidade de sobrevida em condições de deficiência energética aguda.

Por conseguinte, de modo global, parece que a deficiência de energia está associada a uma perda de peso corporal, juntamente com alterações na composição corporal, bem como redução da TMB e atividade física. A Fig. 4.3 mostra como esses fatores interagem entre si para obter um menor gasto de energia na presença de balanço energético negativo agudo.

Se a redução do gasto energético for adequada para compensar a diminuição do aporte de energia que causou o balanço energético negativo, permitindo a obtenção de um novo balanço energético neutro, o indivíduo pode sobreviver, apesar de um nível mais baixo de nutrição. Isso leva a uma deficiência energética crônica (DEC) que é discutida adiante. Se não for possível a ocorrência de uma resposta homeostática devido à presença de grave déficit energético, a energia do corpo e as reservas musculares continuam sendo perdidas até atingir uma perda de peso letal, habitualmente quando o peso corporal ou a massa sem gordura caem para cerca da metade de seu valor original.

Metabolismo das proteínas

Quando há uma redução do aporte de nitrogênio (proteína), a excreção de nitrogênio também diminui, embora esse declínio possa levar alguns dias para ocorrer. Em indivíduos submetidos a dietas hipoprotéicas, podem ser necessários cerca de 7-14 dias para que a excreção de nitrogênio (N) se estabilize em um novo nível mais baixo (Fig. 4.4). Esse aspecto é importante na avaliação do balanço N, particularmente em um curto período de tempo, visto que a ingestão anterior de N influencia a quantidade de sua excreção.

Essa adaptação poupa as proteínas corporais e preserva as funções essenciais no organismo, visto que a perda de proteína nunca atinge zero, ocorrendo perda de proteína do corpo, primariamente da massa muscular esquelética. Na subnutrição mais crônica (mas não na inanição), a perda relativamente maior de massa muscular leva a um aumento da relação entre víscera e massa muscular esquelética quanto à massa sem gordura. Um importante aspecto é que, quando o aporte de proteínas é agudamente reduzido, observa-se uma perda transitória de N ao longo de vários dias. Essa perda tem sido atribuída a um reservatório "lábil" de proteína corporal, que diminui quando há uma redução do aporte de proteína (e que, inversamente, sofre expansão quando aumenta o aporte de proteína); todavia, a identidade desse reservatório de proteína corporal ainda não foi estabelecida nos seres humanos.

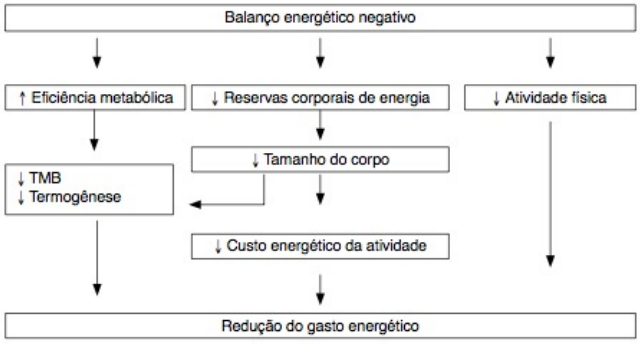


Fig. 4.3 Interação entre os fatores que levam a uma redução do gasto energético como resultado do balanço energético negativo. TMB = taxa de metabolismo basal.

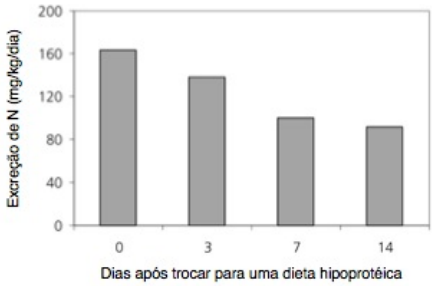


Fig. 4.4 Taxa de alteração na excreção de N após substituição de um aporte de proteína elevado para uma baixa ingestão. Redesenhada de Quevedo *et al.* (1994).

A redução adaptativa na excreção de N durante a privação de proteína pode ser mediada por uma diminuição na oxidação dos aminoácidos, ou devido à formação reduzida de amônia nos rins ou a uma redução da formação de glicose (gliconeogênese) no fígado. A necessidade de glicose, que, em condições de inanição, é suprida pela proteólise, visa primariamente fornecer glicose aos tecidos que necessitam dela, particularmente o cérebro. Embora os cetoácidos, que derivam da gordura, passem a constituir um importante combustível para o cérebro à medida que a inanição progride, eles não eliminam as necessidades de glicose do cérebro. O aumento do aporte energético melhora o balanço N, assim como o faria um aumento no aporte de N; quando tanto o N quanto a energia são supridos em seus níveis mínimos necessários, pode-se esperar que o balanço N caia para zero. Por conseguinte, pode-se afirmar que a energia possui um efeito de preservação da proteína na faixa de submanutenção da ingestão de proteínas. O efeito do aporte de N e de energia sobre o balanço N é interdependente e complexo. O nível de aporte de N determina a mudança no balanço N que pode ser obtida com um aumento no aporte energético. Por outro lado, o efeito do aporte energético sobre o balanço N depende da faixa de aporte dentro da qual ocorrem alterações no suprimento de energia, e foi relatado um valor de 7,5 mg de N/kcal de energia para aportes energéticos de submanutenção de até cerca de 15 kcal/kg (Fig. 4.5).

Pode-se atribuir cerca de um terço da variação no balanço N a variações no aporte energético em relação às necessidades, e são adquiridos (ou preservados) 1-1,5 mg N/kg de peso corporal por 1 kcal/kg de peso corporal adicional de aporte energético com níveis de manutenção de aporte. Isso levou à sugestão de que, na subnutrição, a inclinação alta da relação entre balanço N e aporte energético se deve à reposição ou manutenção da massa celular corporal, enquanto, com um elevado aporte energético, o N retido pode ser necessário para sustentar a energia adicional retida na forma de gordura.

O tipo de fonte de energia (carboidratos ou lipídios) também é importante na determinação da influência da energia sobre o balanço N. Na faixa de submanutenção de aporte de proteína, constatou-se que os carboidratos são mais efetivos do que as gorduras, possivelmente devido à maior influência insulinogênica dos carboidratos. Com aportes de manutenção, bem como no contexto clínico, constatou-se que tanto os carboidratos quanto os lipídios são igualmente efetivos, embora alguns estudos tenham sugerido que uma dieta rica em gordura/glicose é superior a uma dieta pobre em gordura/glicose (McCargar *et al.*, 1989). Essas observações mostram que a energia poupa as proteínas, e foi constatada a eficiência de 100-150 g de glicose por dia para reduzir a cerca da metade a excreção de N da uréia.

As medidas da taxa de renovação das proteínas mostram que isso muda pouco — ou não muda — com uma redução moderada no aporte de proteína, embora, na presença de grave deficiência protéica, ocorra uma redução na renovação das proteínas corporais totais. A síntese corporal total de proteínas não parece modificar-se com a alimentação, e as alterações observadas na proteólise parecem mediar a maior parte das alterações reguladoras agudas associadas à alimentação e ao jejum. Embora a taxa de síntese corporal total de proteínas permaneça relativamente inalterada, pode haver diferenças nas taxas de síntese de proteínas de tecidos específicos. Em ratos submetidos a um baixo aporte de proteína, as taxas de síntese protéica apresentam-se reduzidas no músculo, porém aumentadas no fígado. A taxa de síntese de albumina também diminui com um baixo aporte de proteína; entretanto, isso é seguido de uma redução do catabolismo, observando-se o mesmo depois de alguns dias. Além disso, ocorre também transferência de albumina do espaço extravascular para o intravascular, preservando, assim, as concentrações séricas de albumina. De forma semelhante, um aporte relativamente baixo de proteína não modifica as concentrações de outras proteínas secretoras hepáticas, como a proteína de ligação do retinol e a transferrina.

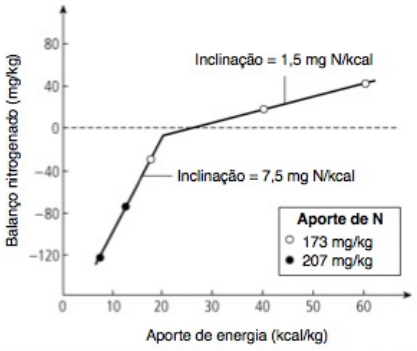


Fig. 4.5 Relação entre o balanço N e o aporte de energia. Reproduzida de Elwyn *et al.* (1980), com permissão.

Existem outros nutrientes importantes na manutenção da massa sem gordura. Os constituintes intracelulares, como o potássio e o fósforo, também são importantes na manutenção de um balanço N positivo, quando se fornece uma dieta adequada em proteína e energia a pacientes desnutridos. As dietas sem potássio ou fósforo ocasionam um balanço N negativo, mesmo quando todos os outros nutrientes são adequados, enquanto uma dieta com deficiência de sódio diminui a extensão do balanço N positivo observado em pacientes desnutridos aos quais se fornece uma dieta adequada nos demais aspectos.

Mediadores hormonais

Durante a inanição, a manutenção dos níveis de glicemia é de suma importância para o organismo. Assim, a inanição está associada a uma diminuição de insulina, o hormônio hipoglicemiante, e a um aumento dos hormônios contra-reguladores cuja função é aumentar a glicose, incluindo glucagon, que promove a produção hepática de glicose. As concentrações diminuídas de insulina também propiciam uma redução na utilização periférica da glicose e um aumento na mobilização da gordura. Em conseqüência, os ácidos graxos tornam-se um importante combustível oxidativo para os tecidos periféricos durante a inanição. Os níveis de hormônios tireóideos também sofrem alterações, visto que a forma ativa do hormônio (T_3) encontra-se reduzida, enquanto ocorre aumento nos níveis séricos da forma inativa (T_3 reversa). A atividade do sistema nervoso simpático também está reduzida, assim como as concentrações séricas de catecolaminas. A implicação de uma redução desses hormônios em termos nutricionais consiste numa diminuição do gasto energético, reduzindo, assim, a magnitude do balanço energético negativo.

Função imunológica na subnutrição

O sistema imunológico depende das atividades celulares e secretoras que necessitam de nutrientes da mesma forma que outros processos do corpo. A desnutrição protéico-calórica grave provoca um declínio da função imunológica, em termos do número de linfócitos, imunidade celular, anticorpos e fagocitose, com conseqüente aumento da morbidade infecciosa. Os níveis de outros mediadores imunes, incluindo a maioria dos componentes do complemento (o complemento é um importante mediador da inflamação, que é ativado pelos anticorpos), também estão diminuídos na desnutrição protéico-energética. A diminuição da imunocompetência observada na subnutrição constitui um tipo de imunodeficiência adquirida, e ocorrem vários efeitos clínicos adversos, como infecções oportunistas, acentuada depressão da resposta de hipersensibilidade cutânea tardia e freqüência aumentada de septicemia. O baixo aporte de proteína também resulta em declínio da imunidade tanto celular quanto humoral.

Embora as deficiências isoladas de nutrientes sejam raras nos seres humanos, existem evidências experimentais sobre a importância de vários nutrientes, como vitaminas (vitaminas A, C e E, piridoxina e folato) e minerais, como zinco, ferro, cobre e selênio. Alguns aminoácidos, como arginina e glutamina e outros nutrientes, como ácidos graxos poliinsaturados *n*-3, são importantes para funções imunológicas específicas, como a imunidade das células T, e podem ser benéficos na cicatrização de feridas e também na resistência a infecções e tumorigênese.

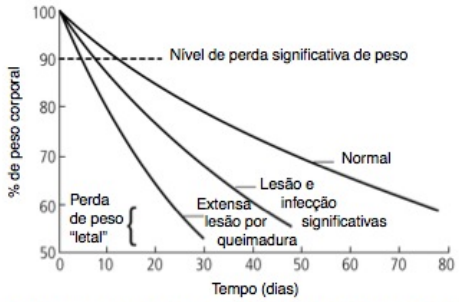


Fig. 4.6 Efeito da infecção e da lesão sobre a perda de peso. Reproduzida de Souba e Wilmore (1998).

4.3 Fisiopatologia da subnutrição complicada por estresse

A coexistência de subnutrição e estresse de lesão ou infecção leva a uma potencialização da taxa com que a depleção nutricional ocorre. Essa situação é ilustrada na Fig. 4.6, que mostra que a redução do peso corporal ocorre muito mais rapidamente quando a inanição está associada a lesão ou infecção.

Metabolismo energético

Em situações de lesão ou infecção, ocorre aumento da TMB, cujo grau depende da gravidade da lesão. Assim, a TMB pode até duplicar com queimaduras de mais de 40% da superfície corporal, enquanto pode aumentar apenas em cerca de 25% em pacientes com fraturas de ossos longos, podendo ser até menor após uma cirurgia (Fig. 4.7). Se houver febre associada à lesão, a taxa metabólica irá aumentar concomitantemente. Entretanto, isso não significa necessariamente que as necessidades energéticas do paciente irão aumentar acentuadamente. Em pacientes enfermos que tendem a estar acamados, o aumento da TMB em conseqüência do estresse imposto pela doença pode ser compensado pela diminuição da atividade física, de modo que pode não haver nenhuma mudança drástica no gasto energético diário total.

Metabolismo das proteínas

Na presença de lesão, ocorre também perda de nitrogênio, que pode ser extensa o suficiente para resultar em emaciação

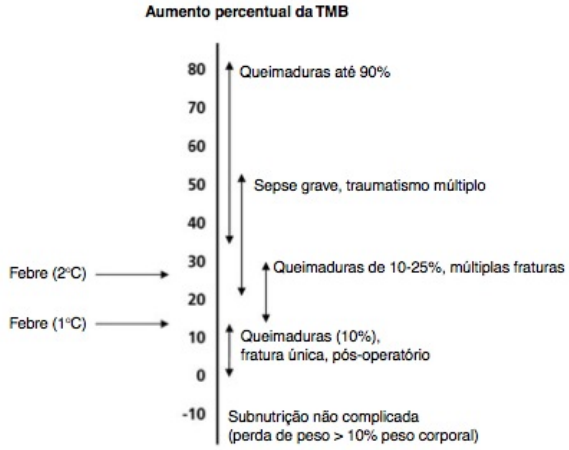


Fig. 4.7 O efeito da doença e da subnutrição sobre a taxa de metabolismo basal (TMB). Modificada de Elia (1991).

e fraqueza musculares. A quantidade de perda de N varia, dependendo da gravidade da lesão; todavia, em geral, sempre ocorre maior perda. Isso contrasta com o quadro de perda reduzida de N em conseqüência da adaptação a um baixo aporte de proteínas, como mostra a Fig. 4.4. Verifica-se um aumento na taxa de síntese de proteína associado a um aumento ainda mais acentuado da taxa de degradação protéica, resultando em perda efetiva de N. O estado nutricional precedente do paciente é importante na determinação de sua massa muscular e, possivelmente, na quantidade de N perdida dos músculos após a lesão. Os aminoácidos liberados do músculo em resposta à lesão não equivalem à composição do músculo que sofre deterioração, e a alanina e glutamina representam cerca de 60% dos aminoácidos liberados do músculo após uma lesão. Enquanto a glutamina é captada pelos rins para a geração de amônia e pelo intestino como combustível oxidativo, a alanina é captada pelo fígado para síntese de glicose. Além disso, o efluxo de aminoácidos do músculo também serve como combustível para a síntese de proteínas de fase aguda no fígado. No paciente com subnutrição ou inanição, essa perda poderá ser intensificada por causa da incapacidade de repor a degradação de proteína que é necessária para fornecer a energia a esses processos. Assim, um músculo que sofreu depleção pode não mais fornecer substratos suficientes aos órgãos esplâncnicos para manter a integridade intestinal e uma alta imunocompetência, criando, assim, um ciclo vicioso. Não se sabe com que velocidade o músculo depletado pode ser restaurado em pacientes subnutridos, e é possível que esse músculo só seja restaurado muito lentamente, dependendo da atividade e dos exercícios durante a reabilitação.

Mediadores hormonais

Existem vários mediadores hormonais e de citocinas para a resposta catabólica à lesão. Tipicamente, ocorrem níveis elevados de catecolaminas e de cortisol, ao contrário da situação observada na inanição não complicada, promovendo aumento do gasto energético, perda de nitrogênio e produção de glicose, juntamente com mobilização dos ácidos graxos livres. Os níveis de insulina encontram-se reduzidos na resposta inicial à lesão; entretanto, aumentam subseqüentemente no decorrer da resposta à lesão, à medida que aparece uma resistência à insulina, provavelmente mediada pelo cortisol e pelas catecolaminas. Os níveis de glucagon também estão aumentados para facilitar a produção de glicose. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα), a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6), também são importantes na estimulação da síntese de proteínas de fase aguda (que, por sua vez, é impulsionada pelos aminoácidos provenientes do músculo), na perda aumentada de proteínas musculares, no aumento da lipólise e na febre, resultando em maior gasto energético.

Se a resposta metabólica aumentada continuar juntamente com a subnutrição, irá resultar em caquexia, caracterizada por extrema perda de peso, emaciação tecidual e anorexia. Por sua vez, esta última contribui para a emaciação através de um ciclo vicioso. Pode ocorrer caquexia em doenças crônicas, bem como no câncer e na AIDS.

4.4 Subnutrição crônica

A subnutrição crônica ou deficiência energética crônica (DEC) é um estado de peso estável na presença de um aporte energético

inferior ao normal. Esse estado é atingido em conseqüência de um baixo peso corporal e reservas de gordura também baixas; todavia, o estado de saúde do indivíduo encontra-se normal, e a função fisiológica do corpo não é comprometida a ponto de o indivíduo ser incapaz de levar uma vida economicamente produtiva. Embora esse estado ocorra em grau muito pequeno nos países desenvolvidos, pode-se descrever a presença de DEC em 25 a 50% dos adultos nos países em desenvolvimento.

Um aporte inadequado de energia durante a infância e a adolescência tem como conseqüências a redução das dimensões corporais e o baixo IMC. Nos indivíduos com DEC, observa-se também uma parada do desenvolvimento, devido à presença de baixo aporte energético e infecções repetidas concomitantes na infância e na adolescência. Tanto a gordura corporal quanto a massa sem gordura estão diminuídas em comparação com indivíduos normalmente nutridos. Considerando-se a massa sem gordura, observa-se uma perda relativamente maior de músculo, indicando um aumento da relação entre vísceras e músculos. É importante assinalar que, nos indivíduos com subnutrição crônica, a TMB expressa por kg de peso corporal ou massa sem gordura pode não estar diminuída, como o que ocorre nos indivíduos com subnutrição aguda. Quando se examina a relação entre a TMB e o peso corporal, observa-se uma reta com inclinação positiva. Quando essa reta é traçada até o peso corporal zero, a TMB não cai para zero, como seria de esperar com uma relação simples; em seu lugar, verifica-se uma intercepção positiva no eixo *y*. Por conseguinte, a simples expressão da TMB por kg de peso corporal pode não constituir a melhor maneira de investigar diferenças da TMB entre indivíduos normais e subnutridos.

Todavia, pode existir também uma explicação fisiológica para os achados divergentes de aumento na TMB por kg de peso corporal ou massa sem gordura, o que pode ser explicado, em parte, pela contribuição relativamente maior das vísceras na taxa metabólica. De modo semelhante, em termos de renovação das proteínas, esses indivíduos apresentam aumento na taxa de renovação das proteínas expressas por kg de peso corporal e, embora a relação entre a renovação de proteína e o peso corporal também tenha uma intercepção *y* positiva, a explicação fisiológica para a maior renovação de proteínas consiste na perda relativa dos tecidos de renovação lenta, como o músculo, em comparação com a preservação das proteínas de renovação mais rápida das vísceras.

A desnutrição marginal crônica também está associada a uma redução da força de preensão, e os estudos realizados mostraram que adultos com DEC apresentam menor força de preensão das mãos, em termos absolutos, bem como quando corrigida para a área muscular do antebraço, em comparação com indivíduos bem nutridos. Além disso, constatou-se que indivíduos com DEC também apresentam fadiga mais rapidamente quando submetidos a protocolos laboratoriais padronizados de exercício isotônico e isométrico, em comparação com indivíduos bem nutridos, embora alguns estudos não tenham constatado nenhuma diferença quanto à resistência entre indivíduos desnutridos e normais. Quando considerados em conjunto, os indivíduos com DEC apresentam uma redução do desempenho muscular esquelético, que é explicada, em grande parte, pela diminuição da massa muscular, mas que também pode dever-se, em parte, a alterações funcionais no músculo esquelético.

4.5 Subnutrição no indivíduo idoso

O número de indivíduos idosos está aumentando na maioria das populações em conseqüência de uma expectativa de vida mais longa; entretanto, dispõe-se de poucos dados sobre os efeitos da subnutrição nesses indivíduos a longo prazo ou em indivíduos idosos com deficiência energética crônica. O gasto energético diário total do indivíduo idoso diminui com a idade progressiva em cerca de 0,4 MI/dia/década. A redução da TMB e da atividade física é, em grande parte, responsável por essa mudança, com alterações menores na termogênese. O indivíduo idoso também perde massa muscular, um processo denominado sarcopenia, que também está associado a uma redução na força dos músculos esqueléticos. A redução da massa muscular esquelética tem sido associada, pelo menos em parte, a um aporte subótimo de proteína e disponibilidade de aminoácidos. Nas mulheres idosas, o consumo de dietas com quantidade adequada de energia, porém deficientes em proteínas, resultou em diminuição significativa da função do músculo adutor do polegar, enquanto, em pessoas idosas que recebem suplementos e seguem um esquema de exercícios de resistência, observou-se um aumento da massa muscular. O envelhecimento também está associado a um declínio da função imunológica, complicando o problema numa situação clínica; todavia, o aporte nutricional adequado pode modificar esse declínio da imunidade.

Um estudo clínico de subalimentação de indivíduos idosos em cerca de 3,4 MI/dia, de 3 semanas de duração, mostrou que os indivíduos reduziram seu gasto energético em repouso e total no mesmo grau de indivíduos normais jovens submetidos a uma restrição energética de magnitude semelhante. O declínio no gasto energético em repouso foi maior do que o esperado pela perda de peso apenas, como é esperado na subnutrição aguda; todavia, esse declínio foi menor do que aquele observado nos adultos mais jovens. Um estudo mais prolongado de subalimentação em cerca de 3,7 MI/dia, de 6 semanas de duração, mostrou que os indivíduos de idade mais avançada perdem maior quantidade de peso do que indivíduos mais jovens e relataram uma freqüência significativamente mais baixa de fome durante o período de subalimentação. Quando foram acompanhados durante um período de 6 meses de alimentação normal não restrita, não readquiriram o peso perdido. Acredita-se que o envelhecimento está associado a um comprometimento significativo no controle da ingestão de alimento em resposta a alterações anteriores no aporte de energia.

Pacientes idosos hospitalizados apresentam uma alta prevalência de desnutrição, com desfechos adversos relacionados a complicações, mortalidade e duração da permanência no hospital. Esses pacientes precisam ser identificados, e o suporte nutricional pode melhorar os desfechos clínicos nesses indivíduos. O suporte nutricional também possui efeitos benéficos sobre a taxa de readmissão hospitalar e na capacidade do paciente idoso de ser mantido em casa, embora a recuperação da massa muscular perdida pareça ser pouco provável. Existe uma situação em que se deve fornecer uma nutrição adequada a pacientes idosos; um estudo de pacientes idosos desnutridos com fratura de quadril mostrou que a sua capacidade de deambular após a cirurgia melhorou após suporte nutricional; todavia, ainda não se dispõe de fortes evidências para muitos outros desfechos nesses indivíduos, particularmente em termos de morbidade e mortalidade.

4.6 Avaliação da subnutrição

Deve-se efetuar uma distinção entre triagem nutricional e avaliação nutricional. A primeira consiste num rápido procedimento geral, freqüentemente efetuado por profissionais de saúde não especializados, para identificar indivíduos com risco de subnutrição. A avaliação nutricional é um estudo profundo do estado nutricional, normalmente realizada por um especialista em nutrição, como um nutricionista, sendo específica para a doença e o paciente.

A avaliação da subnutrição pode ser considerada em duas perspectivas. Do ponto de vista nutricional e fisiológico, seria interessante conhecer as conseqüências da subnutrição sobre a composição e função corporais. Do ponto de vista clínico, seria interessante conhecer o valor de previsão da avaliação, particularmente no estabelecimento do desfecho clínico. Além disso, a perspectiva clínica também valorizaria as avaliações que proporcionam um diagnóstico precoce de subnutrição, de modo que se possa iniciar imediatamente um suporte nutricional. Seria ideal ter um único teste ou índice capaz de fornecer uma avaliação nutricional específica e sensível, bem como uma informação que previsse o desfecho clínico. Na prática, isso não acontece, e as avaliações clínicas simples do estado nutricional mostraram-se tão úteis quanto testes aprimorados e complexos na definição do estado nutricional para propósitos clinicamente úteis. Uma boa avaliação nutricional também é importante na decisão das necessidades de nutrientes do indivíduo (ver Cap. 2).

4.7 Tratamento

O objetivo do tratamento da subnutrição no contexto clínico é duplo: existe uma necessidade de impedir a progressão da subnutrição (para evitar a perda de peso e manter o peso corporal) e fornecer nutrientes para obter uma repleção nutricional (ganho ponderal). Além disso, o suprimento de nutrientes a pacientes enfermos e subnutridos tem pouca probabilidade de ser efetivo em termos de desfecho clínico na presença de sepse e alteração do metabolismo, como resistência à insulina e eventos mediados por citocinas, a não ser que a patologia subjacente seja tratada. A primeira etapa consiste em determinar as necessidades nutricionais do paciente, seguida de decisões sobre a forma de suprimento desses nutrientes.

Avaliação das necessidades de energia e proteína

A avaliação da necessidade de energia num paciente desnutrido baseia-se no gasto energético. Como mostra a Fig. 4.1, o principal componente do gasto energético é a TMB, que pode ser medida por calorimetria indireta ou prevista por meio de equações que utilizam parâmetros facilmente mensuráveis, como peso corporal, altura e idade do paciente. Para uma medida verdadeira da TMB, é necessário preencher várias condições no indivíduo sadio, incluindo estado de jejum, repouso completo quando no estado de vigília e termoneutralidade do ambiente. Essas condições têm pouca probabilidade de serem preenchidas no estado clínico, e a medida do metabolismo nessas condições pode ser, quando muito, denominada taxa de metabolismo em repouso (TMR). Pode-se prever a TMR pelo emprego de equações previsoras baseadas na idade e no sexo que foram recomendadas pela FAO/OMS, UNU (1985).

A equação de Harris-Benedict é uma equação simples que utiliza o peso corporal, a altura e a idade para cada sexo. Essa equação estabelece que a necessidade de energia (kcal/dia) pode ser calculada da seguinte maneira:

Para homens: Necessidade de energia =
$(1{,}37 \times P) + (5{,}0 \times A) - (6{,}8 \times I) + 66$

Para mulheres: Necessidade de energia =
$(9{,}6 \times P) + (1{,}9 \times A) - (4{,}7 \times I) + 65{,}5$

onde P é o peso em kg, A a altura em cm e I a idade em anos.

Pode-se esperar algum erro com o uso dessas equações, que é da ordem de 10-20%. Se houver alguma doença coexistente, produzirá um aumento da TMB, e um fator de estresse apropriado para a doença terá que ser multiplicado na TMB. Por exemplo, se a TMB medida for de 1.200 kcal/dia, e o fator de estresse relacionado à doença for de 1,3, a TMB passa a ser de $1.400 \times 1{,}3 = 1.560$ kcal/dia.

Uma vez conhecida a TMB, pode-se obter o gasto energético total, utilizando-se fatores que representam os outros componentes que são múltiplos da TMB. Em geral, como a atividade física constitui o outro componente principal do gasto energético, apenas esse fator precisa ser considerado para fins práticos. O fator de atividade física depende de o paciente estar confinado ao leito ou ativo. O gasto energético total baseado na atividade varia de cerca de 1,3 a 1,5 vezes a TMB (Fig. 4.8).

A diminuição da atividade física durante a doença compensa habitualmente qualquer aumento da TMB em conseqüência do

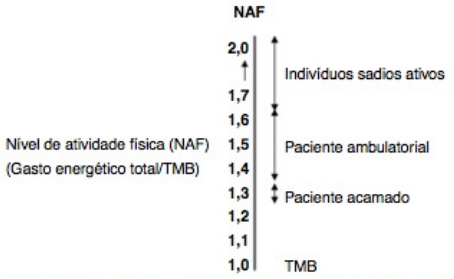


Fig. 4.8 Níveis de atividade física (NAF). Esse fator é multiplicado na taxa de metabolismo basal (TMB) para obter o gasto energético total.

estresse, e, de modo global, não é geralmente necessário fornecer mais do que um aporte energético modesto. Não há evidências que apóiem o uso da hiperalimentação ou do aporte de grandes quantidades de energia a pacientes enfermos.

A necessidade de proteína depende, até certo ponto, da energia fornecida; entretanto, é preciso suprir a verdadeira necessidade de proteína nos pacientes subnutridos. Conforme assinalado anteriormente, a necessidade de energia habitualmente não está aumentada, e o simples suprimento de um excesso de energia não irá promover um balanço N positivo se o aporte de proteína não for adequado. O aporte normal de proteína considerado seguro, no sentido de atender as necessidades de 95% da população, é de 1 g/kg/dia. Essa proteína também precisa fornecer aminoácidos essenciais em quantidades adequadas. Dados recentes (que ainda são objeto de polêmica) sobre a necessidade de aminoácidos essenciais indicam que ela é maior do que se acreditava anteriormente, exigindo a inclusão de proteína de boa qualidade na dieta. Por conseguinte, as proteínas provenientes exclusivamente de cereais tendem a ter um teor limitado de lisina, de modo que é também necessário incluir na dieta alimentos complementares apropriados além dos cereais, como legumes ou fontes de proteína animal. Quando o acréscimo de proteína constitui a meta da terapia nutricional, é necessário aumentar o aporte de proteína para 1,5 g/kg/dia; todavia, o ideal é não ultrapassar 2 g/kg/dia, visto que os rins e o fígado podem ter capacidade reduzida de tolerar uma alta carga de aminoácidos. Quando expresso como percentagem da energia suprida, o aporte de proteína deve ser de cerca de 15%.

Isso não significa que os aminoácidos não-essenciais não sejam importantes. Hoje em dia, sabe-se que esses aminoácidos desempenham importantes papéis nas funções de manutenção do organismo, como aquelas envolvidas na defesa do corpo, bem como no movimento e na absorção de nutrientes. Incluem as funções dos músculos esqueléticos, imunológica e intestinal, que são particularmente importantes durante o estresse (Quadro 4.2). Em nível de necessidade de aporte, considerando-se os dados recentes sobre as necessidades de aminoácidos essenciais, os aminoácidos não-essenciais devem constituir cerca de 70% do aporte total de aminoácidos.

Nos estados de doença, certos aminoácidos podem tornar-se essenciais, e o processo é conhecido como essencialidade condicional. A glutamina é um exemplo de aminoácido condicionalmente essencial; atua como combustível respiratório preferido para os linfócitos, os hepatócitos e as células mucosas intestinais. A presença de baixas concentrações plasmáticas de glutamina reflete uma redução das reservas nos músculos, e essa disponibilidade diminuída de glutamina no estado catabólico parece estar relacionada com um aumento na morbidade e mortalidade. A adição de glutamina à nutrição de pacientes clínicos, na forma de nutrição enteral ou parenteral, pode reduzir a morbidade, e vários estudos clínicos avaliaram a eficácia e a exeqüibilidade do uso de

Quadro 4.2 Aminoácidos não-essenciais nas funções de manutenção do corpo

Sistema	Função	Produto	Precursor
Intestino	Energia	ATP	Glu/Asp/Gln
	Crescimento	Ácidos nucléicos	GLn/Asp/Gly
	Proteção	Glutationa	Cys/Glu/Gly
		Óxido nítrico	Arg
Músculo	Energia	Creatina	Gly/Arg
Nervoso	Transmissores	Glutaminérgico	Glu
		Glicinérgico	Gly
		Óxido nítrico	Arg
Imunológico	Peroxidativa	Glutationa	Cys/Glu/Gly
	Linfócitos		Glu/Arg/Asp
Cardiovascular	Regulação da pressão arterial	Óxido nítrico	Arg

Modificado de Reeds (2000).
Glu, glutamato, Asp, aspartato, Gly, glicina, Cys, cisteína, Arg, arginina, Gln, glutamina.

suplementação de glutamina. De forma semelhante, a arginina pode limitar a função imunológica e, portanto, ser condicionalmente essencial; a nutrição com quantidades aumentadas de nutrientes específicos destinados a reforçar a imunidade é denominada imunonutrição. Constatou-se que pacientes criticamente enfermos, alimentados com uma dieta hiperprotéica enriquecida com arginina, fibra e antioxidantes, apresentam uma taxa significativamente menor de sepse relacionada a cateteres, embora não se tenha observado nenhuma diferença em termos de mortalidade ou tempo de permanência no hospital. A resposta de pacientes subnutridos a essa imunonutrição depende de seu nível anterior de antioxidantes e, talvez, de seu genótipo também.

Necessidades de outros nutrientes

O suprimento de energia e proteínas em quantidades adequadas ao paciente deve ser acompanhado de outros nutrientes, como micronutrientes e eletrólitos. Quando ocorre depleção tecidual na subnutrição, observam-se desvios hidroeletrolíticos, que podem causar problemas na alimentação do paciente (discutidos na síndrome de realimentação). Conforme assinalado anteriormente, as dietas que carecem de potássio ou de fósforo provocam um balanço nitrogenado negativo, mesmo quando todos os outros nutrientes, como energia e proteínas, são adequados, enquanto uma dieta sem sódio pode reduzir a extensão do balanço nitrogenado positivo em pacientes desnutridos que recebem uma dieta adequada nos demais aspectos. Os níveis de zinco também caem quando pacientes desnutridos são alimentados, e os suplementos energéticos a crianças com desnutrição protéico-energética não são efetivos na ausência do zinco. O zinco também é um importante micronutriente na diarréia e no estresse cirúrgico. O ferro constitui um importante micronutriente em pacientes anêmicos. O Quadro 4.3 relaciona os sinais e sintomas causados pela deficiência de vitaminas e minerais no corpo. Na presença de doença, as necessidades de vitaminas e de minerais tendem a aumentar. De modo geral, é muito importante fornecer uma dieta balanceada em todos os nutrientes, e o aporte não balanceado de nutrientes freqüentemente pode ser observado em situações nas quais se institui uma alimentação artificial através do uso de misturas elementares, ou em situações nas quais são administrados suplementos energéticos sem atenção às proteínas e aos micronutrientes.

Quadro 4.3 Manifestações clínicas das deficiências de micronutrientes

Micronutrientes	Sintoma/sinal
Tiamina (B_1)	Beribéri, encefalopatia de Wernicke
Riboflavina (B_2)	Glossite, queilose
Piridoxina (B_6)	Dermatite, neuropatia
Niacina[a]	Pelagra
Ácido fólico	Anemia megaloblástica
Cobalamina	Anemia megaloblástica, glossite, diarréia, neuromiopatia
Ácido ascórbico	Escorbuto
Vitamina A	Xeroftalmia, cegueira noturna, infecções
Vitamina D	Osteomalacia
Vitamina K	Anormalidades da coagulação
Ferro	Anemia
Zinco	Exantema, anorexia, retardo do crescimento, alopecia
Iodo	Hipotireoidismo
Selênio	Miocardiopatia, miosite
Cobre	Anemia, neutropenia, infecções

[a] Equivalentes de niacina.

4.8 Problemas potenciais com a suplementação nutricional na subnutrição

Várias complicações são possíveis quando se administram nutrientes a pacientes, incluindo desde problemas relacionados com uma alimentação agressiva e superalimentação (ver adiante), até aqueles associados especificamente à nutrição enteral e parenteral. A retenção gástrica e o risco de aspiração do conteúdo gástrico constituem complicações da nutrição enteral. Uma velocidade lenta de administração de calorias é importante, assim como a determinação dos resíduos alimentares no estômago, particularmente no estágio inicial da alimentação. Para evitar esse problema, são utilizadas sondas nasoenterais. Outro problema relacionado à nutrição enteral é a diarréia, com cólicas e náusea associadas. As razões importantes dessa complicação podem incluir a contaminação bacteriana da alimentação ou a velocidade rápida de infusão do alimento. Os distúrbios de eletrólitos que surgem em conseqüência da diarréia também devem ser investigados.

A nutrição parenteral total (NPT) é administrada através de uma veia central, e existem vários problemas técnicos associados à introdução do cateter. É mais apropriado que a colocação do cateter seja feita por uma pessoa experiente nesse procedimento, e também é importante assegurar que o cateter seja apenas utilizado para a administração de nutrição, e não para a coleta de sangue. A sepse do cateter representa uma grave complicação da NPT, podendo anular todos os benefícios obtidos da nutrição, além de aumentar significativamente os custos de assistência, de modo que não se deve poupar esforço para seguir as orientações corretas acerca dos cuidados com o cateter. A presença de febre baixa ou de febre com picos de temperatura constitui uma indicação de possível ocorrência de sepse do cateter. Podem surgir complicações metabólicas, como a hiperglicemia, devido à administração de glicose numa velocidade mais rápida do que a que pode ser depurada pelo corpo. Além disso, a própria doença também pode diminuir a capacidade do organismo de utilizar a glicose. Podem ocorrer também outras complicações metabólicas relacionadas a distúrbios eletrolíticos, que são discutidos adiante.

As complicações metabólicas da superalimentação podem ser reduzidas pela identificação de pacientes de risco, efetuando-se uma avaliação adequada, coordenando-se os planos de assistência interdisciplinar e efetuando-se uma monitoração e intervenção apropriadas e no momento correto.

A monitoração do suporte nutricional é essencial para manter a estabilidade metabólica e promover a recuperação. As complicações devem ser documentadas, e as intervenções e desfechos da assistência clínica avaliados de modo regular para estabelecer a adequação do suporte nutricional ministrado.

Síndrome de realimentação

Quando pacientes com grave subnutrição recebem uma repleção nutricional, ocorre expansão do volume extracelular devido a um equilíbrio do sódio e equilíbrio hídrico positivos, podendo causar edema de declive. Quando pacientes com depleção recebem suplementos energéticos e protéicos, ocorre estimulação do armazenamento de glicogênio e retenção de N, com síntese de proteínas celulares e movimento de água para o interior das células. Quando são administrados carboidratos como principal fonte de energia, a secreção de insulina é estimulada, resultando em aumento da captação celular de glicose, fósforo, água e outros minerais, como potássio e magnésio. A expansão do volume extracelular e circulatório com a realimentação também pode resultar em estresse do músculo cardíaco ainda depletado desses pacientes.

É importante estar atento ao aparecimento da síndrome de realimentação quando se inicia a terapia nutricional num paciente subnutrido. O aporte energético e de proteína e a restauração do volume circulatório devem ser instituídos lentamente, e os eletrólitos, sobretudo o fósforo, o potássio e o magnésio, devem ser monitorados à procura de anormalidades, particularmente durante a primeira semana. É também conveniente a administração rotineira de vitaminas, com restrição do aporte de sódio. O axioma "Um suporte nutricional pequeno é bom, um recesso é letal" é apropriado nessa situação, e as metas para o suporte nutricional devem ser estabelecidas de acordo. A curto prazo, é pouco provável que o acréscimo de proteína ocorra numa extensão clinicamente observável; o aspecto mais importante consiste no retorno da função anteriormente perdida, como a força muscular, sendo essa restauração imediatamente necessária. A superalimentação com energia na tentativa de obter ganho de peso no paciente só irá resultar na deposição de gordura (ver adiante) e em complicações clínicas.

Suplementação nutricional na subnutrição crônica

Sabe-se perfeitamente que a realimentação de indivíduos com semi-inanição provoca um aumento do peso corporal, particularmente de gordura, conforme descrito no estudo de semi-inanição de Keys *et al.* (1950). Estudos sobre a repleção energética (com suplementos hipoprotéicos) de indivíduos com baixo IMC, durante cerca de 6 semanas, mostraram que ocorre aumento do peso corporal, porém verificaram também que grande parte do ganho ponderal ocorreu rapidamente. Esse padrão de ganho ponderal foi alterado quando esses indivíduos receberam uma repleção protéica adicional além das dietas de repleção energética, em que um aumento no aporte de proteína para cerca de 2 g/kg/dia (em comparação com cerca de 0,6 g/kg/dia na sua dieta habitual), além do aporte energético aumentado, levou a um aumento da massa sem gordura, tanto da massa muscular quanto da visceral. Embora a gordura corporal continuasse aumentando, sua velocidade de aumento em relação à mudança do peso corporal foi mais lenta. Isso sugere que é possível obter um padrão mais sadio de ganho ponderal, observando-se atentamente o aporte de proteína. Foram também observadas melhoras significativas da $VO_{2máx.}$ após um aporte de proteína e energia, devido a uma melhora da massa muscular; todavia, esse resultado não foi observado com uma suplementação energética exclusiva. É também importante seguir um nível apropriado de atividade física para readquirir a massa muscular.

O potencial de aumento das reservas de gordura com a realimentação levanta importantes questões de saúde pública relacionadas com a epidemia de diabetes tipo 2 e coronariopatia (CP) em populações de transição nos países em desenvolvimento. Os asiáticos e americanos mexicanos parecem ter maior quantidade de gordura corporal em determinado IMC, e acredita-se que a resistência à insulina esteja relacionada com as concentrações circulantes das citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo, como o TNF, de modo que, em situações nas quais existe maior probabilidade de infecções subclínicas, isso pode constituir um fator significativo no desenvolvimento da resistência à insulina. Há também evidências preliminares de que o tecido adiposo, além de secretar citocinas e leptina, também elabora uma proteína denominada resistina, que pode ter alguma função no aumento da resistência à insulina.

Um aspecto comum subjacente a essas observações é o papel da gordura corporal acumulada em geral, apontando para um problema duplo, sobretudo nos países em desenvolvimento: enquanto a DEC continua sendo um importante problema de saúde pública, o crescimento e o desenvolvimento econômicos podem levar a uma carga igualmente significativa de doença crônica. Serão necessárias medidas preventivas apropriadas para evitar o consumo excessivo de nutrientes, bem como a promoção agressiva de estilos de vida mais saudáveis.

4.9 Prevenção

É relativamente comum o desenvolvimento de subnutrição em pacientes hospitalizados. Existem várias razões que levam à ocorrência de subnutrição: uma redução da ingestão de alimentos ou maior necessidade de nutrientes. As perguntas

que precisam ser formuladas são: A subnutrição afeta o desfecho clínico do paciente e, portanto, ela deve ser tratada? Além disso, o tratamento da desnutrição terá um efeito benéfico sobre o desfecho clínico? Há pouca dúvida de que a subnutrição afete o desfecho clínico em termos de recuperação, menor morbidade, tempo de permanência no hospital e qualidade de vida nos pacientes subnutridos, de modo que também existe pouca dúvida sobre a necessidade de seu tratamento. Outra pergunta é saber até que ponto a falta de alimentação pode ser tolerada sem efeitos prejudiciais, tanto em pacientes normalmente nutridos quanto naqueles com subnutrição. Neste último grupo, parece bem claro que a alimentação deve ser instituída o mais rápido possível, atingindo rapidamente uma alimentação completa. Nos pacientes normalmente nutridos, uma baixa ingestão de nutrientes durante 1 semana aparentemente pode ser tolerada sem efeitos prejudiciais, o que pode ocorrer, por exemplo, durante o curso de uma cirurgia eletiva. Entretanto, é preciso reiterar que a melhor abordagem consiste em alimentar o paciente o mais cedo possível.

É mais difícil estabelecer o efeito benéfico do suporte nutricional nos pacientes, por serem os estudos efetuados por curto período de tempo, em populações heterogêneas de pacientes e com diferentes esquemas de tratamento. Para muitas doenças complicadas por desnutrição, ainda faltam dados decisivos sobre o efeito benéfico do suporte nutricional no desfecho da doença, e isso se deve aos inúmeros percalços encontrados quando esses estudos clínicos são conduzidos. A tarefa torna-se ainda mais difícil com pacientes gravemente enfermos. Entretanto, há evidências sugerindo que a intervenção nutricional em pacientes subnutridos é benéfica na mudança do desfecho clínico. Estudos de suporte nutricional perioperatório mostraram um benefício em termos de desfecho pós-operatório, e também se constatou que pacientes desnutridos com fratura de quadril recuperam a sua capacidade de deambular no pós-operatório mais cedo quando recebem suporte nutricional. A conduta bem definida a seguir clinicamente consiste na instituição imediata de suporte nutricional, de modo moderado e balanceado, após avaliação para definir os objetivos da nutrição, seguindo-se cuidadosa monitoração do paciente para evitar quaisquer complicações.

4.10 Perspectivas futuras

Qual o futuro para o problema da subnutrição? Ainda existe o desafio de estabelecer o diagnóstico das conseqüências funcionais da subnutrição num estágio inicial. Por exemplo, embora existam testes de função muscular, é necessário avaliar as funções cognitivas com relação a um possível comprometimento e validar esses testes como específicos para a subnutrição.

Já se dispõe de vários suplementos nutricionais funcionais baseados em evidências fisiológicas da necessidade de nutrientes específicos em determinadas situações. Outra área de progresso consiste no desenvolvimento de novos métodos para a administração de nutrientes, como a glutamina, pelo uso de dipeptídios. Entretanto, a administração de substratos nutrientes específicos individuais (arginina, glutamina, diferentes tipos de triglicerídeos e ácidos graxos de cadeia curta) tem o potencial de produzir uma variedade de respostas metabólicas, que podem ser tanto benéficas quanto prejudiciais. Esses efeitos dependem do tipo e da quantidade de substância infundida, da qualidade da metodologia do estudo, bem como da doença e do estado clínico do paciente. Por exemplo, afirma-se que a imunonutrição com arginina, glutamina, nucleotídeos ou ácidos graxos ω3, isoladamente, ou em combinação, diminuem as taxas de complicações infecciosas. Entretanto, foi também sugerido que a inflamação sistêmica grave também pode ser intensificada pela arginina e ácidos graxos insaturados através de seus efeitos diretos sobre as defesas celulares e a resposta inflamatória. Por conseguinte, é preciso ter cautela ao utilizar substratos imunointensificadores que, na verdade, podem agravar a inflamação sistêmica. O mesmo raciocínio se aplica a substâncias como o hormônio do crescimento e o fator de crescimento insulino-símile tipo 1 (IGF-1), que estão sendo avaliados pelos seus efeitos na melhora do acréscimo de proteína e resposta imunológica do corpo.

Embora o desenvolvimento de novos substratos, moduladores e farmaconutrição provavelmente venha a melhorar o desfecho de muitos pacientes, em geral para se obter benefícios clínicos, é preciso diferenciar as informações acerca dos efeitos de substratos individuais sobre a resposta metabólica à doença das informações sobre os desfechos clínicos, particularmente a longo prazo. Outra questão de importância é a necessidade de informações que irão definir a vantagem econômica da nutrição artificial dentro de um amplo espectro da prática clínica.

São necessários mais estudos para se avaliar a interação do genótipo relevante de um indivíduo e a resposta à lesão e à infecção, aos nutrientes e ao estado nutricional anterior. É possível prever que uma mistura ideal de glicose, gordura e proteína, juntamente com nutrientes e moduladores específicos (para criar algo semelhante a um sonho de dieta), poderá ser benéfica para condições específicas; entretanto é prudente avaliar essas situações em termos de desfechos clínicos benéficos e adversos específicos, visto que, com muitos nutrientes novos, talvez exista o perigo de se criarem modismos especializados em vez de alimentos especializados.

O suporte nutricional do indivíduo subnutrido tem a possibilidade de produzir efeitos adversos. Essa possibilidade está bem documentada clinicamente e na subnutrição aguda. O efeito da suplementação nutricional, sobretudo na subnutrição crônica do adulto, precisa ser avaliado quanto aos efeitos adversos potenciais a longo prazo, visto que é provável que grande parte do ganho ponderal consista em gordura.

Referências e leituras sugeridas

Akner G, Cederholm T. Treatment of protein–energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 6–24.

Bouchard C, Tremblay A. Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. *J Nutr* 1997; 127: 943S–947S.

Chandra RK, Kumari S. Effect of nutrition on the immune system. *Nutrition* 1994; 10: 207–210.

Detsky AA, McLaughlin JR, Baker JP *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987, 11: 8–13.

Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: *Energy Metabolism. Tissue determinants and cellular corollaries* (JH Kinney, H Tucker, eds), pp. 61–80. New York: Raven Press, 1991.

Elwyn DH. Nutritional requirements of adult surgical patients. *Crit Care Med* 1980; 8: 9–20

FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985; 724: 1–206.

Gonzalez-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001; 86: 313–321.

Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 389–397.

Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN *et al.* Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 527–558.

Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 347–369.

Jensen GL, McGee M, Binkley J. Nutrition in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 313–334.

Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelson O, Taylor HL. *The Biology of Human Starvation*. St Paul, MN: University of Minnesota Press, 1950.

McCargar LJ, Clandinin MT, Belcastro AN, Walker K. Dietary carbohydrate-to-fat ratio: influence on whole-body nitrogen retention, substrate utilization, and hormone response in healthy male subjects. *Am J Clin Nutr*. 1989; 49: 1169-78.

National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 49–66.

NIH Technology Assessment Conference Statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement, 1994.

Reeds PJ. Dispensable and indispensable amino acids for humans. *J Nutr* 2000; 130: 1835S–1840S.

Quevedo MR, Price GM, Halliday D, Pacy PJ, Millward DJ. Nitrogen homoeostasis in man: diurnal changes in nitrogen excretion, leucine oxidation and whole body leucine kinetics during a reduction from a high to a moderate protein intake. *Clin Sci* 1994; 86: 185–93.

Souba WW, Wilmore DW. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1998.

Waterlow JC. Metabolic adaptation to low intakes of energy and protein. *Annu Rev Nutr* 1986; 6: 495–526.

Young VR, Borgonha S. Adult human amino acid requirements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 39–45.

5

Transtornos Metabólicos

Luc Tappy e Jean-Marc Schwarz

Mensagens importantes

- A prevalência de doenças não-transmissíveis, como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes melito e obesidade, aumentou de modo considerável na Europa e na América do Norte.
- No momento atual, observa-se uma tendência semelhante em muitos países da África e do Sudeste Asiático, que parece estar relacionada a um aumento na renda média da população e a um avanço na industrialização e urbanização.
- A morbidade possui uma correlação positiva com o índice de massa corporal, mesmo dentro da faixa normal de 20–25 kg/m^2. A hipótese segundo a qual um baixo aporte de energia está associado a um aumento do tempo de sobrevida é corroborada por estudos realizados em animais.
- A ocorrência concomitante de obesidade, comprometimento da tolerância à glicose ou diabetes melito do tipo 2, hipertensão e dislipidemia foi denominada "síndrome metabólica" ou síndrome X. A resistência à insulina é freqüente em cada uma dessas condições clínicas.
- Esses transtornos metabólicos, ou doenças da riqueza, podem ser atribuídos não apenas a fatores dietéticos, como também a redução da atividade física e a outros fatores ambientais. É também provável que a constituição genética dos indivíduos seja importante.

5.1 Introdução

A expectativa de vida-média da população na Europa e na América do Norte aumentou drasticamente durante a segunda metade do século XX. Esse aumento é essencialmente atribuível a uma acentuada redução das mortes associadas às doenças infecciosas. Em contrapartida, a prevalência e a taxa de mortalidade associadas a doenças não-transmissíveis, como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e obesidade, aumentou de modo considerável. No momento atual, observa-se uma tendência semelhante em muitos países da África e do Sudeste Asiático, que parece estar relacionada a um aumento na renda média da população e a um avanço na industrialização e urbanização. Essa evolução epidemiológica sugere que o desenvolvimento dessas doenças depende muito do modo de vida das sociedades afluentes.

A riqueza de uma nação tem um impacto indiscutível sobre o estilo de vida de sua população. Em conseqüência da industrialização, os indivíduos trocam suas atividades rurais fisicamente ativas por empregos mais sedentários em fábricas e em escritórios. Os maiores salários associados a esses empregos também promovem o uso de aparelhos automáticos nas residências, automóveis etc. Tudo isso ocasiona uma considerável redução da atividade física. Ao mesmo tempo, o modo de alimentação e o tipo de macronutrientes consumidos são alterados em conseqüência da vida urbana, de mudanças na disponibilidade de alimentos nos mercados e do consumo mais freqüente de refeições em restaurantes e *fast foods*. O padrão de alimentação urbano está associado a diminuição do consumo de alimentos ricos em fibras e carboidratos e a aumento na proporção de gordura consumida em comparação com as dietas rurais tradicionais.

Acredita-se que essas mudanças no estilo de vida estejam envolvidas na patogenia das doenças não-transmissíveis. Como exemplo disso, a obesidade aumentou drasticamente no último século. Embora rara no início do século XX, a obesidade acomete hoje 20-50% da população na Europa e na América do Norte. Constatou-se que o desenvolvimento da obesidade em geral se associa à ingestão de uma dieta rica em gordura. Entretanto, há evidências de que o número de calorias dos alimentos consumidos *per capita* diminuiu a partir da década de 1950, ao mesmo tempo em que a prevalência da obesidade aumentou. Esse dado indica claramente que a energia despendida na atividade física caiu durante esse período, porém não foi compensada por uma redução proporcional na ingestão de alimentos.

Além das mudanças nutricionais e das alterações da atividade física, outros fatores também intervêm nas sociedades afluentes, modificando o padrão das doenças. As vítimas de acidentes

© 2005 Luc Tappy e Jean-Marc Schwarz. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

de trânsito representam claramente a conseqüência de nosso estilo de vida. Observa-se também um aumento importante no consumo de álcool e de outras substâncias geradoras de adição, que pode ser considerado como conseqüência da riqueza. O Cap. 4 trata da nutrição excessiva. Este capítulo enfoca essencialmente os efeitos da ingestão calórica sobre a saúde e seu papel na patogenia dos transtornos metabólicos (alterações metabólicas relacionadas à obesidade, diabetes melito do tipo 2 e hipertensão). Além disso, são também considerados os efeitos do álcool como fonte de calorias.

5.2 Aporte de energia, saúde e longevidade

Nos indivíduos que mantêm uma composição corporal constante, o aporte de energia deve estar em equilíbrio com o gasto de energia. O aporte energético é proporcional à massa corporal (ou, mais especificamente, à massa corporal magra) e, portanto, está aumentado nos pacientes obesos. Isso significa simplesmente que os obesos apresentam um alto aporte energético, enquanto os magros têm baixo aporte de energia. Obviamente, o aporte de energia *ad libitum* é freqüentemente excessivo, tanto nos seres humanos quanto nos animais quando o alimento está disponível em profusão. O consumo excessivo possui claramente efeitos deletérios sobre a saúde, que podem ser diretos e/ou indiretos. Esse fato é ilustrado pela associação muito significativa entre o índice de massa corporal (IMC), um índice de adiposidade, e a morbidade de várias doenças. Na outra extremidade do espectro, um aporte muito baixo de energia, como aquele observado em indivíduos incapazes de alimentar-se devido a alguma doença ou incapacidade física, está associado a debilitação muscular e dos órgãos, bem como a disfunção imunológica, com conseqüente desfecho adverso para a saúde. Entre esses dois extremos de obesidade e caquexia, existe todavia uma ampla faixa de aporte energético que propicia a manutenção de um IMC do indivíduo entre 19 e 25 kg/m^2. Essa ampla variação mostra que o peso corporal e a ingestão de alimentos normais não são facilmente definidos. Entretanto, parece que a morbidade possui uma correlação positiva com o IMC, mesmo dentro da faixa normal de 20-25 kg/m^2.

A hipótese segundo a qual um baixo aporte de energia (porém acima do limiar de inanição) está associado a um aumento do tempo de sobrevida é corroborada por estudos realizados em animais. Nos protozoários, insetos, roedores e primatas não-humanos, a restrição de energia diminui a incidência de doenças e aumenta o tempo de sobrevida. Essa constatação sugere fortemente que o nível de aporte energético e/ou fatores metabólicos modula o processo do envelhecimento. Várias hipóteses podem ser aventadas para explicar esses efeitos da restrição calórica. Um baixo aporte de energia reduz o peso corporal e o peso da maioria dos órgãos (à exceção do cérebro). Em alguns estudos, a restrição de energia diminui a taxa de consumo de oxigênio por quilograma de peso corporal magro, indicando uma redução do metabolismo tecidual. Em relação a essa diminuição da taxa metabólica tecidual, a restrição de energia diminui a síntese de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, o estresse oxidativo imposto ao organismo. As espécies reativas de oxigênio geradas durante o estresse oxidativo causam desativação enzimática, induzem mutações do DNA ou alteram as membranas celulares (Fig. 5.1).

A restrição de energia também pode reduzir as concentrações plasmáticas de glicose e de insulina e melhorar a sensibilidade à insulina. Nesse contexto, é interessante observar que um gene associado à longevidade em *Caenorhabditis elegans* pertence à família do gene do receptor de insulina. Foi também constatado que a restrição de energia está associada à indução dos sistemas de reparo do DNA. O envelhecimento e a restrição de energia exercem efeitos opostos sobre a expressão gênica tecidual: o envelhecimento está associado a uma expressão aumentada de genes envolvidos na resposta ao estresse no músculo esquelético de camundongos, que incluem proteínas de fase aguda, mediadores inflamatórios e sistemas induzíveis de reparo do DNA. A restrição de energia possui efeitos opostos. Isso sugere que ocorre indução de uma resposta de estresse em conseqüência das proteínas lesadas durante o envelhecimento. Essa resposta pode ser secundária a uma diminuição dos sistemas celulares envolvidos na renovação dos constituintes celulares. A restrição de energia, ao aumentar a expressão dos genes que codificam os processos de biossíntese, atenuaria os efeitos do envelhecimento.

5.3 A síndrome metabólica

A obesidade, o comprometimento da tolerância à glicose ou diabetes melito do tipo 2, a hipertensão arterial e a dislipidemia são doenças muito importantes na sociedade ocidental (Boxe 5.1). Já se sabe que os desequilíbrios nutricionais e, mais especificamente, o excesso de aporte de calorias participam na patogenia de cada uma dessas afecções consideradas separadamente.

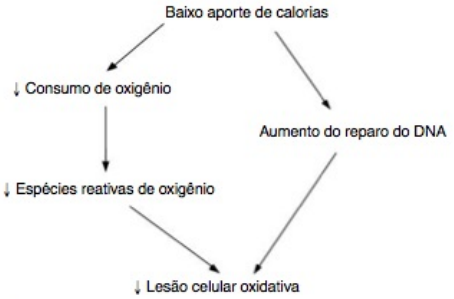


Fig. 5.1 Mecanismos prováveis que relacionam o aporte de calorias com a longevidade.

Além disso, essas doenças metabólicas freqüentemente aparecem em conjunto, verificando-se a ocorrência de duas ou mais delas no mesmo indivíduo. Em conseqüência, a ocorrência concomitante dessas alterações recebeu a nova designação de síndrome metabólica ou síndrome X. Outras características da síndrome incluem hiperuricemia e comprometimento da fibrinólise secundário a altas concentrações sangüíneas do inibidor do ativador do plasminogênio.

A ocorrência habitualmente concomitante de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e comprometimento da tolerância à glicose/diabetes melito levou à investigação de um fator comum na origem de cada uma dessas afecções. Isso levou ao reconhecimento de que a hiperinsulinemia é comum em cada uma dessas condições clínicas. A hipótese de um papel da hiperinsulinemia na síndrome foi ainda mais reforçada pelo reconhecimento de que as concentrações plasmáticas de insulina em jejum representam um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em estudos de coortes.

Em todas essas condições, a hiperinsulinemia representa a conseqüência da resistência à insulina. Além disso, a resistência à insulina em si também foi definida como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em estudos de coortes de grande porte. Isso sugere que a resistência à insulina pode constituir o elo comum entre a obesidade, a dislipidemia, a hipertensão arterial, o comprometimento da tolerância à glicose/diabetes melito do tipo 2 e o comprometimento da fibrinólise.

Boxe 5.1 A síndrome metabólica

Principais características:
- Obesidade
- Dislipidemia (nível elevado de LDL-colesterol, baixo nível de HDL-colesterol, níveis elevados de triglicerídios)
- Diabetes melito do tipo 2/resistência à insulina
- Hipertensão arterial
- Hiperuricemia
- Fibrinogênio alto

Associada a hiperinsulinemia/resistência à insulina

5.4 Fisiopatologia da resistência à insulina

A insulina exerce várias ações diferentes sobre vários tecidos. A regulação do metabolismo da glicose é uma importante ação da insulina. No músculo esquelético, no tecido adiposo, nos fibroblastos e em vários outros tecidos, a insulina aumenta a captação, a oxidação e o armazenamento da glicose. Esses efeitos são, em grande parte, secundários à ação da insulina sobre proteínas específicas envolvidas na difusão facilitada da glicose do espaço intersticial para o interior das células. Nos tecidos cujo metabolismo da glicose não depende das concentrações de insulina, as células expressam constitutivamente isoformas de proteínas transportadoras de glicose sobre a sua superfície celular (por exemplo, GLUT1, GLUT3). A presença permanente dessas proteínas sobre a membrana celular assegura a entrada contínua da glicose no interior das células. Os tecidos sensíveis à insulina (músculo esquelético, tecido adiposo etc.) expressam uma isoforma específica da proteína transportadora de glicose, GLUT4. A GLUT4 tem a peculiaridade especial de ser essencialmente seqüestrada nas células quando os receptores de insulina não estão ocupados pela insulina. Quando as concentrações de insulina aumentam, como ocorre após uma refeição de carboidratos, a estimulação dos receptores de insulina sobre a superfície das células desencadeia a rápida translocação da GLUT4 para a membrana plasmática. Isso proporciona um rápido aumento de várias vezes no número de transportadores de glicose presentes na superfície da célula e, conseqüentemente, a entrada de glicose na célula.

Além disso, a insulina ativa ou inibe várias enzimas intracelulares importantes envolvidas no metabolismo da glicose, dos lipídios ou dos aminoácidos. Nas células hepáticas, a insulina inibe a produção de glicose. Alguns desses efeitos devem-se à interação da insulina com receptores de insulina na superfície das células-alvo e à ativação de complexos mecanismos de transdução intracelulares. Entretanto, um número considerável dessas ações sobre o metabolismo da glicose pode ser atribuído a efeitos indiretos da insulina (isto é, ações exercidas em outros tipos de células que, por sua vez, regulam o metabolismo da glicose em células distintas). Assim, a diminuição dos ácidos graxos livres produzida pela insulina contribui consideravelmente para o aumento da oxidação da glicose no músculo esquelético e a inibição da produção de glicose no fígado.

A insulina também regula o metabolismo dos lipídios. No tecido adiposo, inibe a lipólise e a liberação de ácidos graxos livres. No músculo esquelético, diminui a oxidação dos lipídios ao inibir o transporte de acil-CoA nas mitocôndrias. Nos hepatócitos, suprime a cetogênese. A insulina também exerce efeitos reguladores sobre o metabolismo das proteínas ao estimular a síntese corporal total de proteínas e ao inibir sua degradação. Além de suas ações metabólicas, a insulina também afeta vários outros processos: estimula a reabsorção de Na^+ pelos rins, diminui as concentrações de K^+ através da ativação da Na/K ATPase, produz vasodilatação nos músculos esqueléticos, aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e exerce efeitos de promoção do crescimento.

A insulina afeta esses diferentes processos com vários níveis de eficiência (Fig. 5.2). A inibição da lipólise e da produção de corpos cetônicos atinge metade de seu nível máximo com concentrações de insulina de cerca de duas vezes os valores basais. A estimulação da vasodilatação e da atividade nervosa simpática já ocorre com baixas concentrações de insulina. Em contrapartida, a estimulação do transporte da glicose e oxidação em metade de seu nível máximo exige concentrações mais altas de insulina (de cerca de 10-20 vezes as concentrações basais).

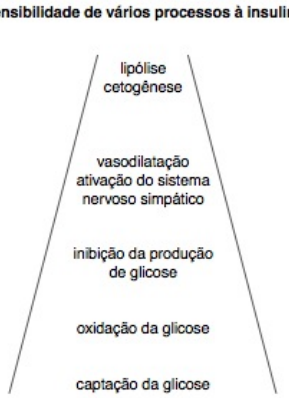


Fig. 5.2 Concentrações de insulina necessárias para metade de seu efeito máximo em várias etapas metabólicas. Isso ilustra a sensibilidade diferencial de vários tecidos à insulina.

5.5 Resistência à insulina

A resistência à insulina corresponde a uma ação debilitada da insulina na presença de concentrações normais ou aumentadas do hormônio. Quando mencionada, a resistência à insulina refere-se habitualmente a uma diminuição da estimulação do metabolismo da glicose em resposta a determinada concentração de insulina. Pode ser documentada tanto *in vitro* (diminuição do transporte de glicose induzido por insulina em preparações de células isoladas) quanto *in vivo* (diminuição da utilização corporal total de glicose em resposta à infusão de insulina). A resistência à insulina tem sido relatada em várias condições clínicas: obesidade e diabetes melito tipo 2, dislipidemia, hipertensão essencial e muitas outras. Mesmo no indivíduo sadio, observa-se uma ampla variação de sensibilidade à insulina, e uma fração considerável da população normal pode ser considerada como "resistente à insulina". Diversos fatores podem estar envolvidos na resistência à insulina (Boxe 5.2). A massa de gordura corporal constitui um forte determinante da sensibilidade à insulina, e os pacientes obesos geralmente exibem uma considerável diminuição da responsividade à insulina.

Nos indivíduos sadios, a sensibilidade à insulina é um traço familiar, sugerindo a atuação de fatores genéticos (que ainda não foram identificados). Os fatores étnicos (possivelmente numa base genética, em parte) também estão envolvidos: os africanos negros obesos, os asiáticos e os hispânicos americanos tendem a apresentar resistência mais grave à insulina do que os caucasianos com IMC comparável. Os fatores dietéticos também estão envolvidos. O aporte excessivo de energia resulta em obesidade e resistência à insulina. Além disso, as dietas com alto teor de gordura ou as dietas ricas em frutose podem levar ao desenvolvimento de resistência à insulina em roedores e/ou seres humanos. Por fim, o condicionamento físico e a atividade física habitual representam importantes fatores que modulam a sensibilidade à insulina. O treinamento físico melhora claramente as ações da insulina através de mecanismos provavelmente múltiplos e que ainda não estão totalmente elucidados. Uma menor massa de gordura corporal, o aumento da massa muscular esquelética e as alterações das enzimas oxidativas musculares induzidos pelo treinamento podem estar todos envolvidos.

Boxe 5.2 Fatores envolvidos na resistência à insulina

- Fatores familiares/genéticos
- Obesidade
- Dieta com alto teor de gordura (saturada)
- Baixa atividade física

A resistência à insulina parece afetar vias específicas sensíveis à insulina, enquanto outras vias não são afetadas. Assim, constatou-se que a utilização da glicose mediada pela insulina está comprometida em pacientes obesos, enquanto os efeitos antilipolíticos da insulina (diminuição da lipólise por unidade de massa de gordura) são pouco afetados. De forma semelhante, a estimulação da reabsorção renal de Na^+ e, possivelmente, da atividade do sistema nervoso simpático pode não ser alterada. Como os mecanismos reguladores de retroalimentação levam a um aumento da secreção de insulina e ao desenvolvimento de hiperinsulinemia em indivíduos resistentes à insulina, essa resistência tecidual diferencial ao hormônio pode resultar na estimulação excessiva de alguns processos sensíveis à insulina em decorrência da hiperinsulinemia. Isso pode explicar, por exemplo, o aumento da atividade nervosa simpática muscular e da reabsorção renal de Na^+ nos indivíduos obesos com hiperinsulinemia.

Os mecanismos moleculares responsáveis pela diminuição da eficiência da insulina não são conhecidos. A translocação diminuída da GLUT4 em resposta à insulina pode estar envolvida, podendo representar a conseqüência de alterações na cascata de sinalização dos receptores de insulina. Além disso, há evidências de que a resistência à insulina no músculo esquelético, que é responsável pela maior parte da diminuição do processamento da glicose mediado pela insulina em pacientes diabéticos obesos, pode ser secundária a alterações no metabolismo do tecido adiposo. Esse conceito é corroborado pela observação de que as concentrações elevadas de ácidos graxos livres diminuem agudamente a sensibilidade à insulina nos seres humanos por redução do transporte e da oxidação da glicose no músculo. Além disso, a ativação do receptor gama ativado pelo proliferador peroxidase (PPARγ, *peroxidase proliferator-activated receptor gamma*), que é essencialmente expresso na célula adiposa, aumenta a sensibilidade à insulina *in vivo*.

5.6 Papel da riqueza no diabetes, na dislipidemia e na hipertensão essencial

Esses transtornos são tratados de modo detalhado em capítulos específicos deste livro. Por conseguinte, faremos apenas uma

breve revisão do papel das alterações nutricionais associadas à riqueza e da resistência à insulina na sua patogenia.

Diabetes melito tipo 2

Até pouco tempo, esse transtorno era altamente prevalente na Europa e na América do Norte, porém incomum nos países emergentes. Entretanto, uma propensão recente indica um acentuado aumento dessa doença na África e no Sudeste da Ásia. O diabetes tipo 2 é uma doença complexa, na qual estão envolvidos fatores genéticos, fatores nutricionais e fatores ambientais. Com freqüência, mas nem sempre, o diabetes tipo 2 está associado a excesso de peso ou obesidade. O desenvolvimento de hiperglicemia no diabetes tipo 2 resulta em aumento na produção de glicose em jejum e diminuição da utilização da glicose pós-prandial. Este último efeito representa a conseqüência do comprometimento da secreção de insulina induzida pela glicose e da resistência à insulina (Boxe 5.3). Os fatores nutricionais podem ter impacto sobre ambos os processos.

A secreção de insulina não é abolida no diabetes tipo 2, e as concentrações plasmáticas de insulina e de peptídio C podem estar diminuídas, normais ou até mesmo aumentadas. Entretanto, a primeira fase de secreção de insulina em resposta à glicose intravenosa é abolida, enquanto a secreção de insulina após a ingestão oral de glicose é tardia. Quando a secreção de insulina é relacionada à concentração plasmática de glicose, observa-se uma redução da secreção de insulina induzida pela glicose. O mecanismo subjacente à redução da secreção de insulina no diabetes tipo 2 permanece desconhecido. Com base na observação de que uma baixa secreção de insulina induzida por glicose é um traço familiar, pode-se suspeitar de fatores genéticos. Várias formas monogênicas de diabetes decorrem de uma redução da secreção de insulina em conseqüência de mutações de fatores de transcrição da célula beta (HNF1α, HNF4α, HNF4β, PDX-1). Por conseguinte, é possível que alterações de outros fatores de transcrição também estejam envolvidas no diabetes tipo 2, embora ainda não tenham sido identificadas.

Os fatores nutricionais também podem estar envolvidos. Há evidências consideráveis de que os ácidos graxos atuam no controle da secreção de insulina. Os ácidos graxos de cadeia longa aumentam a secreção de insulina das células das ilhotas *in vivo* e *in vitro* a curto prazo. Esse efeito deve-se à estimulação da liberação de insulina por ácidos graxos de cadeia longa de CoA. Ao contrário, a incubação de células das ilhotas na presença de níveis elevados de ácidos graxos no decorrer de vários dias compromete a liberação de insulina. Esse efeito é concomitante com o acúmulo de triglicerídios nas células das ilhotas. Por conseguinte, é possível que a ingestão excessiva de energia e gordura diminua a secreção de insulina através de lipotoxicidades sobre as células beta das ilhotas.

A resistência à insulina é observada em vários graus no diabetes tipo 2. É grave nos pacientes obesos e moderada a baixa nos pacientes magros. A inibição das ações da insulina pode ser, em parte, geneticamente determinada. Entretanto, há evidências de que grande parte é adquirida. A perda de peso melhora significativamente a resistência à insulina em pacientes obesos com diabetes tipo 2. A restrição de energia aumenta rapidamente a sensibilidade à insulina, antes da ocorrência de qualquer mudança significativa na composição corporal. Isso indica que o aporte de energia pode ser tanto ou mais importante do que a gordura corporal na determinação das ações da insulina.

Boxe 5.3 Patogenia da hiperglicemia no diabetes melito do tipo 2

- Comprometimento da secreção de insulina induzida pela glicose
- Resistência à insulina (músculo esquelético, tecido adiposo)
- Aumento da produção endógena (hepática) de glicose

Parte da resistência à insulina observada em pacientes obesos com diabetes tipo 2 pode estar relacionada às concentrações aumentadas de ácidos graxos livres. Em conseqüência do aumento da massa de gordura corporal, a taxa de lipólise corporal total encontra-se aumentada nos pacientes obesos, resultando em concentrações elevadas de ácidos graxos livres. Por sua vez, as concentrações elevadas de ácidos graxos livres inibem o processamento da glicose mediado pela insulina ao diminuir o transporte e a oxidação da glicose mediados pela insulina. Os mecanismos exatos através dos quais os ácidos graxos exercem esses efeitos não são conhecidos. Todavia, o papel dos ácidos graxos na resistência à insulina observada em pacientes obesos com diabetes tipo 2 é demonstrado pela observação de que os agentes antilipolíticos melhoram a sensibilidade à insulina.

A infusão de emulsão lipídica, que aumenta as concentrações de ácidos graxos livres, inibe agudamente o processamento da glicose mediado pela insulina e, conseqüentemente, provoca resistência à insulina nos seres humanos. Esse efeito não é observado após a adição de gordura a uma refeição de carboidratos. Isso pode ser explicado pelo fato de que os lipídios dietéticos alcançam a circulação na forma de quilomícrons, que são hidrolisados localmente nos capilares do tecido adiposo. Os ácidos graxos livres liberados são essencialmente utilizados para a nova síntese de triglicerídios no adipócito, não havendo aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres. Entretanto, a ingestão de grande quantidade de gordura está associada ao desenvolvimento de resistência à insulina em modelos animais e seres humanos. Os mecanismos envolvidos ainda não foram esclarecidos. Uma alta ingestão de gordura saturada pode aumentar as reservas intracelulares de lipídios, particularmente no músculo esquelético. Alternativamente, foi sugerida a possível atuação de alterações na composição lipídica da membrana plasmática.

Além de suas ações sobre o metabolismo intracelular, a insulina também provoca vasodilatação no músculo esquelético e no tecido adiposo. Esse efeito é mediado pela liberação endotelial de

óxido nítrico (NO). O NO é produzido pelas células endoteliais a partir da arginina, através da ação da óxido nítrico sintetase endotelial em resposta a vários estímulos locais, incluindo estresse de cisalhamento (*shear stress*). O NO liberado sofre difusão na parede vascular e constitui um importante fator que relaxa as células musculares lisas vasculares. Pode participar na estimulação do metabolismo da glicose pela insulina ao aumentar a liberação de glicose e da própria insulina nos tecidos sensíveis à insulina. Os efeitos vasodilatadores da insulina estão diminuídos nos pacientes obesos e com diabetes tipo 2, o que pode contribuir para sua resistência à insulina. Nesta situação também, foi postulado um papel dos ácidos graxos livres no comprometimento da síntese de NO pelas células endoteliais de pacientes obesos.

Resistência à insulina e dislipidemia

O excesso de peso e a obesidade estão freqüentemente associados a concentrações plasmáticas elevadas de triglicerídios e diminuição das concentrações de HDL. Uma alta ingestão de carboidratos pode induzir alterações semelhantes no perfil dos lipídios plasmáticos. Parece que a resistência à insulina pode desempenhar um papel na patogenia dessas alterações. Nos indivíduos obesos resistentes à insulina, os ácidos graxos livres são liberados do tecido adiposo em conseqüência da resistência à insulina no tecido adiposo e do aumento da massa de gordura corporal. A ativação da lipoproteína lipase pela insulina encontra-se reduzida, com conseqüente diminuição na depuração das partículas de lipoproteínas ricas em triglicerídios. A resistência à insulina também resulta em aumento da secreção de insulina e hiperinsulinemia. Nos hepatócitos, as concentrações elevadas de insulina na presença de um suprimento aumentado de ácidos graxos livres resultam em aumento da síntese de triglicerídios e secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Além disso, a insulina pode estimular a lipogênese *de novo* hepática a partir dos carboidratos.

Manejo dietético da síndrome metabólica

Tendo em vista o importante papel desempenhado pela resistência à insulina na patogenia dessa síndrome, o seu manejo dietético e o dos transtornos metabólicos diretamente relacionados têm como meta essencial melhorar a sensibilidade à insulina (Boxe 5.4).

O princípio básico desse manejo dietético consiste em evitar o excesso de peso e, portanto, em fornecer uma quantidade diária de energia que deve corresponder à energia necessária para o indivíduo em seu "peso corporal ideal", isto é, o peso em que os estudos epidemiológicos demonstraram menor morbidade e mortalidade. Tabelas como aquelas estabelecidas pela Metropolitan Life Insurance Company fornecem os pesos corporais ideais de acordo com o sexo e a altura do indivíduo. É importante assinalar que o indivíduo obeso gasta consideravelmente mais energia do que um indivíduo do mesmo sexo e de altura semelhante com peso corporal ideal, de modo que ele irá progressivamente perder peso com o aporte de uma quantidade correspondente de energia.

Boxe 5.4 Manejo dietético da síndrome metabólica

- Prevenção do excesso de peso/redução do excesso de peso corporal
- Fornecer um aporte energético necessário para manter um "peso corporal ideal"
  - Homens: Taxa de metabolismo em repouso (kcal) = 879 + 10,2 kg de peso corporal
  - Mulheres: Taxa de metabolismo em repouso (kcal) = 795 + 7,2 kg de peso corporal (Owen, 1988)
  - Aporte energético total = taxa de metabolismo em repouso × 1,4-1,7, de acordo com o nível de atividade física habitual
- Evitar dietas associadas a uma baixa sensibilidade à insulina
  - preferir carboidratos complexos e fibras dietéticas
  - preferir as gorduras monoinsaturadas
  - limitar a ingestão de gordura saturada
- Incentivar atividade física regular

A composição da dieta também afeta a sensibilidade à insulina. Uma dieta rica em carboidratos simples está associada a concentrações plasmáticas pós-prandiais elevadas de glicose e de insulina e a uma baixa sensibilidade à insulina. A ingestão de quantidades excessivas de açúcares simples, como sacarose e frutose, está associada ao desenvolvimento de resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. Por outro lado, as dietas ricas em gordura saturada também induzem o desenvolvimento de resistência à insulina e dislipidemia. Os conceitos atuais favorecem duas abordagens alternativas, isto é, dietas com alto teor de carboidratos e ricas em fibras ou dietas com alto conteúdo de gordura monoinsaturada, cujos benefícios relativos permanecem controversos. Uma baixa ingestão de gordura saturada, que constitui o denominador comum dessas duas dietas, parece ser importante na prevenção da resistência à insulina.

O estímulo para a prática de uma atividade física regular deve constituir parte integrante do manejo dietético da síndrome metabólica. A melhora do condicionamento físico associada à atividade física leva a um aumento da sensibilidade à insulina e dos níveis protetores de HDL-colesterol e ajuda a prevenir o excesso de peso.

Resistência à insulina e hipertensão

A hipertensão é freqüentemente observada em pacientes resistentes à insulina. Além disso, a hipertensão essencial (mas não a hipertensão secundária) está associada a uma diminuição da sensibilidade à insulina, mesmo nos indivíduos magros. Vários mecanismos possivelmente podem estar envolvidos na elevação da pressão arterial em pacientes resistentes à insulina. A hiperinsulinemia estimula a atividade nervosa simpática dos músculos, podendo aumentar o tônus vasoconstritor arterial. A hiperinsulinemia também estimula a reabsorção de Na^+ pelos rins, podendo contribuir para a

patogenia da hipertensão. Por fim, conforme assinalado na seção anterior, a resistência à insulina está freqüentemente associada a concentrações plasmáticas aumentadas e ácidos graxos. Foi constatado que essas concentrações elevadas de ácidos graxos produzem disfunção endotelial, podendo ser responsável pela ausência de vasodilatação induzida pela insulina. Esse mecanismo pode contribuir para a resistência à insulina. Além disso, a disfunção endotelial pode ser responsável pelo aumento das respostas pressoras a estímulos simpáticos, como estresse mental, atuando, portanto, na patogenia da hipertensão (Fig. 5.3).

5.7 Álcool

Como conseqüência da riqueza, observa-se um aumento no consumo de drogas, tabaco e álcool. Isso provavelmente deve ter um profundo impacto sobre a saúde pública. O consumo de álcool exibe uma acentuada variabilidade interpessoal, variando de zero a mais de 100 g/dia. Todavia, representa, em média, até 10% do aporte total de calorias em muitos países da Europa. O álcool é essencialmente metabolizado no fígado, onde é convertido em acetaldeído pelas ações de três sistemas enzimáticos distintos: a álcool desidrogenase, o sistema de oxidação do etanol microssomial e a catalase. Na maioria dos indivíduos que não consomem álcool de modo habitual, a álcool desidrogenase representa a principal via de metabolismo do álcool. Todavia, naqueles que têm hábito de consumir álcool, a contribuição do sistema de oxidação do etanol microssomal aumenta, devido à sua indução pelo próprio etanol. O metabolismo do etanol pela catalase permanece quantitativamente menor.

Após administração de etanol, as concentrações plasmáticas aumentam rapidamente; a seguir, diminuem de modo mais ou menos linear, indicando uma taxa constante de conversão em acetaldeído de acetato. A taxa média de metabolismo do álcool é de cerca de 100 mg/kg por hora, embora se observe uma considerável variabilidade interpessoal.

O consumo excessivo de etanol possui efeitos deletérios bem conhecidos sobre o fígado, resultando em esteatose hepática, esteato-hepatite e cirrose hepática alcoólica. O consumo de álcool também está associado a gastrite e doença ulcerosa péptica e pode resultar em miocardiopatia adquirida, miopatia e transtornos neuropsiquiátricos. Recomendamos ao leitor consultar capítulos especializados de medicina clínica para essas doenças específicas relacionadas ao consumo de álcool. Neste capítulo, abordaremos de modo sucinto o efeito do consumo de calorias na forma de álcool sobre o controle do peso corporal e os fatores de risco cardiovasculares.

Álcool e peso corporal

O efeito efetivo do consumo de álcool sobre o peso corporal ainda não foi bem elucidado. Tanto levantamentos dietéticos retrospectivos quanto estudos prospectivos experimentais indicam que a adição de calorias na forma de álcool à dieta não inibe o consumo de calorias não-alcoólicas. Em conseqüência, estima-se que o consumo de álcool aumenta a ingestão calórica total. Por outro lado, os estudos epidemiológicos não mostram nenhuma associação bem definida entre o consumo de álcool e o excesso de peso corporal. Alguns estudos até mesmo mostram uma correlação negativa entre a ingestão de álcool e o peso corporal nas mulheres. Essa discrepância pode sugerir que as calorias presentes no álcool não são eficientemente utilizadas, podendo ser consumidas na forma de perda de calor. Se este for o caso, pode-se esperar que o gasto de energia aumente indevidamente após o consumo de álcool. Todavia, os estudos experimentais não corroboram esse conceito. O aumento no gasto de energia observado após a ingestão de álcool corresponde a cerca de 20% de seu conteúdo energético. Isso pode ser atribuído, em grande parte, ao custo energético esperado do metabolismo do álcool. Existe, com efeito, um consumo obrigatório de ATP para a conversão do álcool em acetaldeído. Com base nesse consumo de ATP, pode-se calcular que o efeito térmico do metabolismo do álcool através da via da álcool desidrogenase seja de

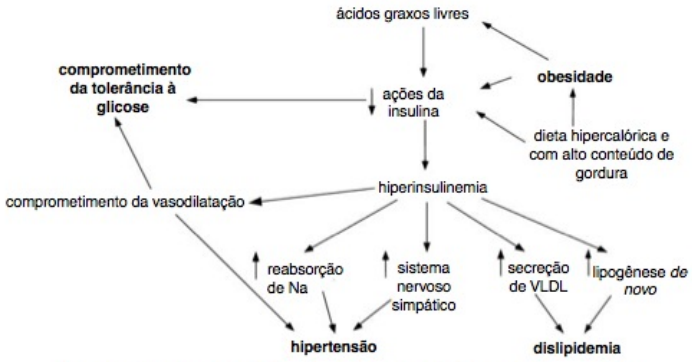


Fig. 5.3 Possíveis mecanismos envolvidos na ligação da resistência à insulina com a síndrome metabólica.

15%, e, através do sistema de oxidação do etanol microssomial, de cerca de 30%. O efeito térmico medido do álcool encontra-se entre esses dois valores, sugerindo que não há perda adicional significativa de calor. Isso indica que as calorias do álcool são utilizadas eficientemente para fornecer energia ao organismo.

Estudos adicionais indicaram que as calorias do álcool substituem essencialmente a gordura como fonte de energia, quando disponível. A ausência de relação entre o consumo de álcool e o peso corporal permanece, portanto, um mistério. É possível que o consumo de álcool estimule a energia utilizada na atividade física, ou exerça outros efeitos não reconhecidos sobre o aporte ou o gasto de energia.

Álcool e lipídios sangüíneos

O consumo moderado de álcool aumenta as concentrações plasmáticas de HDL-colesterol através de mecanismos desconhecidos. Esse efeito melhora o perfil de risco aterogênico e pode estar envolvido na redução da taxa de mortalidade cardiovascular e global observada em etilistas moderados.

O consumo de álcool também tem sido associado a níveis plasmáticos aumentados de triglicerídios. Esse efeito é particularmente observado em indivíduos com excesso de peso corporal. A elevação dos triglicerídios está principalmente associada à fração VLDL. O mecanismo exato permanece desconhecido, porém acredita-se que envolva um aumento da reesterificação dos ácidos graxos livres e secreção de VLDL nos hepatócitos. A diminuição da depuração das VLDL também pode estar envolvida. O consumo de álcool também estimula a síntese hepática *de novo* de ácidos graxos, porém essa via só representa uma pequena percentagem do metabolismo do álcool.

Álcool e metabolismo da glicose

Foi constatado que a administração aguda de álcool compromete a tolerância à glicose em indivíduos sadios. A intoxicação aguda por etanol tem sido associada até mesmo a uma descompensação diabética franca em indivíduos predispostos (presumivelmente com diabetes melito latente ou baixa resposta secretora da insulina). Isso parece decorrer da inibição da sensibilidade à insulina induzida pelo álcool, cujo mecanismo permanece desconhecido. O álcool também tem sido associado a hipoglicemia. Isso pode ser devido à potencialização do efeito hipoglicemiante de fármacos (insulina ou sulfoniluréias), pelo álcool, ou pode ocorrer em indivíduos em jejum, particularmente após a privação de carboidratos. A inibição aguda da gliconeogênese hepática é o principal mecanismo responsável por esse efeito.

Álcool e pressão arterial

A administração de uma dose única de etanol produz relaxamento vascular e induz uma queda modesta da pressão arterial. Por outro lado, o consumo habitual e maciço de álcool provoca elevação dose-dependente da pressão arterial. Os mecanismos permanecem controvertidos, mas podem envolver uma estimulação do sistema nervoso simpático.

5.8 Perspectivas futuras

Existem várias evidências de que o estilo de vida ocidental está associado a maior risco de doenças não-transmissíveis importantes. Isso pode ser atribuído não apenas a fatores dietéticos, como também a uma redução da atividade física e a outros fatores ambientais. É também provável que a constituição genética do indivíduo desempenhe um importante papel. Os fatores genéticos possivelmente podem explicar por que alguns indivíduos apresentam aumento dos fatores de risco cardiovasculares ou desenvolvem doenças em conseqüência de seu estilo de vida, enquanto isso não ocorre com outros indivíduos. No futuro, é muito provável que a identificação dos genes envolvidos leve a novas estratégias possivelmente individualizadas, terapêuticas e preventivas. Enquanto se aguarda esse avanço, parece razoável fornecer diretrizes visando o aumento da atividade física e a prevenção do aporte excessivo de calorias e gordura saturada.

Referências e leituras sugeridas

Blundell JE, Lawton CL, Cotton JR, Macdiarmid JI. Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 285–319.

Felber JP, Acheson KJ, Tappy L. *From Obesity to Diabetes*. Chichester: John Wiley & Sons, 1992.

Flegal KM. Trends in body weight and overweight in the U.S. population. *Nutr Rev* 1996; 54: S97–S100.

Hellerstein M, Schwarz J, Neese R. Regulation of hepatic de novo lipogenesis in humans. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 523–557.

Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 1999; 79: 451–480.

Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677–685.

McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 128–138.

Moore H, Summerbell C, Hooper L *et al.* Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004097.

Owen OE. Resting metabolic requirements in men and women. *Mayo Clin Proc* 1988; 65: 503–510.

Pi-Sunyer FX. Short-term medical benefits and adverse effects of weight loss. *Ann Intern Med* 1993; 119: 722–726.

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–381.

Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507–514.

Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, Baur LA. High fat diet-induced insulin resistance. Lessons and implications from animal studies. *Ann NY Acad Sci* 1993; 683: 82–90.

Suter PM, Schutz Y, Jéquier E. The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. *N Engl J Med* 1992; 326: 983–987.

Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997; 337: 986–994.

Westerterp KR, Prentice AM, Jéquier E. Alcohol and body weight. In: *Health Issues Related to Alcohol Consumption* (Macdonald I, ed.), pp. 104–123. Brussels: ILSI Europe, 1999.

Wright J, Marks V. Alcohol. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease* (Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denman AM, eds), pp. 602–633. London: Baillière Tindall, 1990.

6

Transtornos Alimentares

Janet Treasure e Tara Murphy

Mensagens importantes

Anorexia nervosa (AN)

- O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) estabelece uma distinção entre a anorexia nervosa restritiva e a anorexia nervosa com orgia alimentar compulsiva/purgação. A anorexia nervosa restritiva caracteriza-se por baixo peso e acentuada restrição de alimento, enquanto o subtipo com orgia alimentar-purgação está associado a comportamentos de purgação, como vômitos e uso de laxativos, além do baixo peso.
- A anorexia nervosa constitui um dos transtornos crônicos mais comuns na adolescência, cuja prevalência é de 0,1 a 1% em mulheres jovens nos países ocidentais.
- A investigação da etiologia da anorexia nervosa incluiu fatores genéticos, biológicos e psicossociais.
- Os tratamentos que demonstraram proporcionar o melhor desfecho incluem terapia comportamental cognitiva, terapia analítica cognitiva, terapia motivacional e terapia familiar.
- O prognóstico para pessoas com anorexia nervosa é variável: observa-se uma recuperação completa em um terço dos casos; um terço continua com a doença, e outro terço permanece muito doente ou morre.

Bulimia nervosa (BN)

- O diagnóstico de bulimia nervosa foi introduzido em 1979. As principais características do transtorno consistem em episódios recorrentes de orgia alimentar compulsiva, seguida de comportamentos de purgação.
- A prevalência da bulimia nervosa é de 1–3% em mulheres jovens. A incidência anual é de 12/100.000 entre a população geral no Reino Unido, e foi observada uma incidência semelhante na Holanda. Constatou-se um grande aumento na incidência do transtorno no final da década de 1980 e início da década de 1990. Isso pode dever-se a um maior reconhecimento do transtorno pela população e pelos profissionais de saúde.
- As causas da bulimia nervosa não são conhecidas. Os fatores de risco incluem auto-avaliação negativa, dieta para perder peso, maus-tratos infantis e predisposição a um apetite robusto e obesidade.
- Os estudos clínicos controlados randomizados mostraram a utilidade de tratamentos específicos, como terapia comportamental cognitiva, no manejo da bulimia nervosa, embora tenham suas deficiências. O uso de agentes antidepressivos também mostrou ser útil na reabilitação da bulimia nervosa.
- Cerca de um terço recupera-se da bulimia nervosa, embora possam permanecer problemas residuais de atitudes diante do alimento e peso corporal durante um ano após o tratamento, verificando-se ainda a existência de problemas em 10 anos em cerca de 10% dos casos.

Transtorno de orgia alimentar

- O transtorno de orgia alimentar (TOA) constitui o transtorno alimentar mais recentemente reconhecido, classificado por um manual de diagnóstico psiquiátrico (embora apenas como apêndice).
- As causas do TOA assemelham-se àquelas da bulimia nervosa, porém pode haver maior predisposição à obesidade.
- A prevalência do TOA é de cerca de 2% na população geral. As pesquisas sugerem que o TOA possui uma distribuição demográfica mais ampla do que a anorexia nervosa ou a bulimia nervosa.
- No momento atual, a terapia comportamental cognitiva é o tratamento mais comumente utilizado para o TOA; além disso, a psicoterapia interpessoal e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina produzem efeitos positivos no tratamento.
- O prognóstico a longo prazo para o TOA não foi estabelecido, porém observa-se uma acentuada melhora da orgia alimentar compulsiva a curto prazo.

6.1 Introdução

Os transtornos alimentares são classificados em três variantes: a anorexia nervosa, a bulimia nervosa e o transtorno de orgia alimentar (TOA). Por sua vez, essas classificações são freqüentemente divididas em subtipos. Além disso, existem outros transtornos menos investigados e menos facilmente definidos, como o transtorno da alimentação noturna e o transtorno alimentar não especificado (TANE). O TANE é a categoria utilizada para incluir casos que não preenchem estritamente os critérios de classificação.

Em vez de considerar uma multiplicidade de subcategorias, pode ser mais apropriado conceitualizar os transtornos alimen-

© 2005 Janet Treasure and Tara Murphy. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

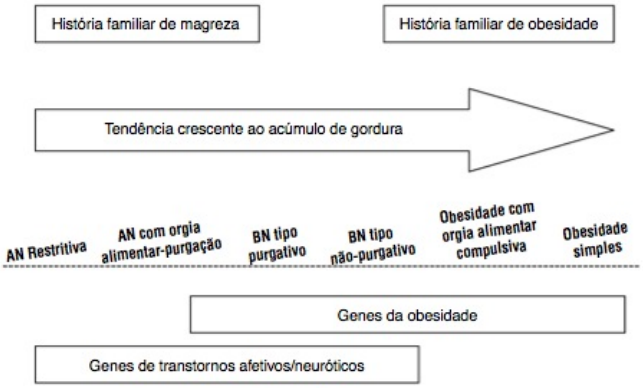


Fig. 6.1 O modelo de espectro.

tares ao longo de um espectro. O modelo de espectro (Fig. 6.1) mostra o *continuum* no qual se distribuem os transtornos alimentares que serão descritos neste capítulo. Esse modelo mostra a variação genética e fenotípica entre a anorexia nervosa restritiva, a bulimia nervosa e o TOA.

Nossa compreensão sobre a etiologia, o tratamento e o desfecho desses três transtornos ainda encontra-se em fase de aprendizagem. A conceitualização desses transtornos é a de que o elemento-chave reside mais na saúde mental do que nutricional. Neste capítulo, a "história" dos transtornos alimentares é investigada, juntamente com a sua epidemiologia, as técnicas empregadas no manejo e o desfecho. As pesquisas atuais e futuras estão enfocadas nas áreas genéticas e biológicas, bem como na compreensão cognitiva, emocional e perceptual. A investigação dos responsáveis pelas pessoas com transtornos alimentares e suas necessidades contribuiu para uma melhora do desfecho e modo de lidar após o tratamento do paciente hospitalizado.

Seção I: Anorexia nervosa

6.2 Histórico

O caráter cultural da anorexia nervosa levou a amplas diferenças na forma de manejo do transtorno. A anorexia nervosa foi explicada como asceticismo espiritual na Europa Medieval. Posteriormente, as pessoas com anorexia nervosa foram consideradas como pessoas excêntricas que desafiavam as leis da ciência. Isso culminou num incidente lamentável ocorrido no século XIX, quando Sarah Jacob, a "menina galesa que jejuava", foi objeto de investigação de céticos cientistas. A alegação de que ela não precisava se alimentar foi posta à prova, levando à sua rápida morte.

Na Grã-Bretanha, após a categorização médica do transtorno no final do século XIX, os casos de anorexia nervosa foram predominantemente tratados por médicos. Gradualmente, na segunda metade do século XX, sobretudo após o aparecimento da bulimia nervosa, os psiquiatras começaram a assumir o tratamento desses casos. Em contrapartida, na França, os psiquiatras já estavam envolvidos no manejo desses casos desde a metade do século XIX. Essa ampla variação cultural na conceitualização e manejo da anorexia nervosa continua nos dias atuais. Por exemplo, na China, a maioria dos casos continua sendo encaminhada a médicos. Hoje em dia, a maioria dos países ocidentais considera mais efetivo recorrer a um conjunto de profissionais na área médica, psicossocial e social para o manejo da anorexia nervosa.

6.3 Etiologia

As explicações quanto à causa são, em sua maioria, multidimensionais, incluindo fatores genéticos, fatores biológicos, vulnerabilidade psicossocial, condições familiares e contexto sóciocultural. Entretanto, um desses problemas com esse tipo de modelo abrangente reside na grande dificuldade em provar ou refutar; além disso, qualquer tentativa de prevenção torna-se muito difícil, visto que as vulnerabilidades devem ser remediadas em tantas direções. Uma importante falha numa grande proporção dos trabalhos em etiologia foi a tendência a juntar a anorexia e a bulimia nervosa

num único grupo ou a utilizar subgrupos pouco definidos, como estudantes adolescentes com atitudes alimentares anormais como base dos fatores de risco. Considerando-se a ampla diferença na história dos dois transtornos, parece ser mais prudente considerá-los como entidades separadas até prova em contrário.

Existem vários modelos biológicos de anorexia nervosa.

Fatores biológicos

Existem duas áreas de interesse que podem corroborar a vulnerabilidade biológica. Uma hipótese aventada é a de que existe uma regulação anormal na composição corporal e apetite. As evidências que sustentam essa hipótese incluem a tendência da magreza a ocorrer em famílias de pessoas com anorexia nervosa e o fato de que algumas cepas de animais magros estão sujeitas a debilitação relacionada ao estresse. Uma variante desse modelo é que o estresse deflagra uma perda de peso em indivíduos com vulnerabilidade biológica específica. Um modelo alternativo é que traços de temperamento biologicamente determinados, como evitar danos e persistência (ou outros componentes da personalidade obsessiva), podem atuar como fator de risco ou de uma maneira moderadora ou mediadora. Nenhum dos modelos apresentados a seguir é mutuamente exclusivo.

Modelo 1: Genes como fator de risco para os transtornos alimentares

As evidências de um componente genético na etiologia da anorexia nervosa foram surgindo gradualmente. Estudos realizados em famílias verificaram um aumento de cinco a sete vezes no risco de transtornos de orgias alimentares em parentes do sexo feminino de pessoas com anorexia nervosa e bulimia nervosa. Vinte por cento dos parentes do sexo feminino de pessoas com anorexia nervosa apresentavam alguma forma de transtorno de orgia alimentar, em comparação com 4% no grupo comparativo sem transtorno de orgia alimentar. Nos gêmeos, a taxa de concordância para a anorexia nervosa é elevada, alcançando 50 a 70%, dependendo do fenótipo. O impacto da hereditariedade é estimado em mais de 50%. Nessa área, existe o problema de não haver a possibilidade de controlar um ambiente emocional comum.

Um dos genes candidatos para a anorexia nervosa é a região do promotor *5HT52A*. Vários grupos constataram que o risco de desenvolver anorexia nervosa é duas vezes mais provável em pessoas com esse promotor gênico do que nos indivíduos que não o apresentam; todavia, há também evidências na literatura que contestam esse fato. A pesquisa nessa área ainda está em fase de desenvolvimento.

Modelo 2: Leptina: uma possível anormalidade no controle da composição corporal

Um dos componentes-chave no controle da composição corporal é a leptina, um hormônio secretado pelas células adiposas. Uma hipótese é a de que a perda de peso na anorexia nervosa resulta de um controle anormal da regulação da leptina. Quando o tamanho das células adiposas diminui, o débito de leptina também diminui, e menor quantidade do hormônio é transportada ao cérebro. Os baixos níveis de leptina interferem na função reprodutora e propiciam a desinibição do sistema do apetite, aumentando a ingestão de alimento, com diminuição associada no metabolismo e atividade. O fato de a função reprodutora estar suprimida na anorexia nervosa sugere que a anormalidade do apetite e atividade é distal à leptina. Na verdade, as pesquisas preliminares não sugerem a existência de qualquer anormalidade da função da leptina na anorexia nervosa. Os níveis estão baixos quando o peso corporal está abaixo do normal, enquanto estão elevados com o ganho ponderal, passando para faixa normal na recuperação. Entretanto, é possível que haja anormalidades sutis nesse sistema.

Modelo 3: Interação entre o estresse crônico e o peso

Essa teoria liga os aspectos psicossociais da anorexia nervosa com a biologia do apetite. O estresse crônico pode levar a uma forma anormal de ativação do sistema hipotálamo-hipófise-suprarenal, capaz de interferir no controle homeostático normal do apetite.

Modelo 4: Serotonina, uma anormalidade nos neurotransmissores

A serotonina possui interesse como gene candidato potencial nos transtornos alimentares, em virtude de seu papel em nível tanto fisiológico quanto psicológico. A serotonina está envolvida no comportamento alimentar, em modelos animais de anorexia nervosa e em traços do temperamento, como impulsividade, compulsividade e reatividade emocional.

Há algumas evidências de persistência da função anormal da serotonina após a recuperação da anorexia nervosa. É possível que anormalidades na regulação da serotonina predisponham as pessoas ao desenvolvimento do transtorno.

Fatores ambientais

Vários fatores ambientais podem ter influência na etiologia da anorexia nervosa.

Fatores culturais

É possível que a importância cultural das dietas para perder peso atue no sentido de manter a doença e tornar sua evolução mais grave, respondendo pela tendência à maior mortalidade e aumento na taxa de readmissão. Há poucas evidências sugerindo que a dieta para perder peso constitua um fator de risco na anorexia nervosa, ao contrário das pesquisas na bulimia nervosa. Muitas escritoras feministas sugeriram que as mudanças no papel das mulheres e a atitude em assumir poder e controle podem ter levado ao aparecimento de transtornos de orgias alimentares.

Esses argumentos são formulados em relação aos transtornos de orgias alimentares em geral, porém são provavelmente mais relevantes para a bulimia. Os argumentos numa perspectiva feminista/transcultural sugerem que uma fobia de controle pode constituir uma definição apropriada da psicopatologia tanto na anorexia quanto na bulimia nervosa.

O British Medical Association's Report (maio de 2000) declarou que "esse congresso teme que algumas formas de campanhas publicitárias possam estar contribuindo para um aumento na incidência e prevalência da anorexia nervosa [transtornos de orgias alimentares em geral]. Essa situação demanda maior responsabilidade no uso dessas imagens nos meios de comunicação." Essa declaração foi seguida de uma revisão que descreveu a possível influência negativa da mídia sobre os jovens no desenvolvimento de sua auto-estima, padrões alimentares e imagem corporal.

Embora haja evidências de que a anorexia nervosa se desenvolve em todas as classes sociais e em pessoas de inteligência média, verifica-se uma tendência das mulheres com anorexia nervosa e suas famílias a estarem envolvidas numa luta para atingir posições mais altas. A conclusão de uma recente revisão sistemática da epidemiologia em diferentes culturas (tempo e locais) sugere que a incidência da bulimia nervosa varia em diversas culturas, sendo mais comum na sociedade ocidental. Essa variação é menos pronunciada para a anorexia nervosa, indicando que a bulimia nervosa responde mais a mudanças ambientais e, em particular, àquelas relacionadas com a forma e o peso corporal e a disponibilidade de alimento.

Fatores de vulnerabilidade pessoal

O início da anorexia nervosa e da bulimia nervosa ocorre habitualmente (em 70% dos casos) após algum evento grave ou dificuldade na vida da pessoa. Há uma tendência dessas pessoas a não ter uma resposta adequada ao enfrentar um evento de desafio, exemplificada por um comportamento de esquiva e desamparo. Essa estrutura cognitiva e emocional está presente desde a infância. Traços de personalidade obsessiva associados a uma auto-aversão e sensibilidade a críticas podem levar a estratégias compensatórias, como perfeccionismo e tendência a agradar aos outros e submeter-se a seus desejos.

6.4 Manifestações clínicas

Com mais freqüência, o início da anorexia nervosa é observado na metade da adolescência, mas pode ocorrer desde os oito anos de idade. Entre 90 e 96% dos indivíduos acometidos são mulheres jovens. A anorexia nervosa está entre os três transtornos crônicos mais comuns na adolescência, ao lado da asma e da obesidade. A proporção de homens identificados na assistência médica primária é de um décimo das mulheres. A taxa de incidência cai rapidamente, por um fator de 10, em mulheres com mais de 25 anos de idade. A anorexia nervosa possui grande impacto em termos de morbidade física (devido à privação nutricional) e comprometimento psicossocial. A doença psiquiátrica é categorizada pelo uso do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, atualmente em sua quarta edição, que consiste num conjunto relatado de sintomas de doença mental. O DSM-IV

Quadro 6.1 Critérios diagnósticos para a anorexia nervosa

DSM-IV	ICD-10 (F50)
Recusa em manter o peso corporal em um nível mínimo/levando a um peso corporal de 15% abaixo do esperado	Perda de peso significativa (IMC < 17,5 kg/m²) ou incapacidade de ganhar peso ou de crescimento
	Perda de peso auto-induzida ao evitar alimentos que engordam, juntamente com um ou mais dos seguintes (a) vômitos (b) purgação (c) exercício excessivo (d) supressores do apetite (e) diuréticos
Medo intenso de ganhar peso ou de engordar	Pavor de gordura como idéia obsessiva e supervalorizada, com auto-imposição de um baixo limiar de peso corporal
Transtorno no modo como a pessoa encara o peso, o tamanho ou a forma corporal, como, por exemplo, "sentir-se gordo" (negação da gravidade do baixo peso corporal ou influência indevida do peso ou da forma corporal na auto-avaliação)	
Ausência de três ciclos menstruais consecutivos	Transtorno endócrino disseminado (a) amenorréia (b) elevação do GH (c) elevação do cortisol (d) redução da T3
1. Tipo restritivo 2. Tipo com orgia alimentar-purgação: comilança ou vômitos/abuso de laxativos ou diuréticos	

Reproduzido, com permissão, da American Psychiatric Association (1994) e da Organização Mundial de Saúde (1992).

(como é conhecido) permite a profissionais de saúde categorizar sintomas de patologia em transtornos classificados.

Houve mudanças recentes nos critérios do DSM-IV para a anorexia nervosa, que foi dividida em dois subtipos (American Psychiatric Association, 1994). A forma clássica é atualmente denominada anorexia nervosa de subtipo restritivo. Esse subtipo é diferenciado do subtipo com orgia alimentar-purgação, em que se observa um comportamento regular de comilança ou purgação (isto é, vômito auto-induzido ou abuso de laxativos, diuréticos ou enemas). Os critérios diagnósticos para a anorexia nervosa estão relacionados no Quadro 6.1. Entretanto, embora esses comportamentos pareçam constituir substitutos razoáveis de diferentes subsíndromes, não existe nenhuma divisão bem definida entre elas. Esse aspecto pode ter impacto na pesquisa e levar a grupos não claramente definidos de pacientes em estudos clínicos. Com o decorrer do tempo, os critérios diagnósticos também foram ampliados. No DSM-III, foi incluída uma perda de peso de 25%. Hoje em dia, esse valor diminuiu para uma perda de peso abaixo de 15% da população correspondente, equivalendo aproximadamente ao critério de um índice de massa corporal inferior a 17,5 kg/m^2 da décima revisão da *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10). Essa mudança mínima na classificação ilustra a mutabilidade dos pontos de vista relativos a doença, passíveis de desafiar a consistência na pesquisa.

O DSM-IV provém dos Estados Unidos, enquanto a ICD-10 baseia-se na Europa. Os critérios são semelhantes em ambos os sistemas. Pode ser mais apropriado seguir uma abordagem que considera os sintomas num *continuum* (Fig. 6.1), visto que os pacientes freqüentemente situam-se entre categorias diagnósticas.

O critério de distorção da imagem corporal foi incluído nos sistemas de classificação utilizados na década de 1980; todavia, foi posteriormente abandonado, visto que nem sempre estava presente e era difícil defini-lo. Mais uma vez, isso ilustra as dificuldades encontradas na padronização do diagnóstico de anorexia nervosa. Essa característica representa provavelmente uma metáfora para uma insatisfação mais abstrata e depende, em grande parte, de fatores sexuais e culturais.

6.5 Epidemiologia

Nos países ocidentais, a incidência da anorexia nervosa é de sete novos casos procurando tratamento por 100.000 indivíduos. São identificados cerca de 4.000 novos casos anualmente no Reino Unido. A duração média do transtorno é de seis anos. A prevalência em mulheres jovens varia de 0,1 a 1%. Embora as pesquisas anteriores tenham sugerido que a incidência da anorexia nervosa pode ter aumentado durante o século XX, o conjunto de evidências não indica isso. É possível que tenha havido um aumento do subtipo de orgia alimentar-purgação, em que ocorre uma perda de peso menos grave. O número de casos na comunidade é provavelmente maior do que os casos relatados ou tratados, visto que um dos critérios clínicos essenciais consiste na relutância da pessoa em procurar ajuda.

6.6 Manejo da anorexia nervosa

Foram conduzidos poucos estudos clínicos controlados randomizados, isto é, pesquisas que comparam diretamente os benefícios de duas ou mais formas de tratamento. Os estudos clínicos realizados tiveram poder muito baixo e incluíram uma amostra selecionada. Isso sugere que não foi incluído um número suficiente de pessoas nos estudos para avaliar uma visão realística do desfecho. Além disso, quando a amostra é, de certo modo, auto-selecionada, torna-se difícil generalizar os resultados para uma população maior.

A reabilitação nutricional faz parte de qualquer bom plano de assistência e pode ajudar a diminuir os riscos de complicações a longo prazo e até mesmo de morte. Essa reabilitação também proporciona ao paciente o tempo necessário para considerar mais claramente o seu comportamento, adquirir conhecimentos sobre a doença e restabelecer o controle da alimentação.

O manejo da anorexia nervosa baseia-se na prática clínica. A escolha do tratamento depende (1) da idade do paciente, (2) da gravidade clínica e (3) da duração do transtorno. Para pacientes com menos de 17 anos de idade, a participação da família no tratamento é conveniente. Além disso, se o início da doença foi no começo da adolescência — independentemente da idade cronológica do paciente — , é geralmente útil envolver a família em alguma atuação. O aconselhamento dos pais, utilizando a terapia comportamental cognitiva, é útil para ajudar a família a compreender a doença e enfrentar os problemas que ela causa.

A eficácia do trabalho familiar pode ser ainda maior se for adaptado ao estágio de desenvolvimento da pessoa que apresenta transtorno alimentar. Um estudo envolvendo adolescentes com transtornos alimentares e suas famílias verificou que o nível de comentários críticos acerca da pessoa com anorexia nervosa tinha impacto sobre a probabilidade de recuperação da doença.

Os casos precoces e leves de anorexia nervosa podem ser tratados na comunidade. Os clínicos gerais, as enfermeiras psiquiátricas da comunidade ou os conselheiros escolares treinados no manejo dos transtornos alimentares podem proporcionar uma assistência efetiva, oferecendo uma relação terapêutica colaborativa, orientação sobre as conseqüências do transtorno e da nutrição e monitoração regular do peso corporal. O profissional de saúde também deve procurar estimular a participação da família ou outros responsáveis no tratamento. Com freqüência, as famílias necessitam de apoio se forem cuidar efetivamente de um membro mais jovem da família com anorexia nervosa.

O método padrão de tratamento recomendado pelas American Psychiatric Association Guidelines (2000) e por textos

padrões de psiquiatria consiste em tratamento com o paciente hospitalizado. Entretanto, de acordo com as diretrizes do National Institute for Clinical Excellence (NICE) recentemente publicadas (www.nice.org), o tratamento de primeira escolha consiste em terapia ambulatorial. Ao contrário da maioria dos outros transtornos psiquiátricos, em que o uso de leitos hospitalares está rapidamente diminuindo, as taxas de internação para anorexia nervosa estão aumentando em muitos países. A recidiva e reinternação são comuns. Entretanto, modelos mais recentes de tratamento estão sendo desenvolvidos, incluindo formas alternativas de manejo, como tratamento em hospital diurno e tratamento ambulatorial e serviços de assistência escalonada.

A psicoterapia ambulatorial ou o aconselhamento para pacientes de mais idade podem ser efetivos se não houver um excesso de perda de peso (isto é, menos de 25%). Os livros de auto-ajuda sobre anorexia nervosa podem ser benéficos como auxílio à terapia. Em comparação com o manejo nutricional padrão, constatou-se que a psicoterapia é mais aceitável e eficaz. Foram desenvolvidos novos modelos de terapia comportamental cognitiva (que utiliza os pensamentos e as emoções), que estão sendo testados como técnicas para evitar as recidivas. A terapia analítica cognitiva e a terapia dinâmica curta (que exploram os relacionamentos com outras pessoas e a experiência passada) também se mostraram úteis. Com freqüência, a terapia para a anorexia deve ser continuada durante muito tempo. É importante que o tratamento psicológico seja suplementado com monitoração clínica regular.

As pessoas internadas para tratamento hospitalar geralmente têm prognóstico sombrio. Isso se deve ao fato de que os fatores que levam ao tratamento hospitalar, isto é, gravidade clínica e baixa motivação, constituem características prognósticas adversas. O tratamento com o paciente internado combina o manejo nutricional com abordagens psicológicas.

Farmacoterapias

Nos últimos 40 anos, tentou-se usar uma ampla variedade de agentes farmacológicos no tratamento da anorexia nervosa, com sucesso limitado. Foram utilizados medicamentos para promover o ganho de peso, tratar a co-morbidade psiquiátrica associada (como depressão e comportamento obsessivo-compulsivo), as complicações clínicas e a prevenção da recidiva.

Os agentes antidepressivos foram utilizados em vários estudos clínicos de tratamento da anorexia nervosa, com base, em parte, na prevalência aumentada de depressão em pacientes com anorexia nervosa e seus parentes de primeiro grau. Alguns dos novos agentes antipsicóticos foram utilizados, porém os resultados do tratamento farmacológico têm sido decepcionantes em comparação com a psicoterapia e esses fármacos são pouco aceitos pelos pacientes.

Complicações relacionadas ao peso corporal

As complicações podem ser amplamente divididas naquelas relacionadas com a inanição e aquelas associadas a medidas de controle do peso.

Alterações da pele e dos cabelos

A pele é seca, e ocorre crescimento de pêlos finos e macios, conhecidos como lanugem. Com freqüência, ocorre queda dos cabelos, restando apenas cabelos finos e sem vida.

Problemas musculoesqueléticos

Os indivíduos com anorexia nervosa grave apresentam pouca força muscular e diminuição da energia. A miopatia proximal constitui um marcador útil de comprometimento fisiológico grave. Pode ser detectada ao solicitar ao paciente que levante de uma posição agachada. Esse sintoma indica a necessidade de reabilitação nutricional urgente e tratamento com o paciente internado.

A osteoporose e as fraturas patológicas constituem as causas mais comuns de dor e incapacidade na anorexia nervosa. A incidência anual de fraturas não-vertebrais, que é de 0,05 por pessoa por ano na anorexia nervosa, é sete vezes maior do que a taxa relatada numa amostra comunitária de mulheres de 15–34 anos de idade. Os fatores de risco para essa complicação consistem em longa duração e maior gravidade da doença.

Efeitos sobre o SNC

A substância cerebral diminui em pacientes com anorexia nervosa, enquanto os espaços ventriculares e sulcos do cérebro aumentam de tamanho. Essas anormalidades estruturais, como perda da substância cinzenta, persistem em certo grau, a despeito da restauração do peso corporal no decorrer de um ano, sugerindo que pode haver um grau de lesão irreversível, mesmo em adolescentes com história clínica de curta duração. A causa da atrofia cerebral permanece incerta. Pode representar um efeito geral da inanição, ou pode resultar dos níveis elevados de cortisol, que são reconhecidamente tóxicos para os dendritos e que são observados na anorexia nervosa.

Observa-se a presença de comprometimento cognitivo funcional, com déficits em tarefas de memória, flexibilidade e tarefas inibitórias, que persistem apesar da restauração do peso corporal. As mulheres que se recuperam da anorexia nervosa apresentam QI médio.

Problemas cardiovasculares

O coração torna-se menor e menos forte, devido à perda de músculo cardíaco. Observa-se uma redução da pressão arterial e da freqüência cardíaca, podendo levar a desmaios. A circulação na periferia apresenta-se deficiente, podendo resultar em mãos, pés e nariz frios e de coloração azulada. Em seu grau extremo, resulta em frieira e até mesmo em gangrena, sobretudo em crianças.

Foi relatada a ocorrência de morte súbita na anorexia nervosa, podendo resultar de arritmias. O prolongamento do QT é comum na anorexia nervosa, e esse problema pode ser exacerbado por baixos níveis de potássio, causados pelos numerosos métodos de perda de peso.

Fertilidade e função reprodutora

A fertilidade apresenta-se reduzida nas mulheres com anorexia nervosa, devido, em parte, à recuperação física aquém do normal. Num acompanhamento de 12,5 anos realizado na Dinamarca, a taxa de fertilidade foi de um terço da esperada, e a taxa de mortalidade perinatal foi seis vezes maior. As mulheres com anorexia nervosa podem ter dificuldades em amamentar seus filhos, que se tornam desnutridos e que apresentam parada do crescimento. Foi constatado que as mulheres com anorexia nervosa sofrem significativamente mais abortos e partos por cesárea. Os filhos de mulheres com anorexia nervosa têm uma tendência significativamente maior à prematuridade, e seu peso ao nascer é mais baixo que o de controles.

Sistema endócrino

O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas regride para aquele característico da criança pré-puberal. A hipófise não secreta hormônio folículo estimulante (FSH) nem hormônio luteinizante (LH), e os ovários diminuem de tamanho. Os folículos ovarianos permanecem pequenos e não produzem estrogênios ou progesterona. Em contrapartida, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarenal encontra-se hiperativo, provavelmente impulsionado pelo excesso de fator de liberação da corticotropina (CRF), com níveis elevados de cortisol, cuja síntese não é restrita por qualquer retroalimentação.

Trato gastrintestinal

Os problemas gastrintestinais residuais, como síndrome do intestino irritável, são comuns após recuperação da anorexia nervosa. As anormalidades funcionais, como esvaziamento gástrico tardio e motilidade precária generalizada, estão relacionadas ao grau de subnutrição. Ocorrem anormalidades estruturais, como úlceras. É importante não omitir os efeitos do sorbitol presente em gomas de mascar sem açúcar e doces, que podem causar distensão abdominal, cólicas e diarréia.

Hematologia

Todos os componentes da medula óssea encontram-se diminuídos, e a seqüência dessas alterações no sangue periférico consiste em leucócitos, eritrócitos e, por fim, plaquetas. O nível de disfunção medular está relacionado à massa de gordura corporal total. Ocorre comprometimento do sistema imunológico, com diminuição das células T CD8.

Nutrientes importantes na anorexia nervosa

O Quadro 6.2 mostra algumas das deficiências minerais mais comuns observadas na anorexia nervosa.

Cálcio

A osteoporose representa uma grave complicação da anorexia nervosa, e o seu tratamento é incerto. Recomenda-se uma dieta com quantidades adequadas de cálcio e de vitamina D. A maioria das pessoas com anorexia nervosa consome dietas com baixo teor de gordura e tende a apresentar deficiência de ambos.

Potássio e fosfato

A inanição pode levar à depleção de potássio e de fosfato, que são essenciais no funcionamento do músculo cardíaco. As necessidades de potássio e de fosfato irão aumentar através da realimentação, e verifica-se também um aumento das demandas impostas ao coração. É preciso ter cuidado quando se institui a terapia nutricional, a fim de evitar a síndrome de realimentação (ver Cap. 8).

Vitaminas

A deficiência de vitaminas é incomum nos transtornos alimentares. A proteção contra essa deficiência geralmente é obtida por dietas com baixo teor de gordura, que incluem habitualmente uma grande quantidade de vitaminas hidrossolúveis na forma de frutas e vegetais. Na anorexia nervosa, a atividade metabólica encontra-se em um nível mínimo; um exemplo disso é que a tiamina, essencial no metabolismo dos carboidratos, é necessária em níveis muito mais baixos do que aqueles exigidos por indivíduos numa dieta balanceada. Recomenda-se uma suplementação geral de vitaminas e minerais para suplementar a reabilitação nutricional.

Quadro 6.2 Deficiências de minerais associadas à anorexia nervosa

Mineral	Fatores associados ao desenvolvimento da deficiência	Efeitos da deficiência sobre o organismo
Cálcio	Exercício excessivo com baixo peso corporal e ausência de laticínios na dieta	Osteoporose
Ferro	Evitar a carne vermelha na dieta	Anemia ferropriva
Zinco	Evitar carne vermelha	Perda do apetite Perda do paladar
Potássio e fosfato	Vômitos, abuso de laxativos e diuréticos Rápida realimentação	Anormalidades cardíacas Insuficiência cardíaca

Seção II: Bulimia nervosa

6.7 Histórico

A bulimia nervosa já era descrita na antiguidade. No antigo Egito, a prática da êmese é descrita detalhadamente no *Papirus de Eber*, o mais antigo documento médico conhecido. O papiro cita várias maneiras de esvaziar o estômago, utilizando todo tipo de estratégia, desde leite de vaca até misturas de funcho e mel. A partir de Heródoto, sabemos que os egípcios costumavam purgar-se durante até três dias por mês. Acreditavam que essa prática os ajudava a preservar a saúde, visto que, segundo eles, "todas as doenças às quais o homem é sujeito provêm dos próprios alimentos".

O termo bulimia deriva do grego *bous,* que significa boi, e *limos,* que significa fome, sugerindo uma fome de tal intensidade que a pessoa tem a capacidade de comer um boi inteiro, indicando um estado patológico do apetite. Nos séculos XVIII e XIX, o vômito auto-induzido era descrito como uma curiosidade médica ou um sintoma de outras doenças.

O diagnóstico de bulimia nervosa foi introduzido pelo Professor Gerald Russell, em 1979. Associou o termo a um subgrupo de pacientes com anorexia nervosa que exibiam um padrão caótico de alimentação, com episódios de jejum ou extremo controle do peso, ao contrário dos pacientes que restringiam a sua alimentação.

6.8 Etiologia

As pessoas com bulimia nervosa têm mais idade por ocasião do início do transtorno, apresentam uma evolução mais crônica e maior incidência de obesidade pré-mórbida e familiar. A etiologia da bulimia tende a ser dividida em três domínios: vulnerabilidade pessoal, adversidade ambiental e fatores de risco de dieta para perder peso.

Fatores psicológicos

Crenças centrais (crenças absolutas sobre si próprio, sobre os outros e sobre o mundo) e conceitos subjacentes (as regras seguidas por cada indivíduo em sua vida) foram comparados entre um grupo de pessoas com bulimia nervosa e um grupo em que foi estabelecido o diagnóstico de depressão. Os resultados mostraram que, embora os níveis de auto-avaliação negativa fossem significativamente semelhantes, exibiram notáveis diferenças quando foram investigados os conceitos acerca do peso, forma do corpo e padrão de alimentação. Os autores sugerem que a depressão em mulheres jovens está associada à função desempenhada pelo peso e pela forma do corpo na auto-aceitação.

Fatores de risco ambientais

As pesquisas revelam uma forte ligação com experiências familiares de maus tratos. A investigação verificou que as mulheres com bulimia nervosa tendem a relatar uma infância mais conturbada do que as mulheres de grupos de controle não-mórbidos. Os resultados sugerem que assemelham-se aos resultados obtidos de mulheres que sofrem de depressão. O abuso sexual na infância foi identificado como indicador de bulimia, especificamente quando existe uma co-morbidade psiquiátrica, embora não se tenha constatado nenhuma relação com a gravidade do transtorno.

Fatores de risco de dieta para perder peso

A teoria da restrição dietética desenvolvida durante a década de 1970 sugere que as pessoas que restringem a ingestão de alimentos (que cronicamente procuram manter um controle estrito sobre a sua alimentação) correm alto risco de tornar-se temporariamente desinibidas (levando a uma orgia alimentar). Diversos estudos detalharam as circunstâncias que podem levar a uma orgia alimentar, incluindo humor negativo, abuso de drogas e carga cognitiva. A orgia alimentar pode ser empregada como estratégia de enfrentamento pela pessoa com bulimia nervosa quando certos processos em sua vida são ativados, apesar de a pesquisa sugerir que a ingestão de alimento contribui pouco para combater os sentimentos de ansiedade, podendo até aumentá-los. As pessoas com bulimia nervosa têm predisposição a um apetite voraz e tendência a apresentar um peso acima do normal; essas características são observadas em suas famílias.

6.9 Manifestações clínicas

Bulimia nervosa é definida pela ocorrência de orgia alimentar ou ingestão excessiva de alimento durante um breve período de tempo, com sensação de perda de controle, contrabalançada por um comportamento compensatório inapropriado, que pode incluir purgação, vômito, uso de laxativos e diuréticos. Alternativamente, pode ser acompanhada de não-purgação, jejum, prática excessiva de exercício físico e preocupação com a forma e o peso corporal. O transtorno está associado a um medo de se tornar gorda. Os critérios diagnósticos incluídos no DSM-IV e no ICD-10 estão relacionados no Quadro 6.3.

Na bulimia, os critérios relacionados à freqüência dos sintomas e a definição de uma orgia alimentar tornaram-se mais estritos, e as formas de comportamento para o controle do peso corporal tornaram-se mais explícitas.

O que é uma orgia alimentar?

A expressão orgia alimentar é empregada para descrever o consumo de uma quantidade de alimentos que é definitivamente maior do que a maioria das pessoas ingeriria durante um período semelhante e em circunstâncias semelhantes. Recentemente, o termo foi investigado, e foi constatado, em uma

Quadro 6.3 Critérios diagnósticos para a bulimia nervosa

DSM-IV	ICD-10 (F50.2)
Episódios recorrentes de orgia alimentar (rápido consumo de muito alimento em um intervalo bem definido)	Preocupação com o alimento e desejo irresistível de alimentar-se; a pessoa sucumbe a episódios de alimentação excessiva, em que são consumidas grandes quantidades de alimentos dentro de um curto período de tempo
Sensação de perda de controle do comportamento de alimentação durante o episódio de orgia alimentar	A pessoa procura "contrabalançar" os efeitos "de engordar do alimento por um ou mais dos seguintes comportamentos: vômito auto-induzido, abuso de purgativos; períodos alternados de inanição; uso de drogas, como supressores do apetite, preparações tireóideas ou diuréticos
A pessoa regularmente recorre a auto-indução de vômitos, uso de laxativos ou diuréticos, dieta estrita ou jejum ou exercício excessivo para evitar o ganho de peso	A psicopatologia consiste em pavor mórbido de engordar, e a pessoa estabelece para si um limiar de peso estritamente definido, bem abaixo do peso pré-mórbido, que constitui o peso ideal ou sadio na opinião do médico
Os episódios de orgia alimentar ocorrem, em média, pelo menos duas vezes por semana, durante pelo menos três meses	
Preocupação excessiva e persistente com a forma e o peso do corpo	

Reproduzido, com permissão, da American Psychiatric Association (1994) e da Organização Mundial de Saúde (1992).

amostra de 60 mulheres com diagnóstico de TOA, que a "perda de controle" foi o único critério utilizado para definir a orgia alimentar pela maioria da amostra (82%). Além disso, os critérios de "grande quantidade de alimentos" e "comer para aliviar as emoções negativas" foram relatados com menos freqüência pelas pacientes, embora pareçam constituir critérios importantes.

6.10 Epidemiologia

O histórico curto da bulimia nervosa indica que existem muito menos dados epidemiológicos disponíveis em comparação com a anorexia nervosa. No Reino Unido, a incidência de casos que procuram assistência primária é de 12/100.000 na população. A incidência da bulimia em pessoas que procuram assistência médica aumentou durante a década de 1980, e foi relatado um aumento de três vezes na detecção do transtorno entre 1988 e 1993. Em parte, isso pode dever-se a uma combinação de um maior reconhecimento do transtorno por parte do paciente e do médico. Os dados de um estudo que examinou a história psiquiátrica de uma coorte de gêmeos sugerem que existe um efeito da idade, com acentuado aumento do risco em mulheres nascidas depois da década de 1950.

A prevalência da bulimia é de 1–3% na adolescência e nas famílias. Tipicamente, o início do transtorno é observado no final da adolescência e início da vida adulta. Entretanto, foram identificadas crianças com menos de 14 anos de idade, e foi sugerido um aumento na ocorrência de bulimia nessas pessoas jovens.

6.11 Manejo

Foram conduzidos inúmeros estudos clínicos controlados e randomizados para avaliar o tratamento da bulimia. Existem dados seguros de que a terapia comportamental cognitiva é efetiva em cerca da metade dos pacientes tratados. Foram também utilizados livros de auto-ajuda e tratamentos em CD-ROM na terapia comportamental cognitiva.

Um modelo seqüencial de assistência para a bulimia, utilizando modelos de baixa intensidade, como terapia psico-educacional e biblioterapia, foi recomendado no Royal College of Psychiatrists Report (2001), e foram descritos vários modelos alternativos utilizando o modelo de terapia comportamental cognitiva. A vantagem dessa abordagem é que não há desperdício de recursos, visto que as pessoas que respondem a uma intervenção mínima são "selecionadas". Um possível efeito adverso do tratamento seqüencial é que ele pode levar a uma sensação de fracasso, o que pode diminuir a auto-estima já frágil da pessoa e comprometer a aliança terapêutica.

Foi constatado que o uso de agentes antidepressivos é ligeiramente efetivo para pessoas com bulimia nervosa. Os pacientes com transtornos alimentares são particularmente precavidos contra qualquer efeito colateral relacionado ao apetite e controle do peso. Esses pacientes freqüentam comumente livrarias e esmiúçam os livros sobre o assunto. Assim, muitos mostram-se relutantes em fazer uso de antidepressivos tricíclicos, que incluem o ganho de peso na lista de seus possíveis efeitos colaterais. Assim, a perda de peso citada como um dos efeitos dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina pode levar a uma melhor aceitação dessa medicação.

Complicações das estratégias de controle do peso

Equilíbrio hídrico

Os baixos níveis de potássio podem resultar dos vômitos ou do abuso de laxativos e diuréticos. Em geral, essa prática está associada a níveis elevados de bicarbonato; todavia, alguns laxativos podem provocar acidose metabólica. Muitos outros sais e metabólitos estão reduzidos, como, por exemplo, magnésio, fosfato, cálcio, sódio e glicose. A desidratação também pode constituir um problema.

Alterações dentárias

O estigma mais comum dos vômitos persistentes consiste em erosão do esmalte dos dentes, em particular da superfície interna

dos dentes da frente. Por fim, ocorre exposição da dentina, os dentes tornam-se hipersensíveis à temperatura, e verifica-se o aparecimento de cáries. Entretanto, as complicações, como deterioração anormal dos dentes, não se limitam ao grupo com vômito auto-induzido. Outras causas de problemas dentários incluem o consumo excessivo de alimentos ácidos, como frutas e bebidas gaseificadas, ou rangido e afrouxamento dos dentes, devido à osteoporose da mandíbula.

Glândulas salivares

Com freqüência, observa-se um intumescimento não-inflamatório das parótidas em pessoas com bulimia nervosa. Numa amostra de pacientes com bulimia, foi constatado que a glândula parótida era 36% maior que a de uma amostra de controles equivalentes. No grupo com bulimia nervosa, o tamanho das glândulas salivares exibiu uma correlação significativa com a freqüência dos sintomas de bulimia e com a concentração sérica de amilase. Os fatores exatos envolvidos no aumento de tamanho das glândulas salivares na bulimia nervosa não são conhecidos, mas acredita-se que o nível aumentado de amilase seja provavelmente produzido pela glândula salivar.

Rins

O uso excessivo de laxantes e os vômitos podem afetar a função renal através do desenvolvimento de hipopotassemia e depleção de volume. O comprometimento da função renal pode surgir de redução da taxa de filtração glomerular (TFG) ou lesão tubular renal (LTR). O termo "insuficiência renal" é utilizado para referir-se ao efeito leve desse transtorno, enquanto a disfunção grave é descrita como "falência renal".

Traumatismo intestinal

A dilatação gástrica, quando crônica, pode causar perda da contratilidade do estômago, resultando em oclusão venosa e possível perfuração gástrica. Nos estágios iniciais do tratamento desse transtorno, podem-se observar alterações reversíveis; entretanto, com a progressão, pode ocorrer lesão irreversível da parede gástrica. Essa situação é particularmente observada quando são consumidas grandes quantidades de alimentos depois de um longo período de fome.

6.12 Co-morbidade com problemas físicos

Surgem grandes dificuldades de manejo quando os transtornos alimentares desenvolvem-se no contexto de alguma doença somática. Esse problema é particularmente observado no diabetes melito. Cerca de um terço das adolescentes diabéticas apresenta alguma forma de transtorno alimentar, principalmente bulimia nervosa ou transtorno de orgia alimentar. É comum que essas pacientes omitam a insulina como forma de perder peso. A associação do diabetes com um transtorno alimentar pode levar ao desenvolvimento de complicações neurovasculares precoces e graves, retinopatia (três vezes mais prevalente em pacientes com transtorno alimentar significativo), osteoporose e maior taxa de mortalidade (cinco vezes a da anorexia isoladamente e quinze vezes a do diabetes). Os transtornos alimentares também podem causar dificuldades no manejo da doença de Crohn e da doença tireóidea.

Seção III: Transtorno de orgia alimentar

6.13 Histórico

Em 1959, Albert J. Stunkard identificou o transtorno de orgia alimentar (TOA) como padrão alimentar distinto em algumas pessoas com obesidade. Esse fenômeno recebeu pouca atenção sistemática até o delineamento mais detalhado das síndromes de bulimia nervosa. O transtorno de orgia alimentar foi incluído no apêndice do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Embora o TOA fosse mais comum do que a bulimia do tipo orgia alimentar-purgação, foi todavia considerado como uma categoria "merecendo maior estudo", mais do que uma síndrome completa.

A validade do TOA como entidade diagnóstica foi corroborada pela sua forte associação a uma excessiva preocupação com o peso e a forma do corpo, comprometimento no trabalho e em situações sociais e co-morbidade psicológica geral.

6.14 Etiologia

O modelo de restrição do TOA tem menos validade aparente do que na bulimia nervosa, visto que essas pessoas estão habitualmente acima do peso e são obesas. Além disso, foi constatado que 50% começam a orgia alimentar antes de demonstrar qualquer comportamento de dieta para perder peso.

Diversos fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento do TOA, incluindo experiências adversas específicas na infância, depressão dos pais, vulnerabilidade à obesidade e exposição repetida a comentários negativos sobre o seu peso e forma corporal.

É mais provável que uma pessoa com TOA inicie uma dieta de emagrecimento mais jovem do que um obeso sem TOA, que apresente um peso acima do normal mais jovem e que invista mais tempo em tentativas improdutivas de perder peso.

6.15 Manifestações clínicas do TOA

O TOA é diferenciado da bulimia nervosa sem purgação pela ausência de jejum, exercício físico intenso ou outros comportamentos compensatórios de purgação. O Quadro 6.4 fornece os critérios diagnósticos para o TOA.

Epidemiologia

As investigações preliminares sugerem que o TOA possui uma distribuição demográfica mais ampla do que a anorexia ou a bulimia. Durante a década de 1980, foram publicados vários relatos descrevendo a ocorrência de orgia alimentar moderada ou intensa em 20–50% da população inglesa, mostrando-se semelhante à observada nos Estados Unidos.

A prevalência do comportamento de orgia alimentar na população feminina geral austríaca também foi estudada, e foi constatado que 12,2% da amostra ($N = 1.000$) preencheram os critérios diagnósticos de orgia alimentar, 8,4% de síndrome de orgia alimentar, e 3,3% de TOA.

Manifestações clínicas

Em geral, o início do TOA é observado em torno dos 25 anos ou mais cedo, na adolescência. Em amostras de comunidade, a relação entre ambos os sexos parece ser semelhante. Nas pessoas que freqüentam programas de perda de peso, a relação entre mulheres e homens é de 3:2. A pesquisa mostra que entre 2 e 5% apresentam anorexia, enquanto 5 a 10% sofrem de bulimia. É comum obter uma história de co-morbidade, e 50–70% dos pacientes relatam ter sofrido de depressão maior, 25 a 30%, de transtornos da personalidade, e 70%, de transtornos de ansiedade.

Complicações do TOA

A obesidade pode estar associada a diversas complicações clínicas graves, incluindo hipertensão arterial, doença cardiovascular, níveis elevados de colesterol, diabetes melito do tipo 2, lombalgia e artrite.

Quadro 6.4 Critérios diagnósticos para o transtorno de orgia alimentar

DSM-IV

Orgia alimentar recorrente. Sensação de falta de controle durante os episódios de orgia alimentar. A orgia alimentar está associada a pelo menos três das seguintes características
- Ingestão muito rápida de alimentos
- Ingestão de alimentos até sentir-se desconfortavelmente satisfeito
- Ingestão de grandes quantidades na ausência de sensação física de fome
- Alimentar-se sozinho, devido ao constrangimento do excesso de alimentação
- Sentimento de aversão, depressão ou culpa em relação à orgia alimentar
- Sentimento de angústia em relação aos episódios de orgia alimentar

Reproduzido, com permissão, da American Psychiatric Association (1994).

Para uma lista mais abrangente das complicações clínicas da nutrição excessiva, ver o Cap. 3.

Hipertensão arterial

A pressão arterial elevada é a mais comum de todas as doenças cardiovasculares nos países industrializados. A pressão arterial elevada persistente força o coração a trabalhar além de sua capacidade. Quando não tratada, pode levar a edema do nervo óptico (edema papilar) ou hemorragia da retina, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e efeitos negativos sobre os rins. Quando identificada, a hipertensão pode ser tratada efetivamente e com facilidade.

Problemas relacionados ao colesterol

Níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) podem causar vários problemas de saúde. O colesterol das LDL infiltra-se nas paredes arteriais, dando início à doença inflamatória conhecida como arteriosclerose e, possivelmente, levando à cardiopatia ou acidente vascular cerebral. Os níveis elevados de colesterol podem não produzir sintomas óbvios, mas podem constituir um fator de risco para outras afecções, como angina, arteriosclerose e outros transtornos circulatórios.

Diabetes melito

O diabetes melito resulta da incapacidade do organismo de processar efetivamente a insulina. Cerca de 90% dos diabéticos apresentam o tipo 2, e uma proporção considerável dessas pessoas terá TOA. As complicações a longo prazo do diabetes podem resultar em lesão dos olhos, do sistema nervoso, dos rins e dos sistemas cardiovascular e circulatório, além de comprometer a resistência global do hospedeiro às infecções.

Cardiopatia

O TOA aumenta o risco de coronariopatia, caracterizada por bloqueio das artérias coronárias, resultando em fluxo mais baixo de sangue rico em oxigênio para o coração. Esse processo resulta freqüentemente de arteriosclerose. O diabetes, a hipertensão, o peso acima do normal, o metabolismo anormal das gorduras e os níveis elevados de colesterol podem todos contribuir para o desenvolvimento de doença cardíaca.

Tratamento do TOA

A maior parte do tratamento do TOA foi adaptada da terapia utilizada na bulimia; em geral, consiste em terapia comportamental cognitiva ou psicoterapia interpessoal (tratamento que enfoca, em grande parte, a relação cliente-terapeuta). Até o momento, não existem diretrizes baseadas em evidências para selecionar uma dessas formas de tratamento. Na realidade, a escolha do tratamento é freqüentemente determinada pelos recursos locais e profissionais experientes disponíveis. O tratamento visa principalmente eliminar a orgia alimentar e a patologia associada do

transtorno alimentar. Formas de auto-ajuda de terapia comportamental cognitiva mostraram-se efetivas para reduzir a orgia alimentar. Uma das maiores dificuldades observadas no tratamento do TOA é o fato de que nada parece produzir uma perda de peso significativa nos pacientes com TOA.

Os agentes antidepressivos (incluindo os inibidores seletivos da recaptação de serotonina) forneceram resultados mistos, na melhor das hipóteses. Os resultados mostram a ocorrência de rápida recidiva nos pacientes que respondem após a interrupção do fármaco.

Os tratamentos comportamentais tradicionais para perda de peso, visando primariamente a perda de peso por restrição dietética, também se mostraram efetivos, a curto prazo, na redução da orgia alimentar e na produção de uma perda de peso.

6.16 Síndrome de alimentação noturna

A síndrome de alimentação noturna foi relatada pela primeira vez há mais de quatro décadas. Nunca foi estabelecido se isso é uma expressão diagnosticada de transtorno alimentar ou uma dimensão do comportamento. Existe muita superposição entre o TOA e a síndrome de alimentação noturna. É interessante assinalar que a principal diferença entre os dois transtornos é que as pessoas com a síndrome de alimentação noturna tendem a não se preocupar com o alimento e a dieta para perder peso.

6.17 Prognóstico dos transtornos alimentares

Um terço dos pacientes apresenta prognóstico sombrio, mesmo depois dos 20 anos. O tratamento em centros especializados provavelmente melhora o desfecho, visto que a taxa de mortalidade em áreas sem serviços especializados é maior. Mesmo os pacientes com desfecho satisfatório freqüentemente apresentam problemas residuais, como atitudes anormais em relação ao alimento e a seu consumo. Níveis séricos anormalmente baixos de albumina e baixo peso corporal ($\leq$ 60% do peso corporal médio) indicam uma evolução fatal. Embora a depressão e outros problemas de cognição anormal coexistam com os transtornos alimentares, não se constatou que sua presença possa afetar adversamente o prognóstico.

Prevenção

Vários esforços foram envidados para desenvolver programas de prevenção dos transtornos alimentares. Em geral, destinam-se a crianças do segundo grau e faculdades. Embora os programas de prevenção sejam capazes de aumentar os conhecimentos acerca de uma alimentação saudável, nutrição, composição corporal e dieta, as mudanças nas atitudes e comportamento nos transtornos alimentares são menos pronunciadas.

A orientação tem sido oferecida na forma de seminários ou manuais de auto-ajuda. O incentivo da auto-ajuda é útil, em pacientes nos estágios iniciais da doença. Os livros de autobiografia de jovens que se recuperaram e videoteipes sobre a doença, suas conseqüências e modalidades de tratamento podem ajudar nessa abordagem.

Pode ser necessário que futuros programas sejam mais apropriados em termos de desenvolvimento e focados nos fatores de risco mais gerais. Pode ser necessária a inclusão de componentes para ajudar os jovens a enfrentar as mudanças físicas, sociais e emocionais durante a puberdade; as provocações por colegas acerca da forma e aparência do corpo; encontros, sexualidade, e as súbitas mudanças de humor que caracterizam essa fase do desenvolvimento.

6.18 Perspectivas futuras

Os transtornos alimentares são doenças psicológicas em que a angústia manifesta-se na forma de padrões alterados de alimentação. Esses transtornos têm efeitos negativos sobre a nutrição, a saúde física, o humor e a cognição, que servem para reforçar o ciclo destrutivo. Vários estudos epidemiológicos relatam a ampla existência de transtornos alimentares leves de nível subclínico em adolescentes na faixa etária de 11–18 anos. Os transtornos alimentares ocupam os primeiros lugares na lista das afecções crônicas comuns da infância.

É necessário efetuar muito mais pesquisas para obter uma melhor compreensão geral dos transtornos alimentares. O melhor conhecimento da interação biológica-ambiental é provavelmente essencial para uma melhor compreensão da etiologia e do tratamento dos transtornos alimentares. Acredita-se que uma das chaves para a pesquisa futura esteja na colaboração de equipes interdisciplinares, reunindo especialistas com abordagens diferentes, porém efetivas, no manejo desses transtornos. É necessário mais pesquisa para investigar os fatores biológicos, psicológicos e ambientais envolvidos nos transtornos alimentares em geral e empenhar-se na avaliação dos tratamentos e seus desfechos.

Referências e leituras sugeridas

Anorexia nervosa

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1–39.

British Medical Association. *Eating Disorders, Body Image and the Media*. London, BMA, 2000.

Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD *et al.* (2000) Twin studies of eating disorders: a review. *Int J Eating Disord* 2000; 27: 1–20.

Connan F, Campbell IC, Katzman M, Lightman SL, Treasure J. A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiol Behav* 2003; 79: 13–24.

Fairburn CG, Shafran R, Cooper Z. A cognitive behavioural theory of anorexia nervosa. *Behav Res Ther* 1999; 37: 1–13.

Hebebrand J, Remschidt H. Anorexia nervosa viewed as an extreme weight condition: genetic implications. *Hum Genet* 1995; 95: 1–11.

Jarman M, Walsh S. Evaluating recovery from anorexia nervosa and BN: integrating lessons learned from research and clinical practice. *Clin Psychol Rev* 1999; 19: 773–788.

Treasure J. *Anorexia Nervosa: A survival guide for families, friends and sufferers*. Hove, Sussex: Psychology Press, 1997.

World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10). Geneva: World Health Organization, 1992.

Bulimia nervosa

Cooper M, Hunt J. Core beliefs and underlying assumptions in bulimia nervosa and depression. *Behav Res Ther* 1998; 36: 895–898.

Fairburn CG, Welch SL, Doll HA *et al.* Risk factors for bulimia nervosa: a community based, case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 509–517.

Royal College of Psychiatrists, Council Report, and CR87. *Eating Disorders in the UK: Policies for service devlopment and training*. London: Royal College of Psychiatrists, 2001.

Schmidt U, Treasure J. *Getting better Bit(e) by Bit(e)*. Hove, Sussex: Psychology Press, 1993.

Steiner H, Lock J. Anorexia nervosa and bulimia nervosa in children and adolescents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Adolescent Psychiatry* 1998; 37: 352–359.

Transtorno de orgia alimentar

Abbott DW, DeZwann M, Mussell MP *et al.* Onset of binge eating and dieting in overweight women: implications for etiology, associated features and treatment. *J Psychosom Res* 1998; 44: 367–374.

Adami GF, Meneghelli A, Scopinaro N. Night eating and binge eating disorder in obese patients. *Int J Eat Disord* 1999; 25: 335–338.

Fairburn FG, Doll HA, Welch SL, Hay PJ, Davies BA, O'Connor ME. Risk factors for binge eating disorder. A community based, case-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 425–432.

Leituras gerais

Palmer RL. *Management of Eating Disorders*. Chichester: Wiley, 2000.

Trotter K. Nutrition and eating disorders. *Nurs Times* 1997; 7(1): 1–6.

7

Reações Adversas a Alimentos

Simon H Murch

Mensagens importantes

- Nas últimas décadas, houve um aumento na ocorrência de alergias dietéticas na população infantil, sendo a alergia à proteína do leite de vaca observada numa freqüência estimada de até 5% das crianças.
- À medida que a exposição dietética no início da vida aumentou nas crianças dos países desenvolvidos, reações adversas que eram anteriormente raras tornaram-se cada vez mais comuns.
- É importante distinguir as diferentes formas de reações adversas a alimentos, particularmente a diferença entre intolerância a alimentos e alergia alimentar.
- Existem duas classes principais de reações alérgicas alimentares: as reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e as reações não mediadas por IgE; nas duas classes, as reações ainda podem ser divididas clinicamente naquelas de início rápido e de início lento.
- Nos últimos anos, o papel dos enterócitos no sistema imune da mucosa foi esclarecido.
- O tratamento do lactente por ocasião da colonização inicial pode ter impacto sobre a sensibilização alérgica.

7.1 Introdução

Nas últimas décadas, tornou-se claro que as alergias dietéticas passaram a ser cada vez mais comuns nos países mais privilegiados do mundo. Esse aumento tem sido mais evidente na população infantil, na qual a alergia à proteína do leite de vaca é observada numa freqüência estimada de até 5% das crianças. Além desse notável aumento de freqüência, houve também uma mudança nos padrões de manifestação. À medida que a exposição no início da vida foi se ampliando nas crianças dos países desenvolvidos, reações adversas anteriormente raras a antígenos, como amendoim e sementes de gergelim, tornaram-se cada vez mais comuns. Existem diferenças geográficas curiosas, como relatos recentes de anafilaxia a sopa de ninho de salangana em lactentes cingapurenses. As exposições no início da vida, possivelmente até mesmo na vida pré-natal, mudaram consideravelmente nas crianças dos países desenvolvidos nas últimas duas gerações. É evidente que as crianças nascidas em condições desfavoráveis nos países em desenvolvimento apresentam uma incidência muito mais baixa de alergias dietéticas: por conseguinte, as exposições no início da vida constituem provavelmente o principal determinante da sensibilização alérgica no mundo inteiro, enquanto a predisposição genética só passa a atuar de fato uma vez ultrapassado um determinado limiar de condições materiais abastadas.

Posteriormente neste capítulo serão discutidas as evidências de recentes mudanças demográficas na sensibilização alérgica alimentar no contexto dos avanços adquiridos no conhecimento dos mecanismos básicos da tolerância oral — o fenômeno da não-responsividade específica a antígenos dietéticos. Como essa tolerância é mediada por mecanismos imunológicos, haverá uma certa superposição com os conceitos discutidos no Cap. 16, bem como em outras partes deste livro.

A princípio, é importante distinguir as diferentes formas de reações adversas a alimentos, em particular a diferença entre intolerância a alimentos e alergia alimentar. Apenas a alergia alimentar é mediada por uma resposta imune a antígenos dietéticos, enquanto a intolerância a alimentos pode representar conseqüência de uma variedade de mecanismos não-imunes. Entretanto, pode-se observar uma superposição nos sintomas apresentados, de modo que a obtenção de uma história acurada é um componente vital da avaliação quando se suspeita de reações adversas a alimentos.

7.2 Intolerância alimentar

Trata-se, por definição, de uma reação adversa reproduzível a alimentos ingeridos que não é mediada por hipersensibili-

© 2005 Simon H Murch. Para maiores informações sobre esse tópico visite www.nutritiontexts.com

dade imune. Pode ocorrer intolerância alimentar em resposta ao alimento como um todo, como, por exemplo, aversão à sua aparência, sabor ou odor. Pode representar a conseqüência da incapacidade de processar normalmente componentes específicos de determinados alimentos: a mais comum no mundo inteiro é a intolerância à lactose, causada pela expressão diminuída da enzima lactase na borda em escova do intestino, visto que a expressão da lactase é geneticamente programada para diminuir de modo considerável na vida adulta em muitas populações, sobretudo as oriundas da Europa Meridional e África. Se um indivíduo com baixos níveis de lactase ingerir laticínios contendo lactose acima de um teor limiar, a lactose em excesso não pode ser degradada no intestino delgado, sendo então fermentada pelas bactérias presentes no cólon, produzindo gás, água e produtos de degradação ácidos. Isso provoca habitualmente distensão abdominal desconfortável e diarréia.

Exemplos potencialmente mais graves e felizmente muito mais raros são observados em lactentes com erros inatos do metabolismo, nos quais a ausência de enzimas metabólicas específicas provoca a formação defeituosa de metabólitos tóxicos de origem inicialmente dietética. Um exemplo conhecido é a fenilcetonúria, em que ocorre lesão cerebral se a fenilalanina não for excluída da dieta.

Pode ocorrer um terceiro mecanismo de intolerância alimentar quando certos alimentos contêm componentes com efeitos farmacológicos bem definidos, como a tiramina nos queijos e vinhos tintos: enquanto a maioria das pessoas é capaz de tolerá-los, o uso de certos medicamentos, como os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), pode interferir nos mecanismos inatos de desintoxicação, resultando em toxicidade potencialmente perigosa se esses alimentos forem consumidos. Algumas pessoas são sensíveis às histaminas de ocorrência natural nos morangos e desenvolvem rapidamente exantema ou sibilos após o seu consumo — embora os sintomas pareçam ser semelhantes a uma reação alérgica imediata, são mediados por mecanismos não-imunológicos e, portanto, são decorrentes de intolerância, e não de alergia alimentar.

Os efeitos diretos de alimentos são comuns, particularmente aqueles decorrentes de contaminação bacteriana. Na maioria dos casos, esses efeitos são esporádicos, e os surtos só ocorrem quando grande número de pessoas consome o mesmo alimento contaminado (p. ex., convidados de casamento, passageiros de avião). Todavia, o advento das modernas práticas de manipulação dos alimentos aumentou o potencial de transmissão disseminada dessas infecções. Este foi o caso de surtos recentes de infecções potencialmente fatais por *Escherichia coli* 0157:H7 na Europa e América do Norte. Embora seja necessário um verdadeiro trabalho epidemiológico de detetive para identificar a fonte dessas intoxicações alimentares epidêmicas, existe habitualmente pouca dúvida quanto à atuação da ingestão de alimento. Isso pode não ser tão óbvio se o alimento for contaminado por toxinas ou substâncias químicas não-bacterianas. Nessas últimas décadas, houve uma epidemia de lesão neural irreversível, devido à contaminação de óleo de cozinha na Espanha e de intoxicação por mercúrio em pescadores japoneses; em ambos os casos, não foi inicialmente óbvio que a contaminação do alimento foi o fator responsável.

A detecção de erros inatos do metabolismo no início da vida é particularmente importante, visto que a remoção apropriada dos componentes dietéticos na lactância pode prevenir a ocorrência de lesão cerebral grave. O reconhecimento da importância do diagnóstico precoce levou à introdução do teste de punção do calcanhar de rotina de todos os recém-nascidos para fenilcetonúria. Outros distúrbios raros não são rotineiramente investigados, porém é importante considerar esses diagnósticos em qualquer lactente com sintomas precoces anormais, incluindo vômitos, dificuldades alimentares, hepatoesplenomegalia, icterícia prolongada, retardo do crescimento, hipoglicemia, hipotonia ou comprometimento da consciência. O início desses sintomas após o desmame de um lactente alimentado ao seio que passa a ingerir alimentos contendo sacarose pode ocorrer na intolerância hereditária à frutose. O rápido estabelecimento do diagnóstico é essencial, embora seja habitualmente tardio, visto que as causas metabólicas não são incluídas no diagnóstico diferencial de um lactente doente.

7.3 Alergia alimentar

As alergias ocorrem em conseqüência de uma quebra da tolerância imunológica. O sistema imunológico precisa distinguir continuamente as inúmeras moléculas estranhas, reconhecendo e respondendo àquelas que representam uma ameaça ao organismo — como patógenos ou suas toxinas — e permanecendo em grande parte não-responsivo (i.e., tolerante) àquelas necessárias para a sobrevida e a saúde — como os alimentos e a flora bacteriana comensal no intestino. Há evidências recentes sugerindo que a flora bacteriana desempenha um considerável papel no estabelecimento da tolerância imune, e esse tópico será discutido de modo mais pormenorizado adiante neste capítulo.

As alergias constituem um grupo variado de condições induzidas por uma reatividade imune inapropriada a antígenos estranhos, que são denominados alérgenos quando causam de modo reproduzível sintomas após a sua exposição. Por definição, as respostas alérgicas alimentares exigem uma reação anormal imunomediada a antígenos dietéticos ingeridos. Todavia, pode haver uma superposição nas manifestações clínicas das alergias e da intolerância alimentar não-alérgica, e existe uma grande probabilidade de confusão se a alergia verdadeira for confundida com intolerância ou vice-versa. A natureza de uma resposta alérgica consiste na necessidade de uma sensibilidade inicial, de modo que a primeira exposição não irá resultar numa resposta óbvia, ocorrendo reações de hipersensibilidade a exposições

posteriores. Alterações recentes na manifestação das alergias em lactentes sugerem que essa sensibilização inicial pode ocorrer sem história óbvia, e muitos lactentes exclusivamente alimentados ao seio foram sensibilizados a diminutas quantidades de antígenos dietéticos presentes no leite materno.

7.4 Tipos de alergia alimentar

Existem duas classes principais de reações alérgicas alimentares: as reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE) e aquelas não mediadas por IgE. As primeiras são geralmente óbvias, manifestam-se logo após a ingestão e, portanto, são relativamente fáceis de investigar e diagnosticar (Boxe 7.1). Podem ser mais violentas do que as reações não mediadas por IgE e podem até mesmo causar morte através de anafilaxia nos casos graves. As reações não mediadas por IgE tendem a manifestar-se mais tardiamente e podem ser mais sutis; entretanto, podem constituir uma importante causa (freqüentemente não reconhecida) de saúde precária (Boxe 7.2). A base imunológica dessas reações é discutida mais profundamente adiante neste capítulo.

As reações alérgicas alimentares podem ser clinicamente divididas em reações de início rápido (em poucos minutos a uma hora após a ingestão do alimento) e naquelas de início lento (que levam várias horas ou dias). Em geral, os sintomas de início rápido tendem a ser mediados por IgE, enquanto os sintomas de início lento não são mediados por IgE. Entretanto, isso não ocorre invariavelmente, e muitas crianças com respostas de início rápido a alimentos apresentam níveis séricos totais de IgE baixos ou até mesmo indetectáveis e ausência de IgE específica para o alimento. É também notável observar que camundongos "nocautes" submetidos à engenharia genética, totalmente deficientes em IgE, ainda possam sofrer anafilaxia. Nesses casos, acredita-se hoje em dia que a IgG1 ligada a receptores de IgG sobre os mastócitos possa substituir a IgE na indução da desgranulação antígeno-específica dessas células. Isso pode explicar a discordância entre o teste radioalergossorvente (RAST) negativo e o teste cutâneo positivo, visto que este último é induzido pela desgranulação de mastócitos cutâneos que, por conseguinte, pode potencialmente ocorrer independente da IgE.

Em um estudo de 120 crianças londrinas com múltiplas alergias alimentares (Latchma *et al.*, 2003), constatamos, de modo global, um aumento significativo dos níveis séricos de IgE nas crianças com sintomas de início precoce, em comparação com aquelas de início tardio; entretanto, cerca de 30% do grupo com sintomas de início precoce não exibiram qualquer elevação da IgE, enquanto > 10% do grupo de início tardio exibiram níveis elevados de IgE. O que consideramos notável nesse estudo foi o fato de que a grande maioria (> 90%) das crianças com sintomas de início precoce também exibiu sintomas de início tardio e compartilhou, com o grupo de início tardio, um padrão

Boxe 7.1 As formas clássicas de hipersensibilidade – segundo Gell e Coombs (1968)

Tipo I: Hipersensibilidade imediata ou anafilaxia
Ocorre alguns minutos após a exposição, sendo típica da alergia alimentar de início rápido. A reação ocorre quando um alérgeno reage com a IgE (ou, em certas circunstâncias, com a IgG1) sobre a superfície dos mastócitos ativados. Isso leva a desgranulação dos mastócitos e liberação de agentes vasoativos, como histamina, proteases e citocinas, como o TNFα. A hipersensibilidade a amendoins é uma resposta clássica do tipo I.

Tipo II: Hipersensibilidade citotóxica
Essa reação ocorre quando um anticorpo liga-se a um componente celular ou tecidual e fixa o complemento, resultando em morte celular mediada por complemento. Por conseguinte, não se acredita habitualmente que a hipersensibilidade tipo II participe nas respostas alérgicas a alimentos, embora a ativação do complemento em si seja observada em algumas formas de enteropatia induzida por alimentos, como a doença celíaca.

Tipo III: Hipersensibilidade por imunocomplexos
Nesse tipo de reação, também conhecida como reação de Arthus, o antígeno e o anticorpo (IgG ou IgM) formam complexos quando há excesso de antígeno, induzindo a fixação do complemento e conseqüente resposta inflamatória local em várias horas após a exposição ao antígeno. Evidências recentes sugerem que os receptores de Fc de imunoglobulinas, mais do que o próprio complemento, sejam importantes nessa lesão tecidual.

Tipo IV: Hipersensibilidade tardia ou imunidade mediada por células
Essa reação é mediada por linfócitos T e macrófagos. Muitas evidências acumularam-se desde a publicação de Gell e Coombs, sugerindo que as respostas das células T (p. ex., padrões de secreção T_H1 ou T_H2) podem determinar a imunopatologia global. A reação de tipo IV clássica é uma resposta T_H1, como na doença celíaca, enquanto os conhecimentos são mais escassos sobre a imunopatologia T_H2 na alergia alimentar.

Boxe 7.2 Formas de intolerância alimentar (não-alérgica)

- *Efeitos tóxicos diretos* – contaminação com bactérias, presença de metais pesados ou toxinas, como água contaminada, óleo de cozinha, envenenamento por mercúrio ou neurotoxinas de peixes, ou efeitos diretos de aditivos alimentares. Isso pode incluir respostas bacteriológicas ou toxofarmacológicas.
- *Intolerância em conseqüência de deficiência enzimática* – pode ser *inata*, como numa variedade de deficiências enzimáticas metabólicas (p. ex., fenilcetonúria, tirosinemia, galactosemia, defeitos do ciclo da uréia, deficiência primária de lactase, má absorção de glicose-galactose ou deficiência de sacarase-isomaltase), *regulada pelo desenvolvimento* (deficiência de lactase do tipo adulto) ou *adquirida* em conseqüência de enteropatia do intestino delgado (p. ex., infra-regulação da expressão da lactase e outras hidrolases, co-transportador de sódio-glicose ou proteína de ligação de ácidos graxos). Neste último caso, é provável que a lesão de início seja imunomediada – a enteropatia é habitualmente uma conseqüência da ativação de células T na mucosa –, algumas vezes em conseqüência de uma resposta adversa a um antígeno dietético (p. ex., doença celíaca, ESLV), algumas vezes não relacionada a alimentos (p. ex., doença de Crohn, giardíase, enteropatia tropical). Convém assinalar que a expressão clínica pode ser idêntica – a presença de intolerância à lactose pode resultar de qualquer um desses três processos.
- *Sintomas devido a propriedades farmacológicas de alimentos* – tiramina contida em queijos ou vinho tinto, histamina em morangos.

de desvio imune (níveis elevados de IgG1 e células B, redução da IgG2, IgG4, CD8 e das células *natural killer*, com níveis de IgA baixos ou baixos a normais). Esse achado concorda com dados de um levantamento feito na população islandesa, em que menos de 25% da IgA é um dado mais preditivo de alergia do que a IgE, de um estudo finlandês, em que foram observados números aumentados de células B e contagens diminuídas de células CD8 em lactentes com alergia alimentar, e de um estudo realizado no Reino Unido, em que baixos níveis de IgA, IgG2 e IgG4 foram achados freqüentes em lactentes com colite sensível a alimentos. Esses dados sugerem que pode haver um padrão consistente de imunodeficiência menor associada ao processo de sensibilização no início da vida, e que a manifestação dessa sensibilização (de início rápido ou lento) observada na criança pode depender da herança de uma tendência à produção elevada de IgE. Em outras palavras, os níveis elevados de IgE não causam em si alergia alimentar, mas podem determinar como essa alergia se expressa.

A maior parte dos estudos preliminares de alergia alimentar concentrou-se na IgE e nas respostas de início rápido, um fato compreensível, visto ser a sua detecção muito mais óbvia.

7.5 Padrões de respostas alérgicas a alimentos

Sintomas de início rápido

Ocorrem freqüentemente após a ingestão de determinado alimento, como ovo, amendoim ou sementes de gergelim. Em poucos minutos, o indivíduo pode apresentar formigamento da língua, e pode haver rápido desenvolvimento de exantema cutâneo, urticária ou sibilos. O edema angioneurótico, com tumefação das mucosas, pode surgir de modo extremamente rápido, e pode ocorrer comprometimento das vias respiratórias. Nos casos em que não há terapia apropriada disponível, a traqueostomia para salvar a vida do indivíduo tem sido efetuada em casos de edema visível da laringe. Além disso, pode ocorrer choque anafilático, em que a obstrução das vias respiratórias é acompanhada de acentuada hipotensão sistêmica.

A terapia específica para os casos leves de hipersensibilidade imediata deve consistir em anti-histamínicos, como clorfeniramina, juntamente com broncodilatadores inalados, quando apropriado. É notável assinalar que alguns pacientes podem ter uma resposta bifásica, com uma reação inicial relativamente modesta, seguida, depois de várias horas, de uma resposta mais profunda e potencialmente fatal, devendo-se ter, portanto, muita cautela para assegurar que o paciente receba instruções adequadas e terapia antes de retornar à sua casa. A ausculta de sibilos no exame deve sugerir cautela, e deve-se prescrever certamente um broncodilatador e, em muitos casos, um curso de prednisolona oral durante alguns dias.

As reações mais graves devem ser rapidamente avaliadas, e qualquer evidência de obstrução das vias respiratórias ou hipotensão sistêmica justifica o uso imediato de adrenalina (epinefrina) intramuscular. O uso de uma seringa do tipo caneta contendo a solução do produto pronta para aplicação, como EpiPen pediátrico ou adulto, é geralmente aceitável e evita possíveis erros de dose no momento de extremo estresse. Evidentemente, essa situação exige a transferência urgente do indivíduo para um departamento médico apropriado, como departamento de acidente e emergência, onde provavelmente serão tomadas outras medidas, incluindo oxigênio, hidrocortisona IV e clorfeniramina IV ou IM, e estimada a necessidade de terapia com broncodilatador β-adrenérgico inalado. Pode ser necessário um tratamento de suporte para a hipotensão ou a arritmia cardíaca, e, nos casos mais graves, pode ser necessário transferir o paciente para uma UTI.

No acompanhamento de um paciente que teve uma resposta de hipersensibilidade imediata a antígenos alimentares, é preciso decidir sobre o nível de profilaxia necessário e sobre a necessidade ou não de se prescrever adrenalina em injetor do tipo caneta. A gravidade da primeira resposta certamente irá orientar essa decisão, e é provavelmente mais apropriado errar por excesso de cautela se determinados alimentos, como amendoins, forem implicados, devido à sua tendência a deflagrar episódios particularmente graves. Se houver dúvida quanto ao alimento responsável, tanto o teste cutâneo quanto testes específicos para IgE (RAST) podem ser muito úteis: devem ser adiados por várias semanas após um episódio de anafilaxia, visto que podem ser artificialmente negativos no resultado imediato de uma reação grave.

Sintomas de início tardio

Os sintomas podem aparecer lentamente e de modo insidioso, e a sua verdadeira natureza alérgica pode não ser reconhecida (Quadro 7.1). Podem incluir retardo do crescimento ou diarréia crônica, devido a enteropatia ou colite, eczema, rinite ou sangramento retal. Como esses sintomas provavelmente são mediados por células T numa reação de hipersensibilidade tardia, podem não ser tão claramente associados à ingestão de alimento. Mais recentemente, foi sugerido o conceito de dismotilidade intestinal alérgica alimentar em pacientes pediátricos, nos quais o antígeno dietético (mais comumente leite de vaca, soja ou trigo) induz refluxo gastroesofágico (Prancha 1 e Fig. 7.1) ou constipação (Fig. 7.2).

Em crianças com respostas tardias nas quais se efetua uma investigação gastrintestinal, pode-se verificar com freqüência a presença de dismotilidade ou patologia da mucosa induzida por antígeno, como enteropatia do intestino delgado ou colite. Apesar disso, tanto o teste de puntura quanto o RAST podem ser negativos; todavia, pode-se constatar que a eliminação do alimento alivia todos os sintomas, enquanto o estímulo ao mesmo alimento provoca um retorno dos sintomas — se uma criança com eczema grave, retardo do crescimento ou refluxo refratário obtiver uma melhora por meio de uma dieta de exclusão, somente pode ser um terapeuta

Quadro 7.1 Manifestações clínicas nas respostas alérgicas alimentares

1. Início rápido	Sibilos
	Urticária
	Angioedema
	Exantema
	Vômitos
	Refluxo gastroesofágico
	Anafilaxia
2. Início tardio	Diarréia
	Dor abdominal
	Rinite alérgica
	Eczema atópico
	Enteropatia ou colite sensível a alimentos
	Sangramento retal
	Constipação
	Enteropatia perdedora de proteínas
3. Respostas discutíveis	Síndrome do intestino irritável
	Fadiga crônica
	Déficit de atenção com hiperatividade (DAHA)
	Sintomas autistas
4. Efeitos gerais secundários	Eosinofilia
	Anemia ferropriva

Notas:
A. Os pacientes que apresentam uma resposta evidente de início rápido podem apresentar agravamento secundário após algumas horas, sendo importante instituir uma terapia clínica e/ou supervisão apropriadas.
B. As condições no grupo 3 são aquelas em que existem diversos relatos de respostas clínicas favoráveis à eliminação de antígenos dietéticos, sendo essa resposta algumas vezes impressionante. Todavia, precisam ser ainda incluídas na lista de verdadeiras alergias alimentares, e provavelmente apenas uma fração desses pacientes se beneficia. No momento atual, parece razoável ter uma abordagem abrangente e proceder a um manejo em conjunto com um nutricionista experiente. A exemplo de qualquer eliminação dietética, a resposta clínica deve ser boa o suficiente para justificar a eliminação persistente, devendo-se efetuar uma provocação alimentar para confirmar um verdadeiro efeito.

quem poderá efetuar um estímulo precoce. Muito mais comum é o problema de um paciente com verdadeira reação induzida por alimento, ao qual se nega a instituição de um tratamento apropriado, visto que "as investigações são negativas" (i.e., RAST ou teste cutâneo), de modo que o problema "não pode ser alergia".

Ambos os tipos de reação podem ocorrer individualmente ou em conjunto: conforme assinalado anteriormente, a obtenção de uma cuidadosa anamnese irá habitualmente revelar uma resposta tardia, até mesmo no indivíduo com resposta imediata aparentemente sensibilizado a um único alimento. A resposta lenta provavelmente é mediada por células T, e a freqüência de pacientes com baixos níveis circulantes de imunoglobulinas na população com alergia alimentar indica que os pacientes podem ter respostas dietéticas clinicamente importantes, sem anticorpos detectáveis. *A incapacidade de detectar anticorpos específicos não exclui a possibilidade de alergia alimentar.*

7.6 Critérios diagnósticos para a alergia alimentar

Independentemente dos resultados dos testes, o critério essencial para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar consiste numa resposta do paciente a uma dieta de eliminação. A resposta ideal deve consistir em alívio de todos os sintomas, ganho de peso e crescimento normal. Uma resposta positiva à provocação alimentar é fortemente confirmatória, porém nem sempre essencial na prática rotineira, sobretudo quando outros testes diagnósticos são positivos por ocasião do diagnóstico.

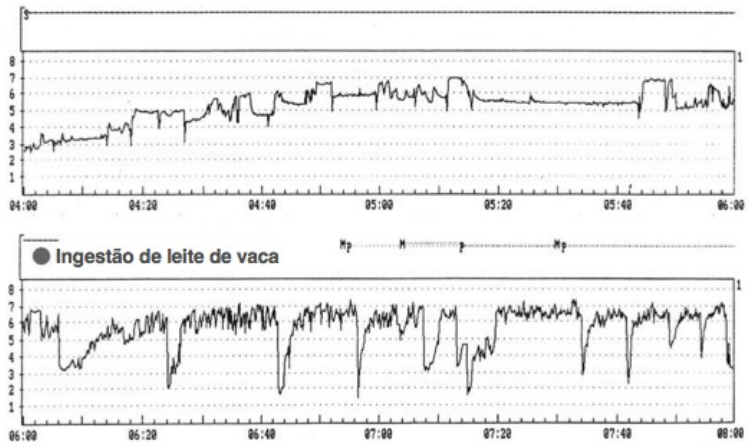


Fig. 7.1 Evidências, a partir de um estudo durante 24 horas do pH, da deflagração de refluxo gastroesofágico pelo leite de vaca numa criança de 3 anos de idade. Os episódios de refluxo são observados quando o pH cai para valores abaixo de 4. Durante o período de 24 horas, os episódios de refluxo só ocorreram após a ingestão de leite, e não após a ingestão de volumes iguais de uma fórmula de aminoácidos.

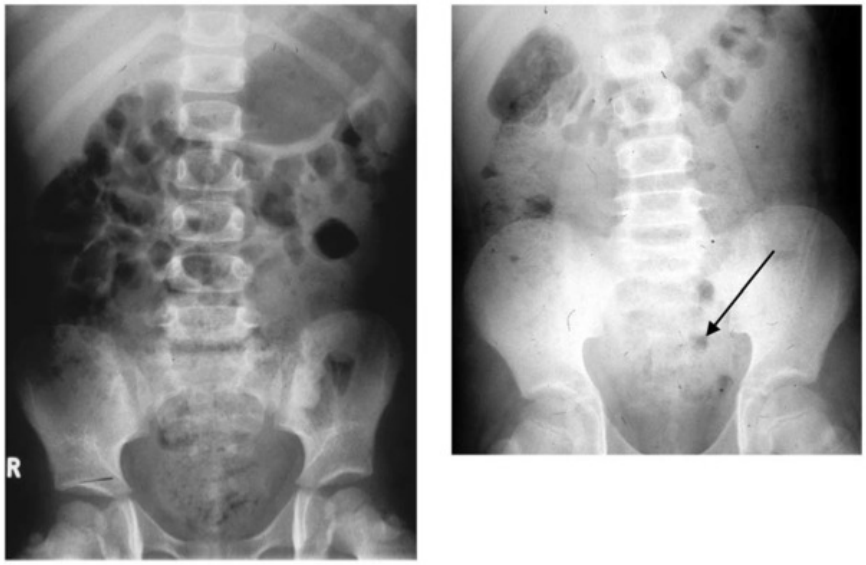


Fig. 7.2 Dismotilidade alérgica com constipação crônica. A radiografia de abdome é freqüentemente útil, visto que a constipação pode não ser clinicamente óbvia quanto a impacção característica no reto (megarreto adquirido – indicado por seta) é a única manifestação. Esses casos foram cronicamente refratários à terapia convencional, porém sofreram remissão após exclusão do leite de vaca e do trigo da dieta por um período de vários meses.

Na alergia infantil, verifica-se freqüentemente a reaquisição de tolerância com a idade, de modo que uma provocação alimentar pode ser razoavelmente efetuada quando a criança tiver mais idade (em geral, com mais de dois anos, porém freqüentemente mais tarde, sobretudo em crianças com múltiplas alergias). A ESPGHAN (the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) fez recomendações para os critérios diagnósticos (ESPGHAN, 1992).

Nas crianças com múltiplas alergias alimentares, a resposta à eliminação de um único antígeno pode ser incompleta, sendo freqüentemente necessária uma avaliação prolongada com o paciente internado, utilizando uma dieta muito restrita. Essas situações podem tornar-se muito confusas, e pode ser difícil persuadir alguns pais a diversificar a dieta do filho. Se a criança tiver uma alergia não mediada por IgE, em particular, pode ser extraordinariamente difícil para qualquer pessoa envolvida (incluindo o alergista) evitar a agnosia. Como essas crianças tipicamente sofrem agravamento em todos os aspectos quando apresentam infecções virais intercorrentes e têm tendência a infecções virais prolongadas relacionadas a imunodeficiência mínima, não é prudente formular qualquer conclusão definitiva acerca da extensão da alergia ou até mesmo efetuar provocações alimentares enquanto a criança estiver doente.

Quando surgem conflitos entre os pais e o pediatra sobre o estado atual das alergias, podem ser necessárias múltiplas provocações alimentares de maneira cega. Nesta situação também, é absolutamente necessário um estreito trabalho em equipe com um nutricionista experiente. A provocação alimentar duplo-cega controlada com placebo (PADCCP), apesar de ser o "padrão-ouro", é uma intervenção desagradável e que consome tempo, mas que, entretanto, pode desempenhar um papel importante e muito útil na solução desses casos. Se houver uma verdadeira incerteza acerca de um alimento específico, e a criança tiver uma resposta imediata, é possível repetir a provocação e retirada do alimento e estabelecer se realmente existe tolerância ou reatividade persistente de uma maneira que nenhum outro teste tem a capacidade de fazê-lo. Seu valor diminui acentuadamente quando há grande número de alimentos a testar, e a criança só apresenta respostas tardias. Nessa circunstância, a variação normal de um dia para outro pode ser interpretada de modo exagerado; com freqüência, a família fica aflita por essa reclusão prolongada no hospital, ou a criança contrai uma infecção viral de outra criança internada durante uma avaliação geral, com previsível retorno do problema de saúde, que é então interpretado pelos pais ou pediatra como evidência de alergia; e, algumas vezes, observa-se, na verdade, muito pouco progresso, apesar da admissão prolongada da criança.

No caso de adultos, podem-se observar princípios semelhantes e, com efeito, podem ocorrer problemas similares. A alergia

alimentar pode ser apontada como causa de um espectro quase ilimitado de sintomas, e essas crenças recebem apoio aparente por qualquer número de *websites* na Internet. Por outro lado, existem muitas pessoas com verdadeiras reações de hipersensibilidade tardia — a dismotilidade alérgica alimentar é um bom exemplo disso —, nas quais a oportunidade de uma melhora clínica é perdida, devido à ausência de respostas de hipersensibilidade imediata e resultados negativos do teste cutâneo e do teste específico para IgE no RAST. É difícil conciliar o tempo prolongado exigido pelo extenso teste de PADCCP com a maioria das ocupações de tempo integral.

7.7 Enteropatia sensível a alimentos

A enteropatia sensível a alimentos caracteriza-se por uma anormalidade imunologicamente mediada da mucosa do intestino delgado, que pode incluir infiltração excessiva por linfócitos, anormalidade epitelial ou distúrbio da arquitetura com alongamento das criptas e encurtamento das vilosidades. Essas anormalidades freqüentemente podem comprometer a absorção e, menos comumente, causam uma síndrome de má absorção franca. Esse processo perdura enquanto o alimento permanece na dieta e sofre remissão com uma dieta de exclusão. Nos casos de incerteza diagnóstica, pode ser necessário confirmar o retorno da anormalidade da mucosa através de provocação alimentar. Essa prática era mais comum na época (não muitos anos atrás) em que a verdadeira existência de enteropatias sensíveis a alimentos, além da doença celíaca, era questionada por muitos médicos.

A causa mais comum dessa enteropatia na infância é o leite de vaca, e a evidência de enteropatia sensível ao leite de vaca (ESLV) foi obtida de biópsias seriadas. Todavia, o aprimoramento nas fórmulas lácteas para lactentes levou a uma mudança na ocorrência de ESLV, de modo que, hoje em dia, a atrofia das vilosidades semelhante à doença celíaca é muito rara nos países desenvolvidos. Isso cria alguma dificuldade para os histopatologistas em termos de diagnóstico, e não existe nenhum consenso internacional no relato de lesões sutis, como atenuação vilosa ou discreto aumento dos eosinófilos da mucosa (Prancha 2).

7.8 Alergias alimentares específicas

Foram descritas respostas alérgicas a muitas proteínas alimentares. As mais comuns na infância incluem leite de vaca, soja, ovos e peixe, enquanto a alergia a amendoins está rapidamente se tornando mais freqüente. Entretanto, foi descrita a ocorrência de intolerância a frutas, vegetais, carnes, chocolate, nozes, frutos do mar e cereais. Na vida adulta, observa-se um espectro diferente, em que a alergia a nozes, frutas e peixe é relativamente mais comum do que na infância. Entretanto, com a diversificação da exposição dietética de crianças nos países desenvolvidos, a variedade de alérgenos relatados também aumenta: assim, no Reino Unido, foi constatado um aumento na freqüência de alergia a sementes de gergelim, kiwi, manga, abacate e outras alergias. Conforme assinalado na introdução, esse tipo de sensibilização parece depender mais da genética, estímulos infecciosos e padrões de exposição do que de uma antigenicidade inata de alimentos específicos, com a possível exceção de alguns alimentos muito alergênicos, como os amendoins.

Não existe nenhuma associação consistente entre qualquer alimento particular e síndromes específicas, embora alguns alimentos tenham mais tendência a induzir enteropatia, sobretudo o leite de vaca e a soja. Isso pode representar simplesmente um reflexo da dose ingerida. A incidência de alergia alimentar gastrintestinal é maior no início da vida e parece diminuir com a idade. Entretanto, a analogia com a doença celíaca, em que a enteropatia de início tardio tem mais tendência a ser clinicamente sutil, sugere que o aumento da recuperação colônica, que ocorre com a idade, pode mascarar uma verdadeira enteropatia sensível a alimentos. No início da vida, a enteropatia associada à alergia alimentar pode ser algumas vezes relativamente sutil (Prancha 3), mas pode causar acentuado retardo do crescimento (Prancha 4). Todavia, pode ocorrer alergia alimentar complexa com um crescimento praticamente normal (Fig. 7.3). Existem alguns relatos recentes sugerindo que a ESLV pode, na verdade, ocorrer na vida adulta, porém todo esse tema ainda não foi adequadamente estudado.

Leite de vaca

A hipersensibilidade ao leite de vaca pode manifestar-se conforme descrito anteriormente, na forma de resposta imediata, algumas vezes causando até mesmo anafilaxia, ou na forma de resposta tardia no intestino ou na pele. Classicamente, essas sensibilizações ocorrem após um episódio de gastroenterite, a denominada síndrome pós-enterite, e manifestam-se freqüentemente como "intolerância à lactose". Não se deve enfatizar excessivamente o fato de que a intolerância à lactose em lactentes e crianças de pouca idade representa mais comumente uma causa secundária de enteropatia sensível a alimentos, e o uso de leite com conteúdo reduzido de lactose ou de lactase exógena simplesmente mascara esse problema sem abordar a lesão básica. As modernas fórmulas lácteas adaptadas são muito menos sensibilizantes do que as fórmulas lácteas mais antigas para lactentes (que infelizmente continuam sendo utilizadas de modo rotineiro na maior parte dos países em desenvolvimento), e, nesses últimos anos, a gravidade da ESLV diminuiu quando esses leites foram introduzidos.

São observados resultados positivos do RAST para leite de vaca em algumas crianças com enteropatia, embora sejam mais típicos das que apresentam reação rápida. De forma semelhante, o teste cutâneo positivo pode ser observado na ESLV, porém correlaciona-se melhor com as síndromes de início rápido. Foram descritos títulos elevados de anticorpos IgG e IgM contra o leite na intolerância à proteína do leite de vaca, porém com pouca

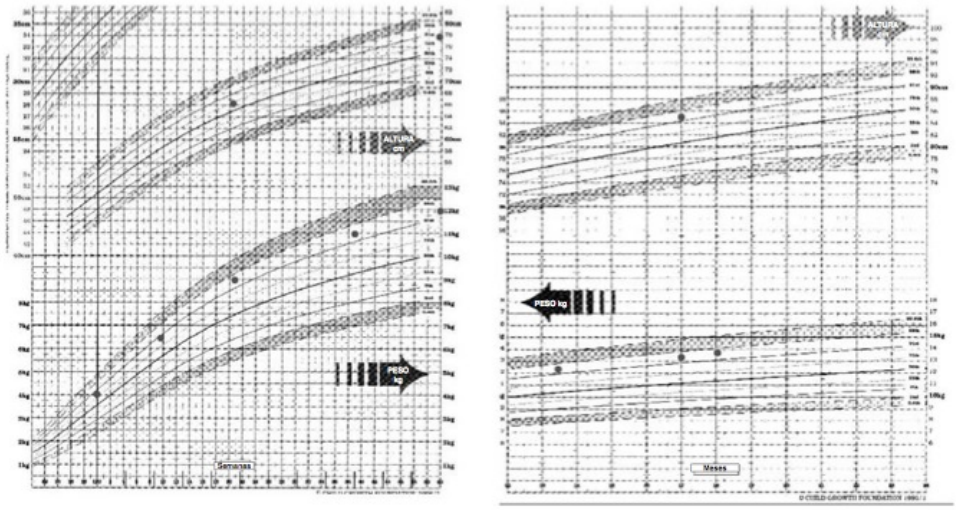


Fig. 7.3 A alergia alimentar nem sempre provoca retardo do crescimento. Essa criança, que apresentou alergias a múltiplos antígenos dietéticos, tanto mediadas quanto não mediadas por IgE, apresentou, entretanto, um crescimento satisfatório, apesar de eczema crônico, cólica, refluxo gastroesofágico e constipação. Em crianças que apresentam crescimento adequado sem componente mediado por IgE, nas quais os testes cutâneos e o RAST são negativos, o diagnóstico de alergia é freqüentemente omitido, e as mães rotuladas de "neuróticas" ou "exigentes".

correlação clínica. Ao contrário da doença celíaca, a ESLV é freqüentemente variável na sua gravidade e exibe uma distribuição focal na biópsia do intestino delgado (Prancha 3).

A ESLV também pode induzir enteropatia perdedora de proteína ou anemia ferropriva. A colite causada por leite de vaca também pode ocorrer e induzir sangramento GI oculto ou manifesto. Em geral, a ESLV e a colite induzida por leite de vaca não coexistem no mesmo paciente. Hoje em dia, sabe-se que a alergia ao leite de vaca induz refluxo esofágico em muitos lactentes que, nos casos graves, também pode provocar hematêmese ou anemia.

Alergia à soja

Durante alguns anos, foram utilizadas fórmulas à base de soja para lactentes com alergia ao leite de vaca, embora não habitualmente prescritas por gastroenterologistas ou alergistas pediatras. Parecem ser pelo menos tão antigênicas quanto as fórmulas à base de leite de vaca, e existem numerosos relatos de intolerância à proteína da soja. As reações observadas incluíram desde anafilaxia até enteropatia crônica, bem como eczema, asma e colite. Por conseguinte, o espectro de anormalidades assemelha-se, em grande parte, à alergia ao leite de vaca. Devido à elevada incidência de intolerância à soja em lactentes tratados para a ESLV, as fórmulas à base de soja constituem um tratamento de primeira linha insatisfatório para a alergia ao leite de vaca, e a maioria dos especialistas utiliza, hoje em dia, fórmulas de hidrolisado de proteína.

Ovos

Ao contrário do leite de vaca, a alergia a ovos manifesta-se habitualmente na forma de resposta aguda, e não há nenhuma evidência de enteropatia induzida por ovos. Tipicamente, ocorrem vômitos em poucos minutos a uma hora após a ingestão de ovo; todavia, podem ocorrer também diarréia, dor abdominal e náusea. As respostas tardias têm mais tendência a ocorrer nos pulmões (asma) e na pele (eczema). O RAST e o teste cutâneo para ovos têm mais probabilidade de serem positivos do que para muitos outros alérgenos.

Trigo

Embora as reações alérgicas agudas ao trigo sejam muito mais raras, foi descrita a ocorrência de anafilaxia aguda. As reações de hipersensibilidade tardia são comuns e clinicamente importantes. O papel do glúten do trigo é particularmente importante na etiologia da doença celíaca (Prancha 2), que não apenas é comum (hoje reconhecida em >1% da população na Europa) como também muito variável nas suas manifestações — desde a criança com quadro clássico de profundo retardo do cresci-

mento e má absorção, até uma criança em desenvolvimento com problemas neurológicos inexplicados. Embora uma discussão mais profunda da doença celíaca esteja além do propósito dessa revisão, é importante reconhecer que sua incidência está aumentando em crianças com outras alergias dietéticas, particularmente pelo fato de a deficiência de IgA ser um fator de risco compartilhado, de modo que é aconselhável a realização de testes sorológicos para a doença celíaca (baseados, hoje em dia, em anticorpos antigliadina IgG e IgA e anticorpos IgA antiendomísio e/ou antitransglutaminase tecidual) em todos os pacientes com alergia alimentar se forem obtidas amostras de sangue para outros testes.

Formas sutis de intolerância ao trigo

O papel do trigo na precipitação da dismotilidade intestinal, que pode manifestar-se por refluxo gastroesofágico e, em particular, constipação, não está tão bem elucidado. A dismotilidade alérgica representa uma parte do espectro da alergia alimentar não mediada por IgE e está sendo cada vez mais reconhecida. Hoje em dia, há evidências crescentes de que tanto o refluxo gastroesofágico quanto a constipação podem constituir manifestações da síndrome de dismotilidade alérgica alimentar (Pranchas 1 e 2; Figs. 7.1 e 7.2), que pode manifestar-se como cólica no lactente e, a seguir, continuar depois da lactância, produzindo sintomas crônicos que podem exigir exclusões dietéticas prolongadas. Até o momento, foram conduzidos poucos estudos de dismotilidade alérgica alimentar em adultos, porém essa área pode tornar-se diretamente relevante para a síndrome do intestino irritável em pacientes atópicos.

A dismotilidade alérgica alimentar caracteriza-se histologicamente por infiltração eosinofílica local (Prancha 3). Além disso, tanto o trigo quanto o leite de vaca podem ser algumas vezes implicados em distúrbios de comportamento na infância, e foram publicados relatos preliminares de melhora da resposta cognitiva em crianças com distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade e autismo. Os efeitos da exclusão do trigo nessas crianças podem ser algumas vezes impressionantes; entretanto, é imperativo efetuar uma triagem para doença celíaca antes de iniciar essa dieta. A presença de análogos bioativos da morfina no leite de vaca e no trigo (β-casomorfina e gliadomorfina) foi sugerida como causa desse notável efeito cognitivo, e, com efeito, a administração de β-casomorfina a roedores induz uma acentuada alteração de comportamento e expressão de genes de ativação neural. Por conseguinte, essa resposta seria tecnicamente uma intolerância, mais do que uma verdadeira alergia.

Amendoins

A alergia a amendoins está causando preocupação, em virtude de sua crescente incidência e propensão a induzir anafilaxia grave. Até mesmo quantidades minúsculas de amendoim podem causar morte em indivíduos muito sensibilizados. A razão do surto de casos de hipersensibilidade ao amendoim pode estar relacionada a diferentes padrões de exposição, com sensibilização através de exposição a baixas doses no leite materno ou até mesmo por via percutânea em crianças com eczema, quando são utilizados cremes para a pele contendo óleos derivados de amendoim.

No Reino Unido, recomenda-se atualmente que as crianças, em particular aquelas com antecedentes atópicos, não recebam produtos contendo amendoim até os 6 anos de idade. Entretanto, como a maioria das crianças hoje em dia parece ser sensibilizada numa fase muito precoce da vida por vias não-clássicas, essa recomendação pode não ser tão efetiva quanto esperado. Um fato animador é que cerca da metade dos lactentes sensibilizados precocemente pode readquirir tolerância ao amendoim com a idade. O teste cutâneo é extremamente útil na alergia a amendoins, particularmente o tamanho da resposta: as crianças com pápula > 7 mm têm uma probabilidade > 95% de permanecer sensibilizadas, de modo que não se aconselha uma nova estimulação. Em contrapartida, aquelas com resposta < 4 mm têm uma probabilidade semelhante de serem tolerantes. Todavia, a estimulação com amendoim deve ser sempre efetuada com extrema cautela, por profissionais com experiência no equipamento de ressuscitamento e com fármacos apropriados à disposição.

7.9 Alergia a múltiplos alimentos

Um número cada vez maior de lactentes e crianças desenvolve sintomas gastrintestinais e outros sintomas relacionados a uma ampla variedade de alimentos. Esses sintomas podem ser imediatos ou tardios e não diferem significativamente daqueles já descritos para alimentos individuais. Com freqüência, esses pacientes apresentam uma história pessoal e familiar de atopia e podem apresentar um aumento dos eosinófilos no sangue periférico com níveis séricos elevados de IgE e resultados positivos do RAST e dos testes cutâneos a alimentos específicos. Nessa circunstância, observa-se uma superposição com a gastroenterite eosinofílica, em que são observados eosinófilos nas biópsias gástricas e intestinais, embora não se possa obter uma história bem definida de provocação dietética. Muitos desses casos são sensibilizados pela via evolutivamente recente do leite materno, no qual a presença de quantidades minúsculas de proteínas dietéticas é aparentemente suficiente para causar sensibilização ou insuficiente para produzir tolerância: foi postulado um defeito específico na tolerância oral a baixas doses de antígenos como causa desse fenômeno que, mesmo hoje em dia, é observado apenas em crianças privilegiadas dos países desenvolvidos.

As dietas envolvendo a eliminação e um único alimento são habitualmente ineficazes. Provou-se que os lactentes podem ser sensibilizados ao leite de vaca por meio de quantidades mínimas no leite materno quando a mãe consome leite de vaca, e, mais recentemente, tornou-se evidente que a sensibilização a muitos outros antígenos pode ocorrer através dessa via. Um aspecto clínico importante é que muitos lactentes apresentaram

resposta contínua a diminutas quantidades de proteína do leite de vaca nas fórmulas convencionais de hidrolisado de proteína, podendo exigir o uso de uma fórmula à base de aminoácidos. Essa propensão à sensibilização durante o aleitamento materno teria sido claramente uma má adaptação em termos evolutivos, e está ficando claro que é a recente mudança nas exposições não-dietéticas (infecciosas) que pode estar impedindo a indução normal de imunotolerância a baixas doses de antígenos.

As evidências recentes de produção deficiente do fator transformador do crescimento beta (TFGβ), a citocina envolvida na tolerância oral a baixas doses, por lactentes com alergia a múltiplos alimentos podem ser relevantes nesse processo. Como isso parece representar uma alteração fundamental na patogenia e na manifestação das alergias alimentares, que estão ocorrendo cada vez mais freqüentemente em nível internacional, é importante explorar algumas descobertas recentes na natureza da tolerância dietética.

7.10 Antecedentes científicos: os mecanismos básicos da resposta imune a antígenos dietéticos

Imunidade inata e a importância da herança evolutiva

Houve muito progresso nas últimas três décadas na compreensão dos mecanismos básicos das respostas imunes a componentes dietéticos. Entretanto, grande parte da literatura baseia-se na fenomenologia, exibindo, em geral, uma tendenciosidade para as respostas precoces mediadas por IgE. Isso não fornece uma base firme e segura para examinar ou compreender as notáveis mudanças recentes observadas na incidência e na manifestação das alergias alimentares. Como as exposições precoces a infecções parecem desempenhar um papel predominante na determinação da ocorrência de sensibilização alérgica, é interessante considerar os mecanismos básicos que hoje se acredita governem as respostas imunes intestinais.

Existe uma importante diferença na estrutura global do sistema imune da mucosa no intestino, em comparação com o sistema imune sistêmico, essencialmente devido à longevidade evolutiva. Isso está relacionado a uma predominância relativa de mecanismos primitivos ou paleoimunológicos. Os fósseis de hemicordados do período Cambriano inicial, há mais de 600 milhões de anos, mostram um trato gastrintestinal reconhecível. Por conseguinte, muito tempo antes do desenvolvimento inicial de um sistema imune adaptativo, capaz de reconhecer antígenos de modo específico e responder mais vigorosamente a uma nova exposição, os mecanismos básicos de defesa do hospedeiro através da imunidade inata já se encontravam no intestino.

As investigações de imunologia comparativa em organismos primitivos, feitas por Metchnikoff no final do século XIX, estabeleceram uma base celular bem definida para a defesa do hospedeiro no intestino, que hoje em dia tem consideravelmente mais repercussão do que teve para seus colegas naquela época. Esses mecanismos, baseados na fagocitose ou secreção de citocinas pelos macrófagos, os quais expressam receptores que reconhecem componentes da parede celular de patógenos potenciais, juntamente com a produção de fatores quimiotáticos e localização do complemento, ainda são essenciais na homeostasia intestinal.

Grande parte da pesquisa atual está direcionada para moléculas e receptores, como os receptores de proteína Toll, que integram as respostas imunes inatas iniciais com uma reação linfocítica específica subseqüente. Com base nos estudos de Metchnikoff, ficou claro que as células que revestem o intestino de alguns organismos primitivos desempenhavam funções comparáveis aos enterócitos e macrófagos, e, hoje em dia, sabe-se que os próprios enterócitos constituem elementos muito ativos na participação da resposta imune a alimentos.

Populações de linfócitos primitivos: as primeiras etapas nas respostas imunes adaptativas a antígenos

O padrão de mudança evolutiva no intestino parece consistir no acréscimo de novos níveis de controle, mais do que no abandono de mecanismos mais antigos estabelecidos. O intestino contém números desproporcionalmente grandes de linfócitos primitivos, tanto células T quanto células B, que exibem algumas respostas adaptativas antígeno-específicas limitadas, mas que têm a capacidade de responder rapidamente a uma ameaça infecciosa. As populações de células B peritoneais, denominadas células B1, que habitualmente podem ser reconhecidas pela expressão de uma molécula (CD5) normalmente restrita às células T, são muito distintas das células B circulantes (células B2), visto que produzem anticorpo de ampla afinidade contra produtos bacterianos, porém geralmente de baixa especificidade contra antígenos individuais. Pouco se sabe sobre o papel dessa importante classe de células B intestinais, embora os estudos realizados em camundongos pareçam indicar um papel em algumas respostas auto-imunes. Entre a população de células T, os linfócitos que expressam um receptor de células T constituído de uma cadeia γ e uma cadeia δ (células γδ), mais do que as cadeias α e β das células T circulantes e da maioria das células T intestinais, também estão altamente representados no intestino. Os achados de baixos níveis de IgA da mucosa em camundongos com deficiência de γδ e de números aumentados de células γδ intra-epiteliais na doença celíaca sugerem que as células γδ são importantes em alguns processos reativos a alimentos. Entretanto, pouco se sabe ainda sobre o papel desses numerosos tipos celulares na manutenção da tolerância entérica nos seres humanos.

Os linfócitos podem sofrer diferenciação no intestino

A grande maioria das células T circulantes amadurece no timo, no qual as células que são incapazes de reagir adequadamente a moléculas próprias do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ou que reagem excessivamente a auto-antí-

genos são selecionadas para a morte (apoptose). Dessa maneira, a tendência à auto-imunidade é minimizada, embora isso claramente tenha pouca probabilidade de afetar a reatividade potencial a determinado antígeno dietético. Entretanto, é evidente que uma fração considerável das células T do corpo não sofre esse processo, porém amadurece no epitélio do intestino (diferenciação extratímica). Por conseguinte, é possível detectar células T em vários estágios de imaturidade no epitélio, que expressam moléculas tanto CD4 quanto CD8 (células duplo positivas), que não expressam nem CD4 nem CD8 (células duplo negativas) ou que expressam arranjos incomuns desses receptores (células CD8 contendo duas cadeias α – homodímeros αα – em vez das cadeias α e β características das células CD8 circulantes).

É válido dizer que, na verdade, muito pouco se sabe a respeito das interações dessas células com antígenos dietéticos – contudo, em virtude de seu enorme número e situação, imediatamente na interface com antígenos luminais de todos os tipos, é extremamente provável que essas reações sejam muito importantes. É notável observar que lactentes com todos os tipos de imunodeficiência apresentam uma incidência extraordinariamente alta de sensibilização dietética, enteropatia crônica e retardo do crescimento. Na opinião do autor, as futuras gerações de pesquisadores irão considerar o intenso interesse pela IgE na alergia alimentar que caracterizou as últimas décadas como uma visão muito equivocada.

Apresentação do antígeno pelo epitélio

Nos últimos anos, o papel dos enterócitos no sistema imune da mucosa foi esclarecido. Os enterócitos revestem a luz do intestino e representam o primeiro componente celular da barreira da mucosa a antígenos, separando o sistema imune do intestino dos antígenos dietéticos de todos os tipos, bem como do número maciço de bactérias. Além de sua função na absorção de nutrientes, sabe-se atualmente que os enterócitos têm a capacidade de processar e apresentar antígenos. Sabe-se que secretam citocinas imunorreguladoras, destacando-se, entre elas, o TGFβ e as interleucinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, num padrão distinto das células clássicas apresentadoras de antígenos. Por conseguinte, foi sugerido um papel para as células epiteliais intestinais na indução da tolerância, e suspeita-se que os enterócitos tenham grande importância na infra-regulação da inflamação intestinal imunomediada, por indução de subgrupos de linfócitos tolerogênicos, ou efeitos diretos sobre a atividade dos linfócitos.

Em apoio a essa controvérsia, sabe-se hoje que o distúrbio da função epitelial leva a imunopatologia. Hermiston e Gordon induziram um aumento focal na permeabilidade do intestino através da produção, por engenharia, de uma molécula de adesão celular disfuncional, a E-caderina, e demonstraram a ocorrência de acentuada inflamação secundária em torno do epitélio permeável. No contexto da alergia, é notável observar que a sensibilização a fórmulas de leite de vaca ocorre freqüentemente após a gastroenterite, em que houve lesão da integridade epitelial por patógenos.

Distribuição das células T no intestino

É provável que as respostas das células T sejam críticas na determinação da tolerância ou sensibilização a antígenos dietéticos, e existem notáveis diferenças na suscetibilidade racial à sensibilização a determinados antígenos. Isso pode ser particularmente observado no Extremo Oriente e na Australásia, embora ainda pouco se saiba acerca desses mecanismos nos seres humanos.

Existem diferenças bem definidas entre células T da lâmina própria e do epitélio no intestino delgado. As células CD8 podem exercer funções tanto supressoras quanto citotóxicas, enquanto as células CD4 desempenham um papel mais direto no controle de funções de outros tipos celulares através da secreção de citocinas individuais. As células CD8 predominam no compartimento epitelial, no qual são conhecidas como linfócitos intra-epiteliais (LIE), enquanto as células CD4 raramente são observadas nesse compartimento. Por outro lado, as células CD4 predominam no tecido abaixo do epitélio (lâmina própria), embora as células CD8 também sejam abundantes. Foram feitos grandes avanços na elucidação minuciosa dos padrões de secreção das moléculas mensageiras inflamatórias (citocinas), e, hoje em dia, são reconhecidos dois padrões gerais de produção de citocinas, que é de suma importância no controle das respostas alérgicas.

O paradigma T_H1/T_H2 da resposta das células T e exposição a infecções

As células T auxiliares coordenam a resposta imune por contato direto entre células e secreção de citocinas. Hoje em dia, são reconhecidos dois grupos principais de células T auxiliares, que dirigem as reações imunes para uma resposta mediada por células (T_H1) ou mediada humoralmente (T_H2). As células T_H1 produzem citocinas, como IL-2, interferon gama (IFNγ), fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e TNFβ, que induzem respostas crônicas mediadas por células e suprimem a produção de IgE. Essas reações são observadas na doença de Crohn, na sarcoidose e, provavelmente, na doença celíaca. As células T_H2 produzem uma combinação contrastante de citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13), que promovem respostas humorais, incluindo a produção de IgE, e suprimem as respostas mediadas por células. As células T_H1 diferenciam-se de precursores (células T_H0), na presença da citocina IL-12, que aumenta a produção de IFNγ e diminui a IL-4. A própria IL-12 é produzida por macrófagos em resposta a produtos bacterianos, podendo representar o mecanismo através do qual a ausência de estímulo infeccioso precoce pode promover alergias (i.e., ao desviar as respostas das células T_H1).

A diferenciação em células T_H2 ocorre na presença de IL-4, que é produzida por uma variedade de células, particularmente na presença de infecções por helmintos e quase certamente em

resposta a algumas infecções virais. Já foi postulado que o uso crescente de imunizações, que freqüentemente induzem uma resposta T_H2, mais do que a resposta T_H1 necessária para eliminar microrganismos patogênicos, desempenha um papel no desenvolvimento das alergias. Entretanto, a ausência de alergias em populações bem vacinadas de países em desenvolvimento e dos antigos países comunistas sugere que outras exposições ambientais provavelmente sejam dominantes nesse aspecto. Todavia, é possível que a ausência de exposições infecciosas precoces apropriadas possa aumentar a probabilidade de respostas aberrantes a qualquer intervenção imunomoduladora posterior. As recentes evidências de uma redução significativa das respostas alérgicas em lactentes suecos educados num estilo de vida "antroposófico", em que se evitam todas as intervenções médicas por razões culturais, ou em recrutas militares italianos com exposição pregressa a um padrão de infecções intestinais sugestivas de condições sanitárias precárias no início da vida, sugerem que o consenso confortável dos últimos 20 anos pode ter sido inapropriado no contexto da alergia. Foi declarado que o único triunfo do comunismo foi a derrota da alergia, e a comparação da incidência crescente das alergias nos estados bálticos da antiga Alemanha Oriental com Moscou ou Bucareste não reconstruídos sugere que existe mais do que uma parcela de verdade nisso.

Controle das respostas das células B e importância da produção de IgA da mucosa

Os anticorpos são produzidos por plasmócitos, que consistem em células B de diferenciação terminal, podendo essa produção ocorrer independentemente das células T ou após interações específicas entre células T e células B. Os anticorpos de alta afinidade só podem ser produzidos após essa interação específica. Entretanto, no intestino, verifica-se também a produção em larga escala de anticorpos independentes das células T, dirigidos contra componentes bacterianos, pela população de células B1 primitivas. Ainda não se sabe ao certo se essa resposta está envolvida na tolerância dietética.

As células T são importantes para a resposta humoral, e as citocinas derivadas das células T e moléculas de superfície afetam diretamente a mudança no isotipo de anticorpo (da resposta da IgM ausente) para a resposta da IgA protetora ou a resposta da IgE pró-alérgica. A citocina TGFβ tem grande importância nesse aspecto, como molécula que induz a produção de IgA. Como também está implicada nos mecanismos de tolerância das células T, hoje se acredita que constitua uma das moléculas mais importantes na prevenção das respostas alérgicas, de modo que será discutida adiante neste capítulo de modo mais pormenorizado.

O padrão de produção de anticorpos no sistema imune do intestino difere significativamente das respostas sistêmicas em virtude do predomínio da IgA, sendo portanto essa diferença importante na proteção da superfície da mucosa e na limitação da sensibilização alérgica. No interior da lâmina própria, predominam os plasmócitos produtores de IgA, e até mesmo em crianças alérgicas, o número de plasmócitos de IgE é relativamente baixo. A IgA é secretada ativamente na luz, numa forma dimérica denominada IgA secretora, após a formação de um complexo com o componente secretor, uma glicoproteína sintetizada pelos enterócitos. Em virtude da formação de complexos com os antígenos luminais, os anticorpos IgA são importantes reguladores da entrada de antígenos dietéticos.

A detecção de anticorpos IgG séricos dirigidos contra antígenos alimentares implica a entrada das moléculas imunogênicas ingeridas na circulação sistêmica, onde induzem uma resposta, ou uma ruptura no processo de mudança local intestinal para o isotipo IgA. Pequenas quantidades de anticorpos IgE dirigidos contra alimentos, em particular contra o leite de vaca ou a gliadina do trigo, são freqüentemente encontradas no soro de crianças normais e podem não indicar uma intolerância clinicamente relevante, embora a presença de altos títulos sugira um problema com a permeabilidade da mucosa, conforme observado na enteropatia do intestino delgado.

Mudança para a IgE nas células B

Embora exista atualmente aceitação cada vez maior de que as respostas não mediadas por IgE a antígenos dietéticos possam constituir uma importante causa de sintomatologia crônica, os mecanismos mediados pela IgE são responsáveis pela maioria das reações de hipersensibilidade imediata a alimentos. São observadas respostas transitórias da IgE a alimentos em crianças, porém sua relevância clínica é incerta. Em contrapartida, as respostas com altos níveis de IgE são habitualmente patológicas e podem ser importantes nas alergias alimentares graves e na anafilaxia.

A produção de IgE é favorecida pela predominância das respostas T_H2, particularmente devido à secreção de IL-4 e IL-13. Os receptores de IL-4 e de IL-13 compartilham um componente comum, a cadeia α (IL-4Rα) e mutações no IL-4Rα que aumentam a sinalização através desse receptor foram associadas a um aumento da atopia. A resposta da célula a IL-4 e IL-13 depende de uma via de sinalização subseqüente, em que a molécula STAT-6 (transdutor de sinal e ativador de transcrição-6) é crítica. Por conseguinte, é notável verificar que camundongos com deficiência de IL-4Rα ou da STAT-6 são incapazes de produzir uma resposta da IgE à exposição a antígenos.

Contrariamente às citocinas produzidas pelas T_H2, os produtos das células T_H1 (particularmente o IFNγ e a IL-2) inibem diretamente a produção de IgE, assim como outras citocinas associadas a células T_H1, como a IL-12 e a IL-18.

Como as respostas das células T_H1 são supra-reguladas por exposição a agentes infecciosos, isso explicaria, em parte, a proteção contra a alergia observada durante a infância nos países em desenvolvimento.

A IgE produzida na mucosa também pode ser transportada na luz intestinal (ou nas vias respiratórias) da mesma maneira

que a IgA, porém através de um mecanismo que não utiliza um componente secretor. Essa compartimentalização da resposta pode explicar os possíveis resultados negativos obtidos no teste cutâneo ou no teste da IgE soro-específico (RAST) em alguns casos em que se verifica uma história bem definida de resposta de início rápido a antígenos dietéticos. Além disso, em roedores, há evidências de uma via independente da IgE, em que a IgG1 pode induzir diretamente a anafilaxia.

Os mastócitos e os eosinófilos nas alergias alimentares

Conforme assinalado anteriormente, existe uma clara ligação entre as respostas alérgicas alimentares no intestino e a infiltração de eosinófilos, um tipo de leucócito que produz diversos mediadores vasoativos e pró-inflamatórios. Tanto os eosinófilos quanto os mastócitos, que também produzem esses mediadores, foram particularmente implicados nas respostas de dismotilidade, e é provável que esses produtos possam afetar diretamente a função dos nervos entéricos. Foram detectados níveis elevados da proteína catiônica dos eosinófilos (ECP, *eosinophil cationic protein*), juntamente com o TNFα, nas fezes de lactentes com alergias alimentares associadas a eczema. Todavia, a seqüência temporal de produção fecal da ECP é lenta, e a proteína não aparece durante as respostas de hipersensibilidade imediata, embora possam ser detectados produtos dos mastócitos, como o TNFα e a triptase.

Por conseguinte, embora os mastócitos e os eosinófilos possam produzir um espectro semelhante de mediadores, com efeitos semelhantes sobre a motilidade intestinal, podem mediar duas respostas muito diferentes: as respostas rápidas são induzidas pela desgranulação imediata dos mastócitos (que armazenam mediadores "pré-acondicionados" nos grânulos intracelulares), enquanto as respostas tardias podem surgir após o recrutamento dos eosinófilos a partir da circulação periférica.

Como o acúmulo de eosinófilos na mucosa é uma característica essencial das respostas alérgicas crônicas a alimentos, tem havido grande interesse na elucidação de seus mecanismos de recrutamento. Duas moléculas estão claramente implicadas: a quimiocina (citocina quimiotática) eotaxina e a citocina IL-5. As qualificações da eotaxina como mediador crítico da resposta alérgica alimentar foram ressaltadas por um importante estudo realizado em murinos, utilizando a tecnologia de "nocaute", em que genes específicos de interesse são deletados (nocauteados) por técnicas de manipulação genética. Camundongos sensibilizados a ovalbumina foram submetidos à provocação com partículas recobertas de ovalbumina administradas por via oral e, em conseqüência, produziram uma resposta T_H2 alérgeno-específica, com eosinofilia da mucosa e produção de IgE e IgG1. O uso de camundongos com deficiência de eotaxina e tratados de modo idêntico produziu resultados muito diferentes, com ausência de eosinófilos na mucosa, porém com números circulantes aumentados, enquanto a deficiência de IL-5 resultou em diminuição dos eosinófilos circulantes.

Em outro estudo, o mRNA da IL-5 aumentava após estímulo antigênico, resultando em recrutamento de eosinófilos da mucosa, que foi bloqueado por anticorpo monoclonal anti-IL-5. Nos seres humanos, há também evidências de um aumento do mRNA da IL-5 na mucosa intestinal de pacientes com alergia alimentar, mas não em controles atópicos ou não-alérgicos.

Por conseguinte, existem evidências crescentes de uma via comum final na resposta alérgica da mucosa a antígenos dietéticos, que depende da supra-regulação da produção de IL-5 e da expressão da quimiocina eotaxina. Esses processos poderão ser acessíveis a terapia específica no futuro.

Tolerância oral a antígenos dietéticos

Assim, este capítulo termina no mesmo ponto em que logicamente iniciou, visto que a natureza intrínseca da alergia alimentar exige a ruptura do estado normal de tolerância imunológica aos alimentos ingeridos. Todavia, o campo da tolerância oral é complexo e pode não parecer imediatamente relevante para aqueles que não se especializaram em imunologia. Mas o que ocorreu que pudesse induzir esse aumento tão dramático na alergia alimentar no mundo ocidental, e por que a demografia parece ser tão importante?

A tolerância oral é um fenômeno ativamente mantido, que se estende além das fronteiras do sistema imune da mucosa, de modo a induzir uma tolerância imunológica sistêmica a um antígeno introduzido por via oral. Os mecanismos moleculares da tolerância oral a antígenos dietéticos foram objeto de intensos estudos na última década. A natureza do antígeno é, até certo ponto, importante, e alguns alimentos são inegavelmente mais sensibilizantes do que outros. Entretanto, no que concerne a imunologia, os componentes mais críticos parecem ser a dose de antígeno, o momento de sua primeira administração e aporte da imunidade inata.

A dose de antígeno ingerido parece ser particularmente importante na determinação da forma de estabelecimento da tolerância. Evidentemente, a maior parte do antígeno dietético deve ser absorvida pelos enterócitos para fins nutricionais, sendo então apresentada pelo epitélio ao sistema imune de tal modo que a reatividade dos linfócitos é suprimida, tornando essas células anérgicas. Os mecanismos potenciais incluem a conhecida expressão ausente de moléculas co-estimuladoras pelos enterócitos ou a inibição mais direta dos linfócitos por populações de células ou citocinas supressoras. A função da barreira epitelial é crítica, e essa forma de tolerância pode ser abolida por sua ruptura e pela conseqüente apresentação de antígenos dietéticos por células apresentadoras de antígenos ativadas, na presença de citocinas pró-inflamatórias — explicando a sensibilização ao

leite de vaca após gastroenterite em lactentes alimentados com mamadeira. Também se constatou que a administração de doses extremamente altas de antígenos dietéticos a camundongos induz suicídio celular (apoptose) de linfócitos antígeno-específicos nas placas de Peyer; todavia, isso ainda não foi demonstrado nos seres humanos.

Acredita-se que a tolerância a antígenos em baixa dose seja mediada separadamente, exigindo a captação pelas células M de amostragem de antígenos no epitélio que recobre o tecido linfóide organizado das placas de Peyer. Esse processo depende da geração ativa de linfócitos supressores nas placas de Peyer. Hoje em dia, são reconhecidas duas dessas populações, que parecem ter suma importância na manutenção da tolerância da mucosa. Assim, o paradigma T_H1/T_H2 foi ampliado de modo a assumir um papel central no controle das respostas alérgicas potenciais a alimentos. Duas citocinas são particularmente importantes, o TGFβ e a IL-10, que são produzidas pelas células T_H3 e T reguladoras 1 (T_R1), respectivamente. Apesar de serem provavelmente produzidas nas placas de Peyer, essas células se localizam na lâmina própria e suprimem a reatividade imune intestinal por um processo denominado "tolerância adjacente", em que liberam o TGFβ ou a IL-10 ao entrar em contato com o antígeno, suprimindo, assim, a reatividade potencial de todos os linfócitos circundantes. Se essas células não forem geradas, pode ocorrer inflamação intestinal espontânea em resposta à flora entérica, e a tolerância não pode ser estabelecida.

A principal indicação do papel do estímulo infeccioso na prevenção das alergias alimentares provém do reconhecimento de que tanto a colonização do intestino quanto a inflamação local parecem ser necessárias para estabelecer a tolerância oral. Camundongos mantidos sem germes, isto é, sem colonização intestinal, não estabelecem uma tolerância entérica normal a antígenos e necessitam de cerca de 30% de calorias adicionais para ganhar peso, em comparação com os camundongos colonizados. A simples extensão da indução gênica nos enterócitos pela flora comensal, conforme demonstrado pela tecnologia de arranjo múltiplo, foi um importante achado recente, que é provavelmente central nos conceitos de tolerância da mucosa.

A questão principal tem sido saber se as respostas de células T específicas à flora intestinal estão envolvidas na indução da tolerância da mucosa, ou se isso reflete um aporte necessário do antigo sistema imunológico inato. A resposta foi fornecida por um excelente estudo que utilizou as técnicas aprimoradas de tecnologia transgênica, em que foram cruzados camundongos que tinham apenas uma população de células T reagindo contra um peptídio específico na lisozima do ovo de galinha. Por conseguinte, qualquer reação à flora intestinal teria de provir das células imunes inatas, como os macrófagos. Apesar de processarem grandes números de linfócitos capazes de reagir a essa proteína do ovo, os animais mostraram-se totalmente tolerantes ao ovo em circunstâncias normais. Entretanto, quando a resposta inflamatória dos macrófagos à flora intestinal foi bloqueada — com o uso de um inibidor da produção de prostaglandina E2 (PGE2) — houve ruptura da tolerância seguida de enteropatia sensível a alimentos. Esse estudo teve grande influência, mostrando um aporte obrigatório da flora intestinal para o sistema imunológico inato no estabelecimento e manutenção da tolerância da mucosa e ressaltando, especificamente, o papel inesperado da PGE2 como molécula central na tolerância oral. O papel específico de ligação desempenhado pela PGE2 ocorre provavelmente através da potente indução das importantes moléculas reguladoras, IL-10 e TGFβ.

7.11 Perspectivas futuras

Esses achados recentes notáveis da ciência básica prometem (alguns alergistas poderiam dizer que ameaçam) reestruturar os livros e princípios básicos de alergia alimentar, com uma mudança na ênfase dos mecanismos efetores da resposta da IgE para uma consideração mais ampla da tolerância da mucosa. A tendência genética a uma alta resposta da IgE significa simplesmente que as reações imunes adversas são mais perceptíveis? Certamente, os médicos estão mais satisfeitos com a disponibilidade de testes específicos, de modo que a alergia não mediada por IgE representa uma área de desconforto para muitos. A ausência de testes específicos também pode levar a um diagnóstico excessivo, como podemos verificar com poucos minutos na Internet.

Todavia, o momento em que ocorrem mudanças dos paradigmas também é um momento muito oportuno para que ocorra um verdadeiro progresso. Toda a área de pesquisa básica, que hoje envolve tanto a inflamação intestinal quanto a alergia devido aos mecanismos de tolerância compartilhados, está começando a explicar muitas das importantes mudanças demográficas na alergia. Podemos declarar, com algum fundamento, que a ausência de uma indução infecciosa imune precoce e apropriada pode especificamente impedir o desenvolvimento da tolerância intestinal normal. Esses eventos podem ocorrer exatamente no início da vida, e o tratamento dos lactentes na época da colonização inicial pode ter impacto sobre a sensibilização alérgica. Um estudo que potencialmente fornece uma enorme esperança é o recente ensaio clínico controlado com placebo conduzido pelo grupo de Isolauri, em que a administração neonatal de um microrganismo probiótico (*Lactobacillus rhamnosus*) levou a uma redução de 50% no desenvolvimento subseqüente de eczema (Kalliomaki *et al.*, 2001).

Em apenas 100 anos houve uma alteração sem precedentes na colonização inicial do intestino dos lactentes humanos nos países desenvolvidos. Temos agora evidências de que isso foi importante. Os futuros estudos orientados mais especificamente para a alergia alimentar são quase certos, e, embora qualquer previsão seja sempre uma questão perigosa, é provável que as futuras abordagens terapêuticas para a alergia alimentar sejam fortemente baseadas tanto na estimulação das respostas imunológicas inatas no início da vida quanto na exclusão de antígenos.

Referências e leituras sugeridas

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346–349.

Barth B, Furuta GT. These FADS are here to stay – clinicopathological patterns of food allergic diseases. *Gastroenterology* 2004; 126: 1481–1482.

Carroccio A, Montalto G, Custro N *et al.* Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000; 55: 574-579.

Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E *et al.* Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200–203.

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Group for the Diagnostic Criteria for Food Allergy) Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 108–112.

Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology* (PGH Gell, RRA Coombs, eds), p. 575. Oxford: Blackwells, 1968.

Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80–84.

Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999; 31: 272–281.

Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Foster PS, Rothenberg ME. A critical role for eotaxin in experimental oral antigen-induced eosinophilic gastrointestinal allergy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6681–6686.

Iacono G, Cavataio F, Montalto G *et al.* Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New Engl J Med* 1998; 339: 1100–1104.

Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076–1079.

Latcham F, Merino F, Lang A *et al.* A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr* 2003; 143: 39–47.

Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S *et al.* Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma. *BMJ* 2000; 320: 412–417.

Newberry RD, Stenson WF, Lorenz RG. Cycloxygenase-2-dependent arachidonic acid metabolites are essential modulators of the immune response to dietary antigen. *Nature Medicine* 1999; 5: 900–906.

Rook GAW, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunology Today* 1998; 19: 113–116.

Sampson HA, Sichere SH, Bimbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120: 1026–1040.

von Mutius E, Weiland SK, Fritzsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862–866.

8

Suporte Nutricional

Karin Barndregt e Peter Soeters

Mensagens importantes

- A desnutrição relacionada com doenças é um achado clínico freqüente em populações hospitalizadas.
- O aporte nutricional pode ser melhorado com enriquecimento alimentar e orientação dietética, suplementos nutricionais orais, alimentação enteral, nutrição parenteral ou uma combinação dessas abordagens.
- O suporte nutricional pode contribuir de forma efetiva para melhores desfechos funcionais e clínicos tanto em ambientes hospitalares quanto nos comunitários.
- A prática baseada em evidências implica a combinação das melhores evidências clínicas disponíveis na pesquisa com a experiência clínica, considerando-se os recursos disponíveis.

8.1 Introdução

O suporte nutricional consiste no fornecimento de nutrientes adequados para atender as exigências nutricionais de pacientes que correm risco de desenvolver desnutrição. Esse suporte pode ser administrado na forma de dieta oral, dieta e suplementos nutricionais ou suporte nutricional artificial (como alimentação enteral ou parenteral). A identificação de pessoas em risco de subnutrição é a primeira etapa no controle destes pacientes. Muitos estudos mostraram que uma parcela substancial dos pacientes hospitalizados corre risco de desenvolver desnutrição. Esta proporção pode aumentar em grupos populacionais específicos. Antes de recomendar o suporte nutricional ideal, é necessário avaliar as condições e as exigências nutricionais do paciente. As causas e conseqüências da desnutrição e o processo de avaliação das condições nutricionais são discutidos no Cap. 2. As diretrizes específicas para cada grupo de doenças são discutidas em capítulos específicos sobre cada doença neste livro. Os aspectos éticos sempre devem ser considerados previamente à decisão sobre a implantação de suporte nutricional e são cobertos, de forma abrangente, no Cap. 9. Este capítulo visa esboçar considerações gerais sobre o oferecimento de suporte nutricional e os métodos e produtos disponíveis para fazê-lo.

8.2 Atendendo as necessidades nutricionais

Energia, macronutrientes, minerais, vitaminas, oligoelementos, líquidos e eletrólitos são, todos eles, necessários ao funcionamento ideal do corpo. Sem energia suficiente, as reservas de gordura e proteínas são mobilizadas e estes combustíveis são oxidados para atender as necessidades energéticas. Visto que a perda das reservas protéicas afeta diretamente o funcionamento do corpo, é importante administrar energia e proteína suficientes. A síntese e a degradação protéicas ocorrem simultaneamente em todos os tecidos corporais e a diferença entre esses dois processos determina a situação de anabolismo ou catabolismo do corpo. Embora a alimentação estimule a síntese protéica no paciente enfermo, o aporte de proteínas não tem capacidade para influenciar a degradação protéica verificada no corpo durante a inflamação. Quando os pacientes se encontram em estado grave, o aumento do aporte protéico para 1,5 a 1,7 g/kg de peso corporal/dia (o normal é de 0,8 g/kg de peso corporal/dia) estimula de forma ótima a síntese protéica, resultando no balanço nitrogenado menos negativo.

Os carboidratos não são nutrientes essenciais, porque podem ser produzidos a partir de aminoácidos e glicerol. Entretanto, os carboidratos geram energia e o aporte de carboidratos nos alimentos evita o estímulo desnecessário da gliconeogênese, com uma conseqüente redução na taxa de degradação de proteínas.

© 2005 Karin Barndregt and Peter Soeters. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

A gordura é uma excelente fonte de energia. Produz, em uma base ponderal, mais do dobro de energia dos carboidratos. A gordura da dieta também é uma fonte de ácidos graxos essenciais que o corpo não consegue sintetizar. Os ácidos graxos essenciais preservam as estruturas das biomembranas, influenciam as características da coagulação e são precursores de leucotrieno e das prostaglandinas.

Em vigência de doença, os equilíbrios hídrico e eletrolítico podem sofrer alterações. A sobrecarga do organismo com líquidos e eletrólitos pode prejudicar a motilidade gástrica e retardar o uso da via enteral para alimentação. A retenção de líquidos também influencia o peso corporal e, se não for corrigida, pode provocar imprecisões na avaliação das exigências nutricionais. Portanto, o equilíbrio hídrico e eletrolítico deve ser cuidadosamente monitorado e o aporte adaptado de forma compatível (ver Cap. 24).

Antigamente, acreditava-se que a hiperalimentação (aporte de energia que excedesse as exigências) fosse eficiente para melhorar as condições nutricionais. Entretanto, demonstrou-se que a hiperalimentação induzia graves anormalidades metabólicas, como hiperglicemia, hiperlipidemia e aumento da produção de gás carbônico. Os pacientes em uso de suporte nutricional devem ser alimentados de acordo com suas necessidades. Na prática clínica, o gasto energético basal costuma ser calculado por fórmulas empíricas, que freqüentemente são equações de regressão computadas com base no gasto energético e em algumas variáveis antropométricas. O Boxe 8.1 mostra métodos selecionados para estimar as exigências energéticas. A equação de Schofield é uma outra fórmula muito utilizada, sendo apresentada no Cap. 25 (Quadro 25.1). Uma diretriz bastante simples e freqüentemente empregada para estimar as necessidades energéticas diárias de um paciente é o parâmetro de 25 a 35 kcal/kg de peso corporal.

As exigências energéticas são fortemente dependentes da composição corporal. O corpo pode ser dividido em massa gordurosa e massa corporal magra. No compartimento de massa corporal magra, a parte mais ativa é a massa celular corporal, que consome, em bases ponderais, mais energia do que a massa gordurosa. Pacientes com maior proporção de massa celular corporal têm necessidades energéticas maiores do que pacientes com uma massa celular corporal menor. Homens adultos jovens altos e pesados, por exemplo, necessitam de mais energia em comparação com mulheres ou a pessoas idosas e pequenas ou magras. Isso pode ser explicado pelo fato de os homens possuírem uma massa celular corporal maior do que as mulheres e necessitarem de mais energia, mesmo quando têm a mesma idade, altura e peso. As mulheres possuem 10% mais massa gordurosa do que os homens. Com o envelhecimento, tanto homens quanto mulheres perdem massa celular corporal, que é substituída por massa magra. Isso provoca uma redução no gasto energético global. Pessoas obesas possuem quantidades consideráveis de massa gordurosa, mas sua massa celular corporal também aumenta, resultando em uma exigência energética maior do que se tivessem um peso corporal normal. As exigências energéticas na obesidade devem ser calculadas com base no peso corporal ajustado, para compensar o fato de o tecido adiposo ser menos ativo do ponto de vista metabólico do que a massa corporal magra. Cutts ME *et al.*, 1997, sugeriram a seguinte fórmula para ajustar o peso corporal em vigência de obesidade:

$$\text{Peso ajustado para obesidade} = \text{PCI} + \frac{(\text{PCA} - \text{PCI})}{4}$$

onde PCA corresponde a peso corporal atual e PCI a peso corporal ideal.

O gasto energético basal, juntamente com outros fatores como os níveis de atividade física, precisam ser aferidos para o cálculo do gasto energético total. No contexto clínico, outros fatores associados à doença devem ser considerados no cálculo das necessidades energéticas exigidas. Esses incluem o fator de estresse da doença, o fator atividade e o fator temperatura. A febre eleva o gasto energético basal em aproximadamente 10% por grau acima da temperatura normal. Perdas energéticas e de nutrientes ocasionadas por disabsorção, quando presentes, devem também ser consideradas.

Tendo em vista as diferenças nas necessidades nutricionais de cada paciente, é sempre importante avaliar as necessidades caso a caso.

Boxe 8.1 Métodos selecionados para estimar necessidades de energia

Equação de Harris-Benedict (estima gasto energético basal)

Homens: $13{,}75W = 5H - 6{,}76A + 66{,}47$

Mulheres: $9{,}56W + 1{,}85H - 4{,}68A + 655{,}1$

onde W é o peso em quilogramas; H é altura em centímetros; A é a idade em anos.

Para uma previsão do GTE (gasto total de energia) acrescente um fator de lesão/atividade de 1,2 a 1,8, dependendo da gravidade e natureza da enfermidade.

Equações de gasto de energia de Ireton-Jones

Obesidade

$GEE = 606S + 9W + 12A + 400V + 1444$

Pacientes em respiração espontânea

$GEE_s = 629 - 11A + 25W - 609O$

Pacientes dependentes de ventilador

$GEE_v = 1925 - 10A + 5W + 281S + 292T + 851B$

GEE está em quilocalorias/dia; subscrito, *V* indica dependência de ventilador; subscrito, *S* indica respiração espontânea.

S: sexo (homem = 1, mulheres = 0)

V: suporte ventilatório (presente = 1, ausente = 0)

T: diagnóstico de traumatismo (presente = 1, ausente = 0)

B: diagnóstico de queimadura (presente = 1, ausente = 0)

O: obesidade > 30% acima do peso ideal baseado nas tabelas de seguro de vida Metropolitan de 1959 (presente = 1, ausente = 0)

8.3 Alimentação oral e suplementos nutricionais orais

O rastreamento nutricional é uma forma efetiva de identificar pacientes com risco nutricional. Uma vez identificados esses

pacientes, é preciso tomar decisões com respeito à alimentação oral e a suplementos nutricionais.

A alimentação regular oferecida no hospital deve conter energia e nutrientes suficientes para a vasta maioria das pessoas e, sempre que possível, deve ser a primeira opção de alimentação. Se o paciente tolerar alimentação oral e estiver desnutrido ou tiver risco de desenvolver desnutrição, é preciso otimizar a ingestão oral. O objetivo dessa dieta é aumentar o aporte de energia e proteínas, no sentido de atender o aumento das necessidades nutricionais. O consumo de alimentos ricos em proteínas e gorduras deve ser estimulado, em função da elevada densidade energética da gordura e do fato de as doenças freqüentemente se acompanharem de aumento das necessidades de energia e proteína. O aporte de energia e proteínas pode ser melhorado pelo fornecimento de uma cota adicional de alimentos apetitosos e nutritivos e de lanches, oferta de produtos modulares e alterações na consistência alimentar e oferta de alimentos que possam ser sorvidos. A Fig. 8.1 mostra as diferentes opções da alimentação oral. O aporte nutricional deve ser avaliado por um nutricionista clínico a intervalos regulares, que deve realizar os ajustes necessários do suporte nutricional.

Caso o acréscimo de alimentos normais não melhore o aporte nutricional, podem ser empregados os produtos modulares comerciais disponíveis. Os produtos modulares são macronutrientes isolados, utilizados para incrementar a alimentação oral. Podem ser comercializados como polímeros de glicose, proteína em pó e emulsões de gordura. Os produtos modulares tipicamente não são fontes de micronutrientes.

Caso não seja possível oferecer um aporte energético suficiente com alimentos enriquecidos, existem vários suplementos nutricionais que podem ser acrescidos à dieta para fornecer uma parcela adicional de macronutrientes e micronutrientes. A maioria desses suplementos de nutrição oral (SNO) é oferecida sob a forma de bebidas e é completa do ponto de vista nutricional, ofertando proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas e minerais. Essas bebidas podem ser sorvidas ao longo do dia entre as refeições e têm efeitos comprovadamente benéficos sobre as condições nutricionais e o desfecho. A maioria das fórmulas comerciais de SNO é vendida sem receita em supermercados e drogarias ou com receita médica. Suplementos líquidos preparados em casa têm a vantagem de serem mais apetitosos, mas a desvantagem de terem composição nutricional desconhecida.

Foi demonstrado que os SNO sob a forma de bebidas aumentam o aporte de energia em diversos grupos de pacientes. Na maioria dos estudos realizados, tiverem pouco efeito supressor sobre a ingestão alimentar e, em alguns grupos de pacientes, ficou demonstrado que até estimulam o apetite e a ingestão alimentar. Embora essas bebidas possam promover ganho de peso, as mudanças na composição corporal não são avaliadas com freqüência. Foi demonstrado que alterações funcionais, como força muscular, níveis de atividade e bem-estar físico e mental, melhoram com a suplementação. Embora o impacto de suplementos possa ser limitado em pacientes com doenças terminais graves, as taxas de mortalidade em outros pacientes que fazem uso de SNO são significativamente menores do que naqueles que não recebem suplementos. As taxas de complicação e o tempo de permanência hospitalar também diminuem, resultando em economias consideráveis com o uso apropriado de SNO. Os suplementos também demonstraram um papel benéfico em ambientes comunitários, evidenciando tanto uma melhora da ingestão quanto do peso, além de melhoras funcionais e nos desfechos clínicos.

8.4 Alimentação enteral

Caso a ingestão seja insuficiente para atender às exigências nutricionais ou esteja contra-indicada por disfagia, obstrução ou ausência de consciência, deve-se pensar em alimentação por via

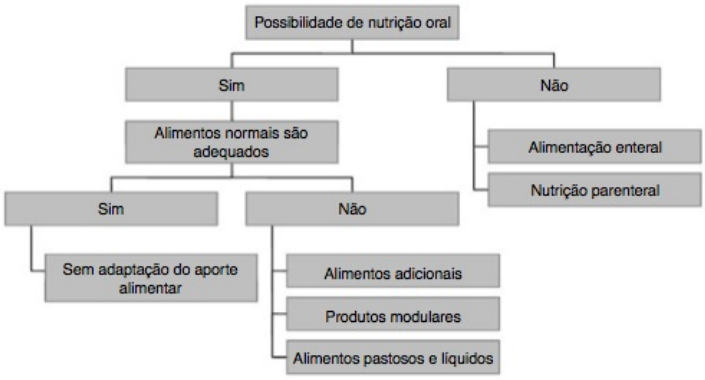


Fig. 8.1 Opções de alimentação oral.

enteral (AVE) (Fig. 8.2). Tanto nos hospitais quanto na comunidade, a alimentação enteral é utilizada em diversos quadros clínicos e idades e durante períodos variáveis de tempo, que podem ser de semanas a anos. A alimentação enteral pode ser usada como única fonte de nutrição ou uma fonte suplementar. A AVE comprovadamente aumenta o aporte nutricional, atenua a perda de peso corporal e de tecido magro e melhora os desfechos funcionais e clínicos (ver Quadro 8.1). Pacientes com tubos gastrintestinais (GI) funcionantes que se recusem, não consigam ou não possam comer e que sejam candidatos a suporte nutricional devem ser alimentados por via enteral.

A alimentação enteral está contra-indicada para os pacientes com obstrução intestinal distal ao tubo, fístulas de alto débito, sangramento GI ou isquemia intestinal. Uma obstrução mecânica situada distalmente ao tubo provoca acúmulo de alimentação enteral proximalmente à obstrução. Isto pode provocar distensão intestinal grave, dor abdominal e, até mesmo, ruptura do intestino. A alimentação enteral também está contra-indi-

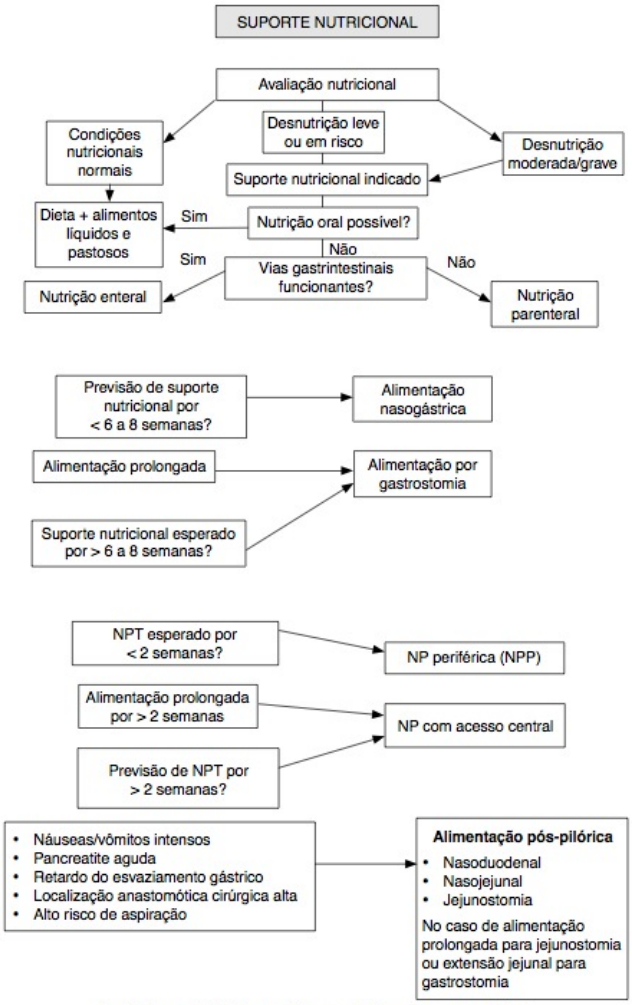


Fig. 8.2 Árvore de decisão para selecionar a via ótima para suporte nutricional.

Quadro 8.1 Resumo das melhoras de desfechos clínicos e funcionais segundo grupo de doenças, após alimentação enteral por tubo em ambiente hospitalar e comunitário

Grupo de doença/paciente	Desfecho funcional/clínico
Cirúrgicas	**Taxas mais baixas de complicações pós-operatórias, inclusive complicações infecciosas** **Permanências hospitalares mais curtas** Taxa de mortalidade discretamente menor **Retorno mais rápido da função intestinal** **Atenuação significativa do aumento da permeabilidade intestinal** **Cicatrização mais rápida de feridas** Benefícios imunológicos **Menor uso de nutrição parenteral após nutrição enteral e necessidades de permanência do cateter intravenoso por menos tempo**
Doença gastrintestinal	**Taxas de reoperação mais baixas** Taxas mais baixas de outras complicações **Taxa de mortalidade mais baixa** Redução do uso de medicação **Retorno mais rápido da função GI** **Redução da atividade na doença de Crohn**[a] Melhora das pontuações clínicas Melhora nos marcadores de atividade/inflamação da doença de Crohn Melhora das condições metabólicas de vitaminas
Doença hepática	**Taxa de mortalidade mais baixa** **Taxas de complicação mais baixas, inclusive complicações virais** **Melhora da função hepática**
Doença maligna	Menor taxa de mortalidade **Melhora do funcionamento físico e funcional e sintomas de dispnéia** Melhora da qualidade de vida Melhoras imunológicas
Doença renal	Redução do número de dias no hospital
DPOC	Redução da freqüência e duração das permanências hospitalares **Melhora da pressão inspiratória máxima e pressão inspiratória sustentada (resistência)** Melhora das pressões inspiratória e expiratória máximas, força dos tendões do jarrete e resistência Menos falta de ar
Enfermidade/lesão crítica	**Número menor de complicações infecciosas** Taxa de mortalidade mais baixa **Prevenção de aumentos da permeabilidade intestinal observados em pessoas que não recebem nutrição enteral** **Melhora da função imunológica** Melhor desfecho neurológico
Fibrose cística	Menor taxa de mortalidade e menos internações hospitalares **Menos episódios de pneumonia** **Aumento do bem-estar** **Menos deterioração ou melhora da função pulmonar** **Melhores pontuações clínicas** Melhora da expiração forçada Melhora das atividades diárias
HIV/AIDS	Melhora da qualidade de vida **Benefícios imunológicos**
Idosos	**Redução na área de superfície de úlceras de decúbito** Permanência hospitalar mais curta Melhora da função imunológica
Médicas gerais	Menor taxa de mortalidade com introdução precoce de alimentação por tubo enteral **Melhora da qualidade de vida** Melhora dos parâmetros imunológicos Melhora da absorção intestinal e da absorção GI
Ortopédicas	**Reabilitação mais curta** **Permanência hospitalar mais curta**[b] Taxa de mortalidade mais baixa
Pediátricas	Permanência hospitalar mais curta Redução do uso de nutrição parenteral
Queimaduras	Permanências hospitalares mais curtas **Menos infecções de feridas**

Alterações significativas em ensaios controlados randomizados estão em **negrito**, as demais são tendências não-significativas e dados não-randomizados.
[a] Significativa apenas para pediatria.
[b] Apenas pacientes muito magros.

cada no íleo paralítico provocado por ausência de peristalse. A alimentação enteral em pacientes com fístulas de alto débito ou enterostomia estimula a produção dos sucos gastrointestinais. As perdas de água e eletrólitos pela fístula podem ser repostas, porém o estímulo intestinal provocado pela alimentação enteral pode elevar o débito da fístula, resultando em perdas consideráveis de líquidos e eletrólitos pela fístula ou enterostomia. Esses pacientes devem ser alvo de restrições do aporte enteral, para reduzir as perdas hidroeletrolíticas.

Na isquemia intestinal, o intestino não deve ser estimulado, porque o alimento não será absorvido e pode provocar agravamento da isquemia. A nutrição enteral deve ser evitada em pacientes com sangramentos GI ativos e o suporte nutricional só deve ser iniciado quando o paciente apresentar estabilidade hemodinâmica.

Vias de alimentação

As vias de acesso à alimentação enteral variam em cada paciente. Ao decidir que via utilizar, as duas principais considerações são a duração esperada da alimentação e possíveis retardos no esvaziamento gástrico. Os acessos ao trato GI pela via nasal — como no caso de tubos nasogástricos (até o estômago), nasoduodenal (até o duodeno) e nasojejunal (até o jejuno) — em geral são de curto prazo (inferiores a 6 a 8 semanas). Durante a introdução do tubo, solicita-se ao paciente que engula o tubo antes de introduzi-lo mais pelo nariz. Os tubos nasoenterais costumam ser introduzidos diretamente no estômago, de onde podem migrar pelo piloro até o intestino delgado. Em geral, são posicionados à beira do leito. Tubos nasojejunais podem ser introduzidos na unidade de endoscopia ou sob orientação fluoroscópica no departamento de radiologia. Algumas unidades têm prática com a introdução à beira do leito de tubos alimentares até o delgado, com ajuda de um agente estimulante da motilidade, como eritromicina ou metoclopramida (Maxolon).

Os tubos enterais podem aumentar a incidência de aspiração gastroesofágica, pois a cárdia, esfíncter na região superior do estômago, não fica totalmente fechada. Manter o paciente sentado a 45º reduz a incidência de aspiração. Se os problemas persistirem, podem ser administrados agentes estimulantes da motilidade ou o tubo pode ser posicionado adiante do piloro.

Caso haja previsão de alimentação enteral por um período de tempo maior, deve-se contemplar a possibilidade de usar um tubo de enterostomia. Esta é uma categoria mais invasiva de alimentação enteral, na qual o tubo tem acesso à via gastrintestinal pela parede abdominal. O procedimento pode ser realizado em uma unidade de endoscopia, no departamento de radiologia ou no centro cirúrgico. O acesso pode ser feito para o estômago (gastrostomia) ou intestino delgado (enterostomia). As complicações associadas a esses procedimentos são raras, mas incluem reação à anestesia, perfuração de órgãos adjacentes, sangramento e infecção. A alimentação direta para o intestino delgado deve ser alvo de cuidados especiais, em função da ausência do volume e da acidez gástrica. As contra-indicações ao acesso por enterostomia são resumidas no Boxe 8.2 (acima).

Boxe 8.2 Contra-indicações à introdução de tubo de gastrostomia

- Transtornos da coagulação
- Neoplasias no estômago
- Obesidade mórbida
- Varizes gástricas

Características físicas dos tubos de alimentação enteral

Para obter um ajuste melhor às necessidades do paciente, o nutricionista clínico/dietista precisa ter conhecimento prático das características físicas dos dispositivos de acesso enteral, inclusive tubos, conectores, equipos de administração e bombas de alimentação. Existem tubos nasoentéricos para adultos com comprimentos que variam de 94 cm (36 polegadas) ("enterais") até 156 cm (60 polegadas) (intestino delgado). Os tubos de gastrostomia são mais curtos e, recentemente, passamos a dispor de dispositivos de gastrostomia implantados na pele, que são muito curtos. Esses tubos são muito úteis para o acesso gastrintestinal em pacientes muito jovens, muito ciosos do aspecto cosmético do tubo, ou para pacientes agitados e confusos, com risco de arrancar o tubo.

Os tubos de alimentação têm diâmetros variáveis e são medidos em dimensões French (quanto maior o calibre French, mais amplo o tubo). Tubos de maior calibre devem ser utilizados no pós-operatório e em ambientes de cuidados intensivos, onde são aspirados para monitorar o esvaziamento gástrico quando a alimentação enteral está sendo implantada. As soluções alimentares com viscosidade elevada podem exigir o uso de tubos de diâmetros maiores, para evitar obstruções. Quando a alimentação enteral é administrada por bomba, as oclusões do tubo são menos freqüentes e pode ser utilizado um diâmetro menor. Tubos de calibres mais finos são mais confortáveis.

Os tubos de alimentação enteral são fabricados com diversos materiais, inclusive silicone, polivinil cloreto (PVC), látex ou poliuretano (PUR). Os tubos de PVC e látex são rígidos e, com freqüência, desconfortáveis para uso a longo prazo. Os tubos de PUR e silicone são mais confortáveis e podem ser empregados por um período de tempo maior.

As vantagens e desvantagens das diferentes vias de alimentação são mostradas no Quadro 8.2.

Soluções de alimentação enteral

A seleção de uma fórmula de alimentação enteral depende das necessidades nutricionais de cada paciente específico e leva em consideração as exigências de líquidos e energia e a função renal,

Quadro 8.2 Vantagens e desvantagens das diferentes vias de alimentação enteral

Via de alimentação	Vantagens	Desvantagens
Pelo nariz:	Não-invasiva	Irritação de orofaringe e esôfago
Tubo nasogástrico	Rápida	Maior risco de sinusite, esofagite, nasofaringite
Tubo naso-enteral	Barato	A deglutição pode ser dolorosa e difícil
	A alimentação pode ser iniciada de imediato após a introdução do tubo e confirmação de sua localização	Maior risco de refluxo
		Tosse, vômitos ou espirros podem provocar a migração do tubo para o esôfago ou faringe, com maior risco de aspiração
		Anormalidades de nariz, pescoço ou esôfago podem impedir a introdução do tubo
		O tubo pode ser posicionado na traquéia
		O tubo pode sair facilmente como decorrência de tosse, vômitos, espirros, fixação inadequada do tubo ou pacientes desorientados
		Estigmatizante
		Os tubos devem ser trocados a intervalos regulares
		A localização dos tubos naso-enterais freqüentemente exige uma abordagem endoscópica e confirmação radiológica
Através da parede abdominal:	Menos estigmatizante	Método de acesso invasivo, com maior risco de complicações pós-operatórias
Gastrostomia endoscópica percutânea	Melhor aceitação psicossocial	Podem ser necessários sedação e antibióticos
Gastrostomias	Menor migração do tubo	A introdução pode ser demorada
Enterostomias	Menor remoção do tubo	A pele em torno do tubo pode ficar irritada
Cateteres de jejunostomia	Menos refluxo ou aspiração	Extravasamento de nutrientes ou sucos intestinais para o abdome
	Não há irritação de orofaringe e esôfago	Translocação do intestino em torno do cateter de jejunostomia
	Podem ser adotadas opções cirúrgicas se houver alterações de nariz, pescoço ou esôfago	Oclusão intestinal provocada por hematomas
	Não ocorrem dificuldades de deglutição	Cateteres de jejunostomia podem ser deslocados e obstruídos
	Sem substituição dos tubos	O cateter de jejunostomia exige confirmação radiológica
		Anormalidades da região da orofaringe e do esôfago podem impedir a introdução percutânea endoscópica da gastrostomia

além da capacidade de absorção do paciente. A Fig. 8.3 mostra uma árvore de decisão para uso de fórmulas enterais especializadas. Deve-se prestar atenção na osmolaridade da solução. A administração de uma solução de alta osmolaridade diretamente na luz intestinal provoca um aumento de secreção líquida intestinal para diluir essa solução altamente osmolar. Isso pode provocar diarréia e tonteira, além de outros sintomas de síndrome de "dumping".

Os fundamentos para o uso de outras fórmulas específicas por tipo de doença são discutidos em uma revisão bastante útil sobre o assunto (ASPEN Board of Directors, 2002). O perfil de micronutrientes das fórmulas alimentares em geral é compatível com os níveis recomendados. Esses níveis podem ser ajustados nas fórmulas específicas para algumas doenças, de forma compatível com recomendações para os estados patológicos específicos.

Velocidade de alimentação

O tempo de administração da alimentação enteral depende tanto das necessidades e da tolerância do paciente quanto das práticas locais. Quando o paciente necessita de suporte nutricional total, é comum alimentá-lo durante cerca de 20 horas, intercaladas com um período de repouso de 4 horas, para permitir a normalização da acidez gástrica. Também pode haver previsão de um intervalo diário para lavagem, fisioterapia e exames radiológicos, quando o paciente não está conectado à alimentação. Se o paciente estiver recebendo antiácidos, a alimentação pode ser mantida durante 24 horas, se necessário, pois a acidez gástrica já estará alterada.

Caso o paciente tolere alimentação enteral, o tempo de duração da alimentação pode ser reduzido. O fator fundamental a ser lembrado nessa situação é que uma redução na duração implica aumento da velocidade para garantir o atendimento de todas as necessidades. Nos pacientes adultos bem adaptados à alimentação, esta pode ser administrada a velocidades de até 200 ml por hora, por meio de bomba ou de forma intermitente. Isto pode facilitar a desconexão do paciente ambulatorial da alimentação por várias horas seguidas. Pacientes que necessitem de nutrição suplementar podem recebê-la à noite, o que permite que eles maximizem o aporte oral durante o dia.

Monitoramento e complicações de nutrição enteral

O monitoramento de pacientes em uso de alimentação enteral por tubo deve ser realizado por profissionais que detenham conhecimento sobre requisitos nutricionais, vias de alimentação, dispositivos de alimentação, soluções enterais, bem como sobre os riscos e as complicações associados à alimentação enteral. Parâmetros clínicos, antropométricos e bioquímicos devem ser monitorados antes do início e durante toda duração da alimentação (ver Cap. 2).

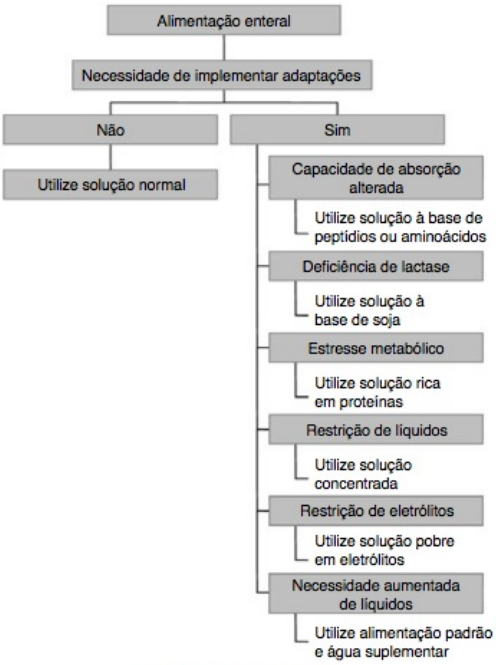


Fig. 8.3 Opções de alimentação enteral.

As complicações associadas à alimentação por tubo enteral podem ser de natureza mecânica, gastrintestinal ou metabólica. As complicações mais comuns e as orientações sobre como minimizá-las são mostradas no Quadro 8.3 (adiante). Dificilmente ocorrem complicações graves, como necrose intestinal ou perfuração gastrintestinal.

8.5 Fármacos e alimentação enteral

Caso o paciente não consiga ingerir medicação por via oral, é necessário administrá-la pelo tubo de alimentação. A seção a seguir tece considerações sobre a administração de fármacos pelo tubo de alimentação. O nutricionista ou o profissional de saúde devem estabelecer contato com o farmacêutico, para deliberar sobre a forma mais apropriada de administrar os fármacos.

Fármacos propensos a provocar irritação gástrica ou que sejam mais bem absorvidos com alimentos idealmente devem ser administrados enquanto o paciente estiver sendo alimentado. Fármacos que precisem ser administrados com o estômago vazio idealmente são administrados no intervalo da alimentação.

Quando os pacientes conseguem engolir comprimidos e drágeas, devem ser estimulados a ingeri-los por via oral. Se o paciente não conseguir deglutir, pode-se optar por uma apresentação líquida do fármaco. Líquidos viscosos devem ser diluídos com água ao ser injetados, de forma a facilitar a passagem pelo tubo. A alimentação enteral deve ser interrompida e o tubo lavado com 15 a 30 ml de água antes e após a administração do medicamento.

Comprimidos dispersíveis e grânulos efervescentes não precisam ser macerados e têm menor probabilidade de provocar obstrução. São mais custo-efetivos do que as apresentações líquidas.

Muitos fármacos são comercializados somente como comprimidos ou drágeas. Para uma absorção ideal e para minimizar a oclusão do tubo, recomenda-se o uso de um pilão e um almofariz para maceração. Também podem ser usados um macerador de comprimidos ou uma seringa serrilhada. A maior parte dos comprimidos, quando deixada em água morna por 10 a 15 min, dissolve-se suficientemente para ser misturada com o pilão e o almofariz e formar uma pasta. Este método reduz o risco de inalação de pó durante o maceramento do comprimido. Outra alternativa é esmagar o comprimido até que ele se transforme em um pó fino e misturá-lo a uma suspensão com água. Quando esmagados dessa maneira, os revestimentos de comprimidos revestidos com açúcar ou películas se dissolvem. Drágeas pequenas, muito comprimidas, podem ser difíceis de esmagar com uma seringa serrilhada, porém mais fáceis quando é usado um pilão com almofariz.

Medicamentos comercializados como drágeas de gelatina endurecida contendo um pó fino podem ser abertos e os conteúdos misturados em 10 a 15 ml de água antes de serem injetados. Não há necessidade de macerar os conteúdos. Uma exceção a essa regra é a fenitoína. A mistura dos conteúdos de drágeas de fenitoína à água pode causar a formação de grumos e obstruir o tubo, tornando recomendável o uso da apresentação em suspensão.

Medicamentos comercializados como drágeas de gelatina mole podem ser administrados após perfurar-se uma das extremidades da drágea, espremer os conteúdos e misturá-lo à água antes de injetá-los no tubo. Se isso não for possível, é aconselhável dissolver com cuidado a drágea em um copo de água morna, para evitar a administração de gelatina não dissolvida, que pode obstruir o tubo.

O objetivo do revestimento entérico é permitir que o medicamento não seja dissolvido no estômago e o composto ativo seja liberado no intestino delgado. Quando um comprimido com revestimento entérico é macerado, perde essa propriedade e pode causar efeitos colaterais indesejáveis (como a irritação gástrica provocada por aspirina) ou reduzir a efetividade do medicamento se este for degradado por ácido estomacal. Entretanto, se a única apresentação disponível for com revestimento entérico, pode ser inevitável macerá-la.

Produtos de liberação controlada

Os produtos de liberação controlada recebem diversos nomes, inclusive de longa ação (LA), *retard*, de liberação modificada (MR) e de liberação sustentada (SR). Essas apresentações são desenhadas para liberar o ingrediente ativo durante um período ampliado de

Quadro 8.3 Possíveis complicações da alimentação por tubo enteral

Complicação	Prováveis causas	Ações/orientação
Complicações mecânicas:		
Obstrução do tubo	Deslocamento ou torções no tubo	Procure deslocamentos ou torções no tubo, troque o tubo se necessário
	Administração de medicamentos	Aconselhe lavagem do tubo com água quando forem administrados medicamentos
	Diâmetro pequeno demais	Aconselhe um diâmetro maior quando forem utilizadas fórmulas muito viscosas
	Resíduo nutricional aderindo ao tubo	Aconselhe lavagem do tubo com água com freqüência, a cada 4 h
Deslocamento do tubo	Tosse, espirro, vômitos	Reposicionamento do tubo
	Migração do tubo	Substituir o tubo e considerar a introdução de tubo de diâmetro maior
	Deslocamento pelo paciente	Substituir o tubo, se necessário conter o paciente
	Fixação inadequada do tubo	Considerar outra via de alimentação. Substituir o tubo e fixá-lo adequadamente
Irritações de nariz, garganta e esôfago	Diâmetro do tubo grande demais	Indicar uso de tubo com diâmetro menor
	Tubo é rígido	Aconselhar tubo flexível
	Posicionamento inadequado do tubo	Posicionar adequadamente o tubo. Passar o tubo para a narina oposta
	Tubo já está posicionado há muito tempo	Considerar outras vias de alimentação
	Fixação inadequada do tubo	Fixar tubo adequadamente. Deve ser possível uma pequena movimentação do tubo na deglutição
Complicações gastrintestinais:		
Problemas na cavidade oral	Diminuição ou ausência de estímulo das glândulas salivares	Aconselhar lavagem regular da boca ou uso de líquidos servidos, se possível. Aconselhar o paciente a mascar goma sem açúcar ou pastilhas de hortelã, se permitido
	Boca ressecada	Aconselhar cuidados adequados com a boca e bochechos regulares
	Período de tempo de posicionamento do tubo longo demais	Trocar o tubo ou considerar outras vias de alimentação
Náuseas ou vômitos	Fórmula fria demais	Aconselhar administração das fórmulas enterais na temperatura ambiente
	Velocidade de infusão muito alta	Reduzir velocidade de infusão
	Volume muito elevado	Reduzir volume, considerar uso de fórmula mais concentrada
	Fórmula muito concentrada	Reduzir concentração da fórmula
	Transtornos do esvaziamento gástrico	Verificar resíduos gástricos. Monitorar quanto a doenças ou drogas que possam influenciar a motilidade gástrica. Se possível, aconselhar uso de procinéticos. Considerar uso de alimentação naso-enteral
	Ausência de movimentos intestinais	Aconselhar pesquisar íleo paralítico. Se indicado, aconselhar o estímulo de movimentos intestinais por clister
	Íleo paralítico	Suspender imediatamente a alimentação enteral. Se indicado, aconselhar nutrição parenteral
	Deslocamento do tubo	Reposicionamento do tubo com confirmação da posição
	Possível intolerância à lactose	Mudar para fórmula sem lactose
	Origem infecciosa	Verificar o desempenho do protocolo do controle de infecção
Aspiração	Retardo do esvaziamento gástrico	Verificar se existem resíduos gástricos. Monitorizar quanto a doenças ou fármacos que possam influenciar a motilidade. Se possível, aconselhar o uso de procinéticos
	O paciente fica apenas em posição deitada	Elevar cabeceira do leito em 30 graus
	Administração intermitente de nutrientes	Mudar para alimentação contínua ou reduzir o volume administrado
	Infusão muito rápida	Reduzir a velocidade de infusão. Considerar o uso de soluções concentradas
	Deslocamento do tubo de alimentação	Substituir o tubo. Considerar uso de alimentação naso-enteral
Constipação	Aporte inadequado de líquidos	Monitorar o balanço hídrico, se necessário aumentar a administração de líquidos
	Medicação	Verificar o uso de medicação que possa provocar redução na motilidade intestinal
	Inatividade	Aconselhar mais atividade física, se possível
	Aporte inadequado de fibras	Considerar fórmulas ricas em fibras dietéticas

(continua)

Quadro 8.3 Possíveis complicações da alimentação por tubo enteral (*continuação*)

Complicação	Prováveis causas	Ações/orientação
Diarréia	Fórmula fria demais	Aconselhar a administração da fórmula apenas a temperatura ambiente
	Taxa de infusão muito rápida	Reduzir a velocidade de infusão
	Fórmulas hiperosmolares	Mudar para fórmulas isotônicas
	Alimentação intermitente	Reduzir o volume ou trocar para alimentação contínua
	Origem infecciosa	Avaliar a manipulação do tubo de alimentação e estratégias de controle de infecção
	Desabsorção	Monitorar disabsorção, mudar para fórmula elementar se indicado
	Intolerância à lactose	Mudar para fórmula sem lactose
	Aumento da motilidade intestinal	Rever possíveis efeitos da medicação ou de doenças sobre a motilidade intestinal. Se possível, aconselhar a introdução de medicações que reduzam a motilidade intestinal
	Níveis de albumina extremamente baixos	Visto que é difícil alcançar uma nutrição enteral adequada, aconselhe nutrição parenteral. Se possível, pode ser administrado um pequeno volume por via enteral
	Medicação	Monitorar medicamentos que possam induzir diarréia, como antibióticos
Complicações metabólicas (ver também realimentação e alimentação excessiva)		
Desidratação	Aporte hídrico inadequado	Monitorar o balanço hídrico com especial atenção à função renal e aos valores de eletrólitos séricos, uréia e creatinina. Verificar se ocorreram mudanças do peso corporal. Caso indicado, aumentar o volume
Hiperglicemia/hipoglicemia	Alimentação e terapia insulínica incompatíveis	Ajustar a alimentação ou a terapia insulínica. As considerações sobre alimentação intermitente ou contínua dependem da insulinoterapia. Monitorizar glicemia com freqüência. Se necessário, suspender a nutrição
Transtornos de eletrólitos e minerais séricos	Relacionados a doença	Ajuste a fórmula enteral às anormalidades, caso indicado
Deficiências de nutrientes essenciais	Aporte insuficiente de nutrientes	Administrar as necessidades diárias recomendadas de todos os nutrientes essenciais. Caso indicado, aconselhe seu fornecimento
	Perdas de nutrientes	Monitorar perdas de nutrientes. Verificar valores séricos e aconselhar suplementação, se necessário
	Deficiências relacionadas a doença	Verificar deficiências quando forem previsíveis e aconselhar a reposição dos elementos insuficientes quando indicado

tempo. Comprimidos, drágeas de gelatina dura contendo grânulos e sachês podem conter fármacos como apresentação de liberação controlada. A maceração de produtos SR para facilitar a passagem pelo tubo enteral altera o perfil de absorção do medicamento e sua farmacocinética. Para orientação nessas circunstâncias, deve ser feito um contato com o farmacêutico.

Medicamentos citotóxicos

A maceração de medicamentos citotóxicos pode ser arriscada, em função do risco de inalação do pó em contato com a pele. Esses fármacos devem ser administrados por via parenteral. Alguns medicamentos citotóxicos não devem ser abertos para administração enteral.

Medicamentos hormonais

Medicamentos hormonais devem ser macerados utilizando-se um sistema fechado. Para evitar a inalação do pó, os instrumentos recomendados são um macerador de comprimidos ou seringa serrilhada de maceração. Também podem ser macerados por umidade.

Vias alternativas de administração

Em alguns casos, pode valer a pena pensar em vias alternativas de administração de medicamentos para pacientes em alimentação enteral. Essas incluem as vias tópica, retal, transdérmica, bucal ou sublingual, nebulizada ou parenteral.

Acrescentando fármacos à alimentação

Não se deve acrescentar fármacos à alimentação enteral, pois existe um risco potencial de contaminação microbiológica da alimentação. Também é difícil prever o efeito de medicamentos sobre as características físicas da alimentação enteral. Isso pode provocar problemas, inclusive a obstrução do tubo.

Fenitoína

As fórmulas de nutrição enteral podem interferir na absorção ou na atuação de determinadas drogas. Quando administrada simultaneamente à alimentação enteral, pode ocorrer uma redução de até 70 a 80% nos níveis séricos de fenitoína. A fenitoína é comer-

cializada como um pó contido em cápsulas de gelatina dura, mas tende a formar grumos quando é misturada à água. Portanto, para administração enteral, recomenda-se o uso da suspensão. Para maximizar a biodisponibilidade da fenitoína no paciente em uso de alimentação enteral, a fenitoína deve ser administrada em dose única diária na metade do intervalo da alimentação por tubo, que dura 4 horas ou mais.

É importante não esquecer que a biodisponibilidade da suspensão de fenitoína é superior à da drágea.

Varfarina

Diversos relatos demonstraram que pode ocorrer um aumento da resistência à varfarina nos pacientes que recebem alimentação enteral. Recomenda-se uma atenta monitoração da relação internacional normalizada (INR) e do tempo de protrombina do paciente, principalmente quando a nutrição enteral for iniciada e interrompida.

O farmacêutico hospitalar deve ser consultado para orientação sobre fármacos cuja absorção ou biodisponibilidade possam ser afetadas pela nutrição enteral. Quando a nutrição enteral for suspensa, avise o farmacêutico para que as medicações do paciente sejam revistas. É muito importante reestabilizar os níveis sangüíneos de fármacos com índices terapêuticos estreitos. Outros itens que tenham sido suspensos durante a nutrição enteral podem precisar ser reintroduzidos.

8.6 Nutrição parenteral

A nutrição parenteral (NP) é utilizada para fornecer suporte nutricional quando não se pode utilizar as vias oral ou enteral (Fig. 8.2). As indicações de alimentação parenteral são mostradas no Boxe 8.3. A nutrição parenteral compreende uma solução hipertônica de glicose, aminoácidos, gordura, eletrólitos, vitaminas, oligoelementos e minerais. Deve ser administrada a pacientes que já estejam depauperados ou tenham risco de desenvolver depauperação e que não sejam candidatos à alimentação enteral. Uma das indicações de nutrição enteral pode ser a síndrome do intestino curto. A característica mais importante dessa síndrome é a absorção insuficiente de nutrientes, indicando a necessidade de suporte nutricional parenteral. A disabsorção pode ser devida a uma vultosa ressecção intestinal ou ser causada por uma grave inflamação do intestino. Neste último caso, o quadro é denominado intestino curto funcional, uma vez que ocorre apenas perda da função. A falência de múltiplos órgãos, freqüentemente provocada por sepse, é um quadro em que o funcionamento de vários órgãos é inadequado ou inexistente. O intestino freqüentemente está envolvido e não tolera a nutrição enteral plena. Nessa situação, há indicação para nutrição parenteral total ou suplementar.

Uma outra indicação para suporte parenteral são as fístulas enterocutâneas, em especial as fístulas de alto débito, que costumam estar localizadas proximalmente no intestino delgado. A localização proximal dessas fístulas (no jejuno, por exemplo) inviabiliza uma absorção adequada de nutrientes. O íleo adinâmico (outra indicação de suporte parenteral) caracteriza-se pela ausência de peristalse e evacuação. Assim, é impossível administrar nutrição enteral e está indicada a nutrição parenteral.

Boxe 8.3 Indicações de nutrição parenteral

- Mucosite após quimioterapia
- Uma minoria de pacientes com doença inflamatória intestinal em que a nutrição enteral não conseguiu evitar ou reverter a desnutrição (ou seja, desnutrição grave)
- Pacientes com falência de múltiplos órgãos em que não é possível atender às exigências nutricionais apenas com a via enteral
- Atresia intestinal
- Enterite por radiação
- Alterações da motilidade, como esclerodermia ou síndromes de pseudo-obstrução intestinal idiopática crônica
- Síndrome do intestino extremamente curto de qualquer etiologia

Pacientes com obstrução intestinal crônica também necessitam de nutrição parenteral, uma vez que a nutrição enteral pode provocar uma grave distensão intestinal e, até mesmo, ruptura intestinal. Como a administração da nutrição parenteral exige a introdução de um cateter em uma veia central, a nutrição parenteral está contra-indicada em pacientes com instabilidade hemodinâmica, que podem apresentar um maior risco de pneumotórax (ver seção sobre complicações). A punção percutânea de um acesso central também está contra-indicada em pacientes com anormalidades da coagulação, que podem apresentar maior risco de hemorragia. A hiperglicemia pode ser facilmente controlada com insulina.

É muito importante, na nutrição parenteral, não exceder a capacidade metabólica do corpo de controlar a glicose (4 a 5 mg/kg por min) ou a gordura (50 mg/kg por min).

Acesso por cateter

Em geral, a administração parenteral de nutrientes pode ser efetuada por via periférica ou acesso central. A nutrição parenteral periférica fornece suporte nutricional parcial ou total a pacientes com aporte inadequado e nos quais não seja possível introduzir um acesso venoso central. O acesso periférico só pode ser utilizado por períodos curtos, uma vez que as soluções parenterais hipertônicas irritam as pequenas veias com baixo fluxo sangüíneo, provocando flebite ou trombose da veia. A veia mais usada para acesso periférico é a basílica. A nutrição parenteral por uma veia central com um fluxo sangüíneo maior, que gera uma rápida diluição da solução, tem mais sucesso e pode ser mantida por períodos mais longos, mesmo em ambiente domiciliar. A veia central mais comumente utilizada é a veia subclávia. Outras veias aceitáveis são a jugular interna e a jugular externa.

Em raros casos, quando não se dispõe de veias nos membros superiores, é utilizada a veia femoral, que tem grande impacto sobre a mobilidade do paciente. Um cateter de longa permanência é uma outra opção no caso de pacientes com acessos venosos precários ou que necessitem de nutrição parenteral por períodos de tempo mais longos. Esse dispositivo é introduzido sob a pele, na região superior do tórax. Possui um pequeno reservatório, que é conectado a uma veia de grande calibre no interior do tórax. O dispositivo facilita a administração de nutrição parenteral no sistema venoso. Raramente, são utilizados shunts arteriovenosos, que somente são adequados na nutrição parenteral a longo prazo.

É fundamental utilizar técnicas assépticas para limpeza e manutenção dos locais de alimentação.

Soluções de nutrição parenteral

As soluções de nutrição parenteral são fórmulas complexas que incluem macronutrientes e micronutrientes (glicose, aminoácidos, triglicerídios, eletrólitos, vitaminas e oligoelementos). Existem relatos de graves danos e, até mesmo, óbitos provocados por instabilidade e contaminação de soluções parenterais. A estabilidade e compatibilidade das fórmulas parenterais podem ser influenciadas pelas características químicas das emulsões lipídicas, pela estabilização da emulsão, por forças eletrostáticas e pelos efeitos de componentes isolados.

Alguns hospitais fornecem soluções de nutrição parenteral preparadas no próprio hospital. Estas somente devem ser fornecidas aos pacientes quando um farmacêutico que compreenda essa complexa química farmacêutica estiver envolvido em seu preparo. Em 1998, a American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) desenvolveu diretrizes práticas e seguras para fórmulas de nutrição parenteral. Durante o preparo da nutrição parenteral, diversos aspectos devem ser considerados. Para controlar a contaminação por bactérias e fungos, uma equipe treinada deve preparar a nutrição intravenosa em uma área de trabalho asséptica, utilizando técnicas assépticas sob condições de fluxo laminar. Também devem ser realizados testes microbiológicos de rotina nas soluções preparadas. A maioria dos hospitais que utiliza nutrição parenteral emprega soluções comerciais.

As necessidades de vitaminas e minerais na nutrição parenteral são descritas em outro local (American Medical Association, 1979; Federal Register, 2000). É importante observar que nem todos os nutrientes essenciais (por exemplo, ferro) podem ser misturados a uma solução parenteral. Os valores séricos destes nutrientes devem ser monitorados com freqüência e, quando necessário, devem ser fornecidos por outras vias.

Monitoramento e complicações da nutrição parenteral

Em função dos riscos e das complicações associadas à nutrição parenteral e do fato de esses pacientes com freqüência estarem criticamente enfermos e imunossuprimidos, os pacientes em uso de alimentação parenteral devem ser cuidadosamente monitorizados. O balanço hídrico, a determinação de parâmetros bioquímicos e medidas antropométricas devem ser determinados com freqüência. O Quadro 8.4 enumera os parâmetros a serem avaliados e a freqüência dessa determinação. (Para informação mais detalhada, o leitor deve consultar ASPEN, 2002.)

As complicações associadas à nutrição parenteral podem ser mecânicas, metabólicas ou infecciosas. A complicação mais freqüente da nutrição parenteral é a sepse relacionada ao cateter. A incidência varia entre 12% e 25%. O "hub" (extremidade do cateter que se conecta ao equipo para administração de soluções) do cateter é o local mais comum de origem de microrganismos que provoca a infecção da ponta do cateter e a bacteremia. Um dos fatores que mais influenciam a incidência da sepse por cateter são os cuidados com o cateter. Quando realizados estritamente

Quadro 8.4 Parâmetros a serem avaliados durante a nutrição parenteral

Parâmetro	Diariamente	1 a 2 vezes por semana	Uma vez a cada 2 semanas
Balanço hídrico	✓		
Antropometria		✓	
Parâmetros bioquímicos			
Hemoglobina		✓	
Leucócitos		✓	
Trombócitos		✓	
Sódio		✓	
Potássio		✓	
HCO_3		✓	
Cloreto		✓	
Cálcio		✓	
Magnésio		✓	
Fosfato		✓	
Uréia		✓	
Creatinina		✓	
Fosfatase alcalina		✓	
Gamaglutamil transpeptidase		✓	
Bilirrubina		✓	
Triglicerídios		✓	
Albumina		✓	
Glicose	✓	✓	
Zinco			✓
Cobre			✓
Folato			✓
Hidroxicobalamina			✓
Ferro			✓

de acordo com o protocolo, esses cuidados diminuem de forma significativa as complicações infecciosas. A introdução do cateter em um túnel subcutâneo, uma técnica utilizada para aumentar a distância entre o local de introdução do cateter e a corrente sangüínea no sentido de evitar a migração de microrganismos, não se revelou uma técnica efetiva.

As possíveis diferenças no risco de infecção entre cateteres de luz única ou múltipla ainda são controversas. Outros fatores que também podem contribuir para a sepse por cateter são a introdução do cateter, a confecção e administração da solução parenteral e as propriedades trombogênicas do cateter (relacionadas a sua textura e à tendência das plaquetas de aderirem ao cateter).

É importante não alimentar o paciente por via parenteral com quantidades que ultrapassem suas necessidades, porque isso pode provocar diversos problemas metabólicos, como:

- transtornos do metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia),
- metabolismo da glicose (hiperglicemia),
- transtornos eletrolíticos (sódio, potássio) e desequilíbrios de minerais (magnésio, fosfato) e
- transtornos hepáticos.

8.7 Considerações especiais no suporte nutricional

Existem hoje razoáveis evidências de que o suporte nutricional perioperatório é benéfico, especialmente em pacientes com desnutrição grave (ver Cap. 19). A nutrição enteral costuma ser a via de alimentação preferida, pois, além de ser mais fisiológica, é mais barata e segura. Entretanto, cada vez mais se comprova que a nutrição enteral não consegue atender as exigências calóricas programadas, principalmente em pacientes com enfermidades críticas. Isso decorre da baixa tolerância à alimentação, expressa nos volumosos aspirados gástricos desse grupo de pacientes. O crescente uso de métodos invasivos, como alimentação pós-pilórica e enterostomias, provocou um aumento de complicações como deslocamento do tubo, peritonite e infecção nos locais de introdução do tubo.

A manutenção da função de barreira intestinal costuma ser citada como um dos motivos para justificar a alimentação enteral. A barreira intestinal não é uma entidade isolada, mas compreende vários fatores, que incluem defesas mecânicas, microflora intestinal, defesas imunológicas, sais biliares e ácidos gástricos, todos eles atuando no sentido de evitar a movimentação de bactérias e endotoxinas desde a luz do intestino através da luz intestinal até localizações extra-intestinais. Em seres humanos, as evidências que sustentam a teoria da translocação bacteriana foram extensamente discutidas e hoje há uma tendência a se admitir que este fenômeno pode ocorrer em seres humanos e está associado a um aumento na morbidade séptica.

Quase nenhuma evidência apóia a teoria de que a nutrição parenteral de curto prazo provoque atrofia de mucosa ou que a permeabilidade intestinal seja uma medida válida da função de barreira. Embora a alimentação por tubo enteral seja sempre preferida quando a via gastrintestinal retém capacidade funcional, é preciso não esquecer que a doença altera a funcionalidade gastrintestinal. Nas enfermidades críticas, como sepse, é comum haver instabilidade hemodinâmica e o fornecimento de sangue para as vias gastrintestinais pode ser insuficiente. A integridade e a função dos enterócitos podem ser comprometidas pela resposta induzida por citocinas e outros moduladores à sepse. Em vigência de sepse, também foram descritos redução da função pancreática, disabsorção para gorduras, disabsorção de glicose e lactose, retardo do esvaziamento gástrico, redução da produção do íon hidrogênio e prolongamento do tempo de trânsito colônico. A administração de nutrição enteral a pacientes com alteração das funções gastrintestinais pode provocar distensão intestinal, retardo do esvaziamento gástrico, íleo paralítico e diarréia.

A modalidade de suporte nutricional utilizada deve ser decidida com base na tolerância intestinal. Em muitos casos, pode ser necessário utilizar uma combinação de alimentação enteral e parenteral para atender as exigências nutricionais.

Alimentação pós-pilórica

A síndrome de "dumping" decorre da administração de uma solução de elevada osmolaridade diretamente no intestino delgado. Isto provoca um aumento da secreção de líquidos pelo intestino, com vistas a diluir a solução de osmolaridade elevada. A síndrome de "dumping" provoca diarréia, tonteira e uma resposta exagerada da insulina, com conseqüente hipoglicemia. A situação agrava-se quando a velocidade de administração da solução é aumentada muito rapidamente. Em geral, recomenda-se que a velocidade de infusão de alimentação no intestino delgado em adultos não ultrapasse 125 ml/h.

Síndrome da realimentação

A alimentação de pacientes subnutridos deve ser cercada de cautela especial (ver Cap. 4). A síndrome de realimentação é definida como oscilações graves de líquidos e eletrólitos em pacientes desnutridos, desencadeada pela introdução de nutrição. Na inanição, ocorre redução da secreção de insulina como resposta ao aporte reduzido de carboidratos. Na falta de carboidratos, as reservas de gordura e proteína são catabolizadas para produzir energia. Com isso, ocorre uma perda intracelular de eletrólitos, em especial de fosfato. Quando estes pacientes começam a ser alimentados, verifica-se um súbito desvio do metabolismo de gorduras para carboidratos e ocorre um aumento da secreção de insulina. Isso estimula a captação celular de fosfato, potássio e magnésio e as concentrações plasmáticas podem cair drasticamente. Por isso, esses íons devem ser suplementados.

O fosfato tem relação direta com produtos intermediários do metabolismo energético, como ATP. O potássio, um dos minerais

intracelulares mais importantes, é um componente fundamental do metabolismo celular. O magnésio, que também é um mineral intracelular relevante, atua como co-fator em vários sistemas enzimáticos. Uma redução dos níveis desses importantes minerais pode provocar transtornos graves, como alteração da função miocárdica, arritmia cardíaca, anemia hemolítica, disfunção hepática, anormalidades neuromusculares, falência ventilatória aguda, transtornos gastrintestinais, transtornos renais e até mesmo óbito.

A identificação de pacientes com risco de apresentarem síndrome de realimentação ajuda a evitar a síndrome. Os pacientes com maior risco são aqueles portadores de alcoolismo crônico, pacientes oncológicos em quimioterapia, usuários crônicos de diuréticos, usuários crônicos de antiácidos, aqueles com desnutrição crônica (pacientes idosos ou com anorexia nervosa) e pacientes que não se alimentaram durante 7 a 10 dias, com evidências de estresse e depauperação. Pacientes em pós-operatório têm pelo menos o dobro da incidência de hipofosfatemia grave de outros grupos de pacientes.

As diretrizes para prevenção da síndrome de realimentação estão resumidas no Boxe 8.4.

Boxe 8.4 Diretrizes práticas para evitar a síndrome de realimentação

- Pacientes nos quais se identifique a necessidade de suporte nutricional devem iniciar a alimentação tão logo possível; entretanto, os transtornos eletrolíticos devem ser corrigidos antes de iniciar o suporte nutricional
- Os níveis de eletrólitos devem ser monitorizados diariamente na primeira semana de realimentação e duas vezes por semana após esse período
- O aporte e o débito de alimentos e líquidos devem ser monitorizados
- A alimentação deve ser iniciada lentamente (p. ex., 20 kcal/kg nas primeiras 24 h)

Equipe de suporte nutricional

Uma vez que a nutrição parenteral é um método de alimentação invasivo associado a graves complicações, é necessária uma equipe especializada para dar suporte a esses pacientes. Uma equipe de suporte nutricional deve atuar como um serviço de consultoria, que détem conhecimentos no campo do suporte nutricional e metabólico dos pacientes. Para obter esta expertise, é preferível, e até essencial, uma composição interdisciplinar (que inclua médico, nutricionista, farmacêutico e enfermeiro). Os objetivos básicos da equipe de suporte nutricional devem ser identificar pacientes com problemas relacionados à nutrição, realizar a avaliação nutricional e fornecer um suporte nutricional efetivo sob orientação constante. Foi demonstrado que uma equipe de suporte nutricional estimula a administração de suporte nutricional a pacientes depauperados, evita a nutrição parenteral sem indicação ou de curto prazo, reduz a incidência de complicações metabólicas e mecânicas e diminui a incidência de sepse por cateter.

Dificuldades de deglutição

Muitos pacientes apresentam problemas de deglutição, que podem provocar pneumonia de aspiração. É muito importante identificá-los logo que possível, para reduzir este risco. Os grupos de pacientes sob risco incluem aqueles com câncer de cabeça e pescoço, traqueostomia, AVC e doenças neurológicas, como doença do neurônio motor e esclerose múltipla. Uma avaliação da deglutição deve ser efetuada por pessoa qualificada (idealmente, um fonoterapeuta) e a consistência da dieta deve ser alterada conforme necessário. Antigamente, era prática comum avaliar a possibilidade de aspiração pelo acréscimo de corantes alimentares azuis às alimentações, mas foi demonstrado que esta medida é inefetiva e pode ameaçar a vida do paciente, devendo ser evitada (http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/col-ltr2.html).

Diarréia e constipação

Desde o advento de sistemas de alimentação prontos para uso, dificilmente observa-se contaminação bacteriana dos alimentos, principalmente se a equipe utiliza técnicas assépticas. Algumas fórmulas alimentares podem precisar ser decantadas ou reconstituídas antes de serem administradas e, nesse caso, a incidência de contaminação bacteriana aumenta muito. As instruções do fabricante sobre tempos máximos e mínimos de administração da alimentação devem ser consultadas em todos os casos. Em geral, os equipos de alimentação podem ser utilizados por mais de 24 h, mas pode ser necessário trocá-los com mais freqüência em pacientes criticamente enfermos ou imunocomprometidos.

A diarréia em pacientes sob alimentação enteral costuma estar relacionada a fármacos e ser secundária a *Clostridium difficile* ou à própria doença. Se possível, o agente agressor deve ser removido. As medicações que mais provocam diarréia incluem os antibióticos, os medicamentos contendo sorbitol (encontrados com freqüência em xaropes) e medicamentos que contenham magnésio. A terapia de primeira escolha é o tratamento com reposição hidroeletrolítica. Nas suspeitas de infecção por *C. difficile*, amostras de fezes devem ser encaminhadas para análise e o tratamento do paciente instituído conforme necessário.

A constipação pode ser causada por vários outros fármacos. Se possível, o agente agressor deve ser suspenso. Medidas usadas para reduzir a constipação incluem:

- aumentar o aporte de água,
- uso de alimentos ricos em fibras para aumentar o bolo fecal ou
- laxantes e emolientes fecais.

Náuseas e vômitos

Devem ser avaliados por um médico. Os pacientes com dificuldade de deglutição correm maior risco de aspirar ao vomitarem. É

importante confirmar a localização do tubo de alimentação. Pode ser necessário manter o paciente desconectado da alimentação por algumas horas, mas períodos prolongados de suspensão da alimentação devem ser evitados. Podem ser empregados agentes antieméticos e, em casos extremos, às vezes é preciso recorrer a alimentação pós-pilórica ou nutrição parenteral.

8.8 Perspectivas futuras

Nesta seção, serão discutidos alguns aspectos do suporte nutricional que talvez ganhem importância no futuro. Todos os profissionais que trabalham na área de suporte nutricional devem manter-se atualizados em relação a práticas baseadas em evidências na área.

Imunonutrição

Na última década, o emprego de imunonutrição em diferentes grupos de pacientes, sob a forma de suplementos nutricionais orais, nutrição enteral ou nutrição parenteral, foi muito pesquisado e discutido. Os imunonutrientes podem ser encontrados sob a forma de vitaminas, minerais, ácidos graxos ou aminoácidos e sugeriu-se que aceleram a recuperação ou modificam positivamente as respostas metabólicas à doença. Os nutrientes mais importantes e suas funções correspondentes serão sucintamente discutidos a seguir. Uma excelente revisão sobre o assunto foi publicada em 2001 (Kudsk *et al.*, 2001).

Glutamina

A glutamina é um aminoácido não-essencial, sendo também o aminoácido livre mais abundante no corpo. É um precursor de nucleotídeos, proteínas e glutatião (envolvido no sistema de defesa antioxidante), é uma fonte de energia para enterócitos e linfócitos e participa na regulação do equilíbrio ácido-básico. Existem hipóteses de que em circunstâncias como depleção nutricional grave ou estresse, a produção de glutamina se torna insuficiente, transformando-a em um aminoácido condicionalmente essencial. Os sistemas orgânicos que necessitam de glutamina — como o sistema imunológico ou intestino — podem receber aportes insuficientes de glutamina, o que aumenta as complicações nesses pacientes com depleção grave. Alguns estudos clínicos, mas não todos, mostraram um desfecho clínico benéfico, com taxas de sobrevida melhores e menos complicações quando era administrado um suporte nutricional enriquecido com glutamina. São necessárias maiores pesquisas antes de ser possível dispor de conclusões definitivas sobre os efeitos benéficos da glutamina.

Arginina

A arginina também é um aminoácido não-essencial, produzido pelos rins, que estimula a secreção de diversos hormônios, como hormônio do crescimento, glucagon e insulina. A suplementação com arginina está associada a efeitos positivos sobre o balanço nitrogenado e a resposta imunológica. Entretanto, a relevância clínica da suplementação de arginina não foi plenamente elucidada e existem algumas evidências de que seu uso em pacientes em estado crítico é mais maléfico do que benéfico.

Ácidos graxos n-3

Existem hipóteses de que os ácidos graxos n-3 (presentes no óleo de peixe) exerçam uma influência positiva sobre a resposta inflamatória, resultando em graus menores de inflamação e produção de citocinas antiinflamatórias. Embora as pesquisas que enfoquem os efeitos da suplementação de nutrientes específicos tenham demonstrado algumas tendências positivas, de uma forma geral não existem conclusões inequívocas e é necessária uma confirmação mais substancial. Portanto, as cotas diárias recomendadas para indivíduos saudáveis também são, em geral, aplicáveis aos estados patológicos.

Nutrição parenteral intradialítica

Um grupo novo de pacientes que poderia se beneficiar da nutrição parenteral são aqueles em diálise. Estudos recentes mostraram que a administração de nutrição parenteral intradialítica a pacientes desnutridos em hemodiálise poderia melhorar suas condições nutricionais.

Cateteres centrais de introdução periférica

Recentemente, vem ganhando popularidade o emprego de um outro dispositivo de acesso venoso central, denominado cateter central introduzido perifericamente (CCIP). Estes cateteres são introduzidos em uma veia periférica, como a veia basílica, e avançados com cuidado até uma veia central, como a veia subclávia. Há relatos de que os CCIP não estão associados a aumento da sepse do acesso venoso ou trombose, porém associam-se a maior incidência de extravasamento, flebite e posicionamento incorreto. Entretanto, esta técnica está associada a menos complicações relacionadas com o acesso por cateter.

Referências e leituras sugeridas

American Medical Association. Department of Foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel. *JAMA* 1979; 241: 2051–2054.

ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(Suppl).

Cutts ME, Dowdy RP, Ellersieck MR, Edes TE. Predicting energy needs in ventilator dependent critically ill patients. Effect of adjusting weight for oedema and adiposity. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1250–1256.

Federal Register. Parenteral multivitamins products; drugs for human use; drug efficacy study implementation; amendment (21CFR 5.70). *Federal Register* 2000; 65: 21200–21201.

Fein BI, Holt PR. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 62–66.

Heyland DK, and the Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 355–373.

Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998: 98: 795–806.

Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K *et al.* Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 133–156.

Proceedings from Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. May 25–26, 2000, San Diego, California, USA. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25(Suppl): S1–63.

McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH *et al.* North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(Suppl): S80–S85.

National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998: 22: 49–66.

Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 90–97.

Websites de interesse

www.ajcn.org
www.arborcom.com/frame/clin_4
www.bapen.org.uk
www.clinical-nutrition.com
www.criticalcarenutrition.org
www.espen.org
www.faseb.org/ascn
www.harcourt-international.com/journals/clnu/
www.nutrition.org.uk
www.nutritioncare.org (ASPEN)
www.stockton-press.co.uk/ejcn/

9

Ética e Nutrição

John MacFie

A vida é curta; e a arte, longa; o momento certo é um instante; e o tratamento precário; e a crise é angustiante. É preciso que o médico não apenas ofereça o tratamento necessário, mas que cuide do paciente e de seus entes queridos e que zele pelos negócios da vida externa do paciente.

Atribuído a Hipócrates, cerca de 400 a.C.
(traduzido para o inglês por Dickinson Richards)

O homem é um animal com instintos básicos de sobrevivência. Conseqüentemente, sua engenhosidade desenvolveu-se primeiro e, depois sua alma. Assim, o progresso da ciência está muito à frente do comportamento ético do homem.

Sir Charles Spencer Chaplin (1899-1977)

Deixem os médicos resolverem as implicações éticas; deixem-nos enfrentar os problemas no contexto da ética. Acredito que os tribunais ofereceram a esses profissionais a oportunidade de organizar seu código de ética, se puderem, então a lei comum seguirá a orientação das soluções éticas encontradas.

Lord Scarman, 1984

9.1 Introdução

A medicina é intrinsecamente um empreendimento moral; a própria prática da medicina envolve tomar decisões que se situam entre o bem e o mal, entre o certo e o errado. Isso faz parte da prática médica há séculos. Ainda assim, só há relativamente poucos anos os princípios da ética aplicados à medicina começaram a dominar a prática contemporânea. Tradicionalmente, os médicos são considerados especialistas em perguntas na esfera do "podemos?", que são de natureza técnica, mas as perguntas éticas, do tipo "devemos?", são relativamente novas para a prática clínica.

O termo "bioética" foi criado no início da década de 1970 para denotar uma disciplina nova e em rápida expansão na medicina. Existem vários motivos para esse crescimento, sendo os mais importantes resumidos a seguir:

- *A explosão da tecnologia médica.* À medida que pacientes, pesquisadores e técnicos descobrem métodos mais novos e melhores de tratamento, cada um desses avanços acompanha-se de uma ampliação proporcional dos dilemas éticos que cercam as inovações. Gradualmente, as questões éticas são delimitadas, evoluem e, ocasionalmente, podem ser resolvidas.
- *A mudança na relação médico-paciente.* Tradicionalmente, o clínico paternalista tomava decisões unilaterais sobre o que era mais adequado para um paciente específico. Entretanto, o paternalismo perdeu sua legitimidade e o sistema legal na maioria dos países do mundo reconhece o princípio essencial da autonomia e o fato de um paciente competente ter poder para participar das decisões médicas.
- *Preocupações sobre contenção de custos.* As decisões médicas antigamente eram tomadas por um único médico, que oferecia serviços profissionais praticamente sem pensar nos custos. Isso resultou, inevitavelmente, em drásticos aumentos na utilização de tecnologias médicas modernas. À medida que terceiros pagadores (companhias de seguro, governos, autoridades de saúde) foram ficando alarmados com o aumento dos custos, passaram a exigir não só prestação de contas, mas alguma voz nas decisões sobre o uso de tecnologias caras. Esse dilema sobre custos pode ser abordado a partir de duas perspectivas diferentes. Existe a perspectiva da prática médica, que tenta maximizar o bem-estar do paciente individual. Essa perspectiva prioriza as preocupações pessoais em uma base caso a caso e está particularmente vinculada aos princípios éticos da beneficência (fazer o bem ao paciente) e da autonomia (o direito do paciente à autodeterminação). Por outro lado, existe a perspectiva das políticas de saúde, que busca maximizar o bem da sociedade acima do bem individual. Esta perspectiva reflete a importância dos princípios éticos do utilitarismo e da justiça.

© 2005 John MacFie. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

A questão do suporte nutricional na prática clínica é um exemplo dessas atitudes em mutação relativas aos dilemas éticos. A administração de nutrição e hidratação artificial originalmente visava ser uma ponte temporária para a restauração do funcionamento digestivo normal de um paciente. Hoje em dia, entretanto, as duas são administradas a pacientes que apresentam perdas irrecuperáveis de todas as funções cerebrais superiores. Trata-se de um estranho paradoxo o fato de a sociedade e vários membros da profissão médica costumarem recomendar suporte nutricional nessas doenças neurológicas graves ou terminais e, ao mesmo tempo, não perceberem ou tratarem a desnutrição em pacientes hospitalizados.

Uma análise dos aspectos éticos que cercam o suporte nutricional e a desnutrição serve não só para enfatizar facetas em constante transformação da bioética, mas também para demonstrar como as próprias questões éticas influenciaram a aplicação clínica de técnicas de suporte nutricional.

9.2 Uma breve história da ética médica

Hipócrates é considerado o pai da ética médica. Acredita-se que tenha nascido por volta de 460 a.C., mas pouco se sabe sobre sua vida e, na verdade, podem ter existido vários homens com esse mesmo nome. Independentemente de existir um ou existirem vários Hipócrates, os trabalhos a ele atribuídos assinalam o estágio da medicina ocidental em que a doença passou a ser considerada um fenômeno natural, mais do que sobrenatural, e os médicos foram estimulados a pesquisar causas físicas para a doença. Hipócrates enfatizava muito a dieta no tratamento das doenças e o uso de poucas drogas. Destacava a importância da história natural da doença, reconhecendo a futilidade do tratamento em várias situações. Talvez seu maior legado tenha sido uma declaração de conduta médica incorporada no chamado juramento hipocrático, que foi adotada como padrão por médicos através dos tempos. Embora não seja rigorosamente um juramento, tratava-se de um código ético ou ideal, um chamado a uma conduta correta. Em qualquer uma de suas várias versões, vem orientando a prática da medicina há mais de 2.000 anos.

Os preceitos fundamentais da tradição hipocrática eram lutar contra o sofrimento, reduzir a violência da doença e recusar-se a tratar aqueles que estavam já subjugados por sua doença, com base no reconhecimento de que, nesses casos, a medicina ou o tratamento eram impotentes. O fato de não tratar não era considerado uma violação do preceito de não fazer o mal, pois esses médicos aceitavam que suas capacidades tinham limites. Oferecer alimentos e água não era considerado "necessário" em vigência de doenças incontornáveis. Os conceitos hipocráticos de beneficência (fazer o bem) e de não-maleficência (evitar fazer o mal) continuam sendo fundamentais na ética médica contemporânea.

Esta tradição hipocrática permaneceu inconteste pela maior parte dos dois milênios seguintes. Pouco foi descrito sobre o assunto ética até os séculos XV e XVI, quando teólogos contemporâneos registraram suas reflexões para a posteridade. Bonez, um teólogo do século XVI, por exemplo, foi o primeiro a expor a teoria do tratamento ordinário *versus* tratamento extraordinário no prolongamento da doença. É importante não deixar de enfatizar que "extraordinário" não diz respeito às técnicas empregadas, mas às condições do paciente. Historicamente, até mesmo o remédio mais simples era considerado extraordinário se fosse administrado em situações em que o paciente não tivesse esperanças. Portanto, esse tipo de remédio era considerado moralmente opcional. Até mesmo água e alimentos eram considerados terapias extraordinárias e, portanto, como na tradição hipocrática, moralmente opcionais.

O médico britânico Thomas Percival foi comprovadamente o primeiro a formular uma doutrina da ética médica. Em 1803, publicou um tratado intitulado "Código de institutos e preceitos adaptados à conduta profissional de clínicos e cirurgiões." Esse tratado foi o documento mais influente sobre ética dos dois lados do Atlântico durante mais de 100 anos. Seu trabalho serviu como protótipo para o primeiro código de ética formulado pela American Medical Association em 1847. Percival acreditava que o bem-estar do paciente era ditado pelo comportamento bom e virtuoso dos médicos. Sustentava que uma relação interprofissional forte, alcançada pela adequação e dignidade da conduta dos médicos, era um patrimônio. Era dele a filosofia de relação médico-médico — em que o médico é quem sabe. Essa abordagem filosófica na atenção médica é denominada "paternalismo".

Embora o paternalismo comporte vários aspectos diferentes, o princípio fundamental dessa filosofia é o pressuposto de que o médico é a pessoa na melhor posição para tomar decisões pelo paciente. Percival argumentava que a não-maleficência e a beneficência impõem aos médicos obrigações básicas e triunfam sobre os direitos e as preferências do paciente em qualquer circunstância de conflito grave. Era aceito que os médicos determinassem por si sós, ou juntamente com os colegas, quais os cuidados mais adequados para os pacientes. Isto tornava supérflua a inconveniência da discussão do mérito ou da ausência de mérito relativo de qualquer tratamento com os pacientes ou com seus representantes. Percival não conseguiu antever a força dos princípios da autonomia e da justiça distributiva que, no século XX, disseminaram-se nas discussões da ética biomédica.

Um dos fatores que catalisaram o drástico afastamento do paternalismo no sentido da aceitação da importância crucial da autonomia foi a publicação do Código de Nuremberg, conseqüência da desagradável descoberta das experiências realizadas em seres humanos no decorrer da II Guerra Mundial. A relação médico-médico foi considerada falida e o Código de Nuremberg estabeleceu a importância da relação médico-paciente. Nisto ficaram implícitos o reconhecimento do direito do paciente à autodeterminação, o direito de saber, o direito de escolher e o direito de ser informado.

Um outro princípio importante no debate ético contemporâneo está relacionado à justiça. Um requisito mínimo comum a todas as teorias da justiça é que iguais sejam tratados igualmente, um conceito originalmente atribuído a Aristóteles. Atualmente, o princípio da justiça distributiva defende uma distribuição justa, eqüitativa e apropriada na sociedade, determinada por normas justificadas, que estruturam os termos da cooperação social. A maioria dos governos atuais e, com certeza, todas as democracias alegariam que apóiam os princípios intrínsecos à justiça distributiva.

9.3 Ética médica: a abordagem dos "quatro princípios"

A partir da discussão precedente pode-se perceber que quatro princípios constituem a base atual para as abordagens da ética médica (Boxe 9.1).

- *Autonomia* é o princípio da autodeterminação e do reconhecimento dos direitos do paciente. Esse é hoje um tema proeminente na legislação da maioria dos estados democráticos.
- *Não-maleficência* é a evitação deliberada da nocividade.
- *Beneficência* é o conceito de que o paciente derive da atenção algum tipo de benefício.
- *Justiça* é o oferecimento justo e eqüitativo dos recursos médicos disponíveis para todos.

A aplicação desses quatro princípios compõe uma forma sistemática e relativamente objetiva de abordar os dilemas éticos. Aqueles que postulam a abordagem dos "quatro princípios" na ética biomédica enfatizam que os princípios não devem ser considerados diretrizes precisas específicas de ação, que informam aos médicos qual a ação adequada a qualquer circunstância, mas vistos como um arcabouço de virtudes ou valores relevantes no debate ético. É importante observar que existem abordagens éticas alternativas, que incluem teorias baseadas na virtude, a ética do cuidado, a casuística, a ética narrativa e outras. Essas abordagens transcendem a abrangência deste capítulo e o leitor interessado pode consultar os textos clássicos da teoria ética e filosofia moral.

A análise dos dilemas éticos que empregam o principalismo, conforme definido anteriormente, resultam em três temas comuns, que diferenciam as perspectivas de distintos indivíduos no debate ético:

- A perspectiva *moralista baseada no dever* diz respeito, principalmente, aos méritos intrínsecos ou de outra natureza de uma decisão médica, mais do que a suas conseqüências. Um moralista baseado no dever totalmente convicto apoiaria a santidade da vida a qualquer custo.
- A abordagem *utilitarista* ou *moralista baseada em objetivos* pressupõe que o médico julgue o agregado geral do bem gerado, à luz das conseqüências da ação mais do que a ação em si. Assim, esse médico sustentaria os princípios de um ensaio clínico controlado justificando, assim, a morbidade e até a mortalidade em alguns poucos pacientes em função dos benefícios potenciais conquistados por uma maioria de pacientes.
- A abordagem *moralista baseada em direitos* é, como já destacamos, o tema contemporâneo dominante, sendo hoje o princípio fundamental da legislação médica. Esse médico condenaria uma ação se ela lesasse alguém ou violasse os direitos do paciente de determinar seu próprio destino.

Boxe 9.1 Os quatro princípios da ética médica

- Beneficência
- Não-maleficência
- Justiça
- Autonomia

A aplicação dessas abordagens à questão do suporte nutricional desdobra-se em recomendações de tratamento muito diferentes. A abordagem moralista baseada no dever sempre escolheria alimentar o paciente, independentemente do desfecho esperado, com base no pressuposto de que seria esta a conduta correta e a responsabilidade do médico. O médico baseado em objetivos ou utilitarista forneceria alimentação se isso fosse adequado ao contexto clínico e se os resultados dessa intervenção se justificassem com base nas evidências científicas. O moralista baseado em direitos sustentaria que o paciente sempre deve ter a opção de receber suporte nutricional e, caso essa medida fosse solicitada pelo paciente com base na informação fornecida, fornecer o suporte nutricional seria uma responsabilidade moral. Da mesma forma, se o paciente ou seus procuradores recusassem o suporte nutricional, os desejos do paciente deveriam ser respeitados.

É óbvio que existe algum conflito entre essas três abordagens, bem como entre os quatro princípios de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça. Esses conflitos servem para enfatizar que a ética é um processo de raciocínio, que permite formular uma posição moralmente respeitável e defensável, para a proteção dos melhores interesses do paciente. Não existem soluções satisfatórias absolutas para os dilemas éticos e a maior parte de nós pode apenas esperar alcançar um equilíbrio entre os interesses e objetivos conflitantes dos diferentes indivíduos envolvidos na atenção ao paciente. Embora esta seja uma abordagem muito simplista para um campo complexo, acreditamos que a discussão travada propiciará ao leitor uma percepção de como esses princípios éticos evoluíram e um sentimento de sua importância relativa.

9.4 Definições e termos éticos

As definições e termos aqui descritos foram adotados a partir da publicação da British Medical Association *Withholding and*

Withdrawing Life-prolonging Medical Treatment (A não instituição e suspensão de tratamentos médicos que prolongam a vida), cuja leitura recomendamos fortemente.

Nutrição e hidratação orais: "cuidados básicos"

Oferecer água e alimentos pela boca, seja isso feito apenas ao umedecer a boca do paciente para aumentar seu bem-estar ou por meio de xícara, colher ou qualquer outro método é considerado parte dos cuidados básicos. Cuidados básicos compreendem os procedimentos considerados essenciais para manter um nível digno de conforto para o paciente. É obrigação dos profissionais de saúde garantir esses cuidados básicos a todos os pacientes, a menos que haja resistência ativa por parte deles. Água e alimentos, portanto, devem ser sempre oferecidos, a menos que os processos de alimentação produzam um desconforto inaceitável no paciente.

Muitos pacientes, como bebês, crianças pequenas e pessoas com incapacidades, podem precisar de auxílio para se alimentarem, embora preservem a capacidade de engolir se o alimento for colocado em suas bocas; esse procedimento integraria os cuidados básicos. Entretanto, algumas evidências sugerem que quando o paciente está próximo da morte, dificilmente aceita a nutrição e a hidratação e fornecê-los pode exacerbar o desconforto e sofrimento. As boas práticas devem incluir umedecer a boca, conforme necessário, para manter o paciente confortável.

Nutrição e hidratação artificiais

O termo nutrição artificial deve ser especificamente aplicado àquelas técnicas de administração de nutrição utilizadas para contornar alguma enfermidade no mecanismo de deglutição. Todas as técnicas parenterais e a maioria das enterais (salvo, talvez, as alimentações sorvidas utilizando suplementos orais) são formas de administrar nutrição artificial. Na América e na maioria dos países europeus, atualmente se considera que a nutrição artificial é um tratamento médico, em oposição a uma simples medida de cuidados básicos. Portanto, estaria sujeita às mesmas restrições éticas em sua instituição ou suspensão que qualquer outra terapia que prolongue a vida.

Deve ser considerada parte da atenção básica, enquanto outros diferenciam a introdução de um tubo de alimentação, classificado como tratamento, da administração enteral de líquidos e nutrientes, que consideram um cuidado básico. Se essas visões fossem consensualmente aceitas, as decisões de não introduzir um tubo de alimentação ou não reintroduzi-lo se ele se deslocasse constituiriam decisões médicas legítimas, enquanto a decisão de interromper o fornecimento de nutrição enteral já posicionado não preencheria esse critério. Essa distinção não é consensualmente aceita.

Competência

A avaliação da competência é crucial, e o fato de não fazê-lo contraria o direito de autonomia do paciente. Não existem regras rígidas e definidas para avaliar a competência. No Reino Unido, foram formuladas diretrizes indicativas da competência de um paciente para consentir ou recusar tratamento, resumidas no Boxe 9.2. Para constatar firmemente a competência, cada uma dessas capacidades precisa estar presente durante um período mantido.

Ao contrário da avaliação da competência, também é importante considerar que é cada vez maior o número de quadros nos quais o consenso da opinião médica caminha no sentido de considerar como legalmente justificada a possibilidade de não instituir tratamento. As situações de não-tratamento em pacientes incompetentes estão resumidas no Boxe 9.3.

"Provas terapêuticas por tempo limitado"

Relatos de diagnósticos incorretos produzem um grau considerável de ansiedade, na crença de que se o paciente tivesse recebido tratamento, poderia apresentar uma recuperação considerada aceitável para o indivíduo. Uma das dificuldades dos profissionais de saúde é o fato de costumar ser impossível predizer com certeza como qualquer pessoa responderá a um tratamento específico ou, nas fases finais de uma enfermidade, quanto tempo levará o processo de morte. Os médicos têm a obrigação ética de manterem suas habilidades atualizadas e em dia com os novos avanços na

Boxe 9.2 Diretrizes para competência

O paciente é considerado competente caso consiga:

- Compreender uma explicação simples sobre seu quadro, prognóstico e propósito do tratamento ou do não-tratamento
- Discutir de forma consistente objetivos específicos ligados a suas crenças pessoais
- Optar por agir de acordo com esse raciocínio
- Comunicar a essência de sua escolha e os motivos de adotá-la
- Compreender as conseqüências práticas da escolha

Boxe 9.3 Condições de não-tratamento de pacientes incompetentes

- Iminência ou proximidade irreversível do óbito
- Extensa lesão neurológica, provocando destruição permanente tanto da autoconsciência quanto da ação intencional
- Baixa autoconsciência, acompanhada de incapacidade motora tão grave que impossibilite atuações intencionais e independentes e persistentes
- Destruição, tanto da memória de curto prazo quanto da memória de longo prazo, a tal ponto que a pessoa já não é a mesma (desaparecimento da antiga personalidade sem que haja substituição por outra)
- Grave limitação da compreensão do paciente sobre tratamentos angustiantes e marginalmente efetivos para salvar a vida que provoquem uma vida comprovadamente desagradável

especialidade para poder basear suas decisões em uma avaliação razoável dos fatos disponíveis. Entretanto, sempre restarão algumas zonas de incerteza e os julgamentos empíricos necessariamente baseiam-se mais em probabilidades do que em certeza.

Sempre que o médico assistente tiver dúvidas sobre a decisão proposta, deve buscar uma consulta ampliada que inclua uma segunda opinião. Em medicina de emergência, alguns procedimentos podem ser instituídos de forma aparentemente injustificada, antes de se dispor de maiores informações. Sempre que houver dúvidas genuínas sobre a possibilidade de um tratamento específico beneficiar o paciente, o tratamento deve ser oferecido, podendo, porém, ser suspenso se, em revisões subseqüentes, se constatar que é inapropriado ou não traz benefícios ao paciente. Esta incerteza sobre os desfechos da doença freqüentemente cria reticências na introdução de terapias, para evitar os dilemas de ter que interrompê-las. Nesses casos, vale a pena considerar o uso de provas terapêuticas por tempo limitado. Com essa abordagem, os objetivos específicos são combinados, com freqüência entre os parentes e a equipe, e os progressos são cuidadosamente monitorados durante períodos específicos de tempo.

Vários estudos demonstraram que é possível evitar problemas éticos quando estes são discutidos, desde o início, com o paciente (se possível), a família e a equipe de assistência à saúde.

As provas terapêuticas por tempo limitado reconhecem que os efeitos benéficos do tratamento muitas vezes não são previsíveis, tornando inadequada uma conduta de não experimentá-lo. Assim, o tratamento é instituído para verificar seus benefícios potenciais, embora possa ser interrompido posteriormente, quando estiverem disponíveis maiores informações. As provas terapêuticas por tempo limitado também permitem a realização de consultas mais amplas para problemas complexos, o que pode diminuir a incerteza do tratamento médico. Se houver dúvidas genuínas em relação a possíveis benefícios, o tratamento deve ser administrado, porém pode ser retirado se, em revisões posteriores, se constatar que ele era inadequado ou não foi benéfico. Desfechos esperados são, por exemplo, sinais objetivos de recuperação ou deterioração na falência de múltiplos órgãos ou das condições neurológicas, sendo razoável avaliá-los semanalmente. O ideal é que os médicos determinem os objetivos da terapia ou da resposta esperada da doença após uma discussão com colegas e parentes. No caso do suporte nutricional, é sensato envolver a equipe de nutrição.

Diretrizes avançadas/procuradores

As diretrizes avançadas permitem que os pacientes expressem, de antemão, suas preferências individuais com relação ao tratamento clínico, a serem seguidas caso posteriormente surja uma situação de incompetência. As diretrizes avançadas podem expressar recusa a qualquer terapia ou procedimento que exija o consentimento de um paciente competente. A British Medical Association publicou um código de práticas sobre as diretrizes avançadas. É preciso destacar que as diretrizes avançadas não são um estatuto obrigatório na legislação inglesa, embora alguns casos tenham estabelecido um precedente legal. Nos Estados Unidos, a Califórnia foi o primeiro estado a sancionar uma lei (A Lei da Morte Natural — Natural Death Act), em 1976, e muitos outros estados desde então acompanharam essa medida. Existe, atualmente, aceitação geral de que a nutrição artificial pode ser considerada um dos tratamentos a serem incluídos na recusa avançada de tratamento. Entretanto, podem surgir dilemas clínicos se o paciente definir, nas diretrizes avançadas, a recusa antecipada a cuidados básicos que incluam aporte de nutrição oral e hidratação. É possível argumentar que os profissionais de saúde nunca podem ser obrigados a negar um cuidado básico ao paciente. Assim, a importância de distinguir um cuidado básico de um suporte nutricional artificial é evidente.

Na maioria dos países ocidentais, recusas antecipadas declaradas têm o mesmo peso legal que recusas simultâneas ao tratamento e podem ser adotadas medidas legais contra um médico que institua tratamento em vigência de recusas válidas. As diretrizes avançadas costumam ser documentos formais escritos, porém não é obrigatório que a recusa esteja escrita para ser válida. Recusas claramente registradas em discussões prévias com um profissional de saúde e anotadas no prontuário do paciente podem constituir uma diretriz avançada válida. No Reino Unido, parentes, amigos ou outras partes interessadas não têm autoridade de se sobrepor a uma diretriz avançada. Nesse sentido, é interessante observar que, recentemente, o governo do Reino Unido anunciou sua intenção de promulgar legislação que permita a adultos designarem amigos ou parentes para tomar decisões sobre cuidados de saúde em seu lugar, caso se tornem posteriormente incapacitados para decidir sozinhos. Segundo esse projeto, qualquer adulto competente poderá delegar a um procurador escolhido poder de procuração permanente para consentir ou recusar tratamento. Entretanto, essa delegação geral para tomar decisões sobre cuidados de saúde não permite ao procurador autorizar a suspensão de nutrição artificial, a menos que essa orientação tenha sido explicitamente declarada. A designação legal de procuradores já ocorre em alguns estados norte-americanos e países europeus.

Futilidade e o conceito de benefício efetivo para o paciente

Existem muitos aspectos e várias definições para futilidade médica. Ao considerar o princípio da futilidade, é importante diferenciar efeito de benefício. Nos pacientes em estado vegetativo persistente, a terapia nutricional sustenta o funcionamento dos órgãos e conserva o paciente vivo. Entretanto, é pouco provável que restaure a consciência do paciente e sua vida cognitiva. Portanto, nessas circunstâncias a terapia nutricional é compro-

vadamente fútil. Este é, com freqüência, o ponto de vista aceito pelos Tribunais de Justiça do Reino Unido e da Europa. A British Medical Association define benefício para os pacientes como o tratamento que confere um ganho ou vantagem efetivo, o que não necessariamente equivale a simplesmente alcançar determinados objetivos fisiológicos. Os mesmos princípios podem ser aplicáveis ao paciente perioperatório com falência de múltiplos órgãos que está sendo mantido em hemodiálise e ventilação artificial de longo prazo. Não é demais enfatizar, com relação à avaliação de futilidade na prática clínica, que os tribunais do Reino Unido já deixaram claro, em várias ocasiões, que os médicos não são obrigados a administrar tratamentos que contrariem seu julgamento clínico.

9.5 Alguns dilemas éticos freqüentes

Não iniciar ou suspender suporte nutricional: estado vegetativo persistente

Casos emblemáticos sobre "o direito de morrer", todos com diagnóstico de estado vegetativo persistente, têm gerado muito debate ético e estabelecido precedentes legais importantes, tanto nesse país quanto em outros locais. No Reino Unido, o caso Bland foi o primeiro desses julgamentos. Tony Bland tinha 21 anos e sofreu uma lesão cerebral anóxica durante o desabamento de um estádio de futebol. Posteriormente, ficou confirmado que ele encontrava-se em estado vegetativo persistente e ele foi mantido com nutrição e hidratação por via enteral. Após alguns meses nessa situação, os médicos assistentes foram aos tribunais para indagar sobre a legalidade de suspender o suporte nutricional. Foram informados de que, do ponto de vista legal, isso constituiria um assassinato. O caso terminou sendo levado à House of Lords, a corte legal mais alta no Reino Unido. Esta autorizou a suspensão da alimentação enteral. Tony Bland morreu 11 dias depois.

Esse caso esclareceu a legislação relacionada à suspensão e não-instalação de tratamentos que prolonguem a vida e destacou diversos pontos jurídicos importantes:

- decisões médicas tomadas no lugar de um paciente mentalmente incapaz devem basear-se nos melhores interesses do paciente;
- se a decisão de não administrar ou de suspender um tratamento estiver de acordo com os melhores interesses do paciente, ela passa a ser legal;
- não existe diferença legal entre não administrar e suspender um tratamento;
- a nutrição e a hidratação artificiais constituem tratamentos médicos e podem ser suspensos se isso coincidir com os melhores interesses do paciente.

A situação nos Estados Unidos e no Reino Unido atualmente é semelhante à que já existe em muitos países europeus, onde não há restrições éticas ou legais à suspensão da alimentação no paciente em estado vegetativo persistente bem definido desde que essa medida comprovadamente esteja de acordo com os desejos do paciente e que não existam dúvidas quanto ao diagnóstico de estado vegetativo persistente. Esses pacientes não puderam expor seu ponto de vista e, portanto, o peso das evidências em todos esses processos gravitou em torno da discussão entre parentes, procuradores ou representantes legais. Em todas essas ocasiões, os tribunais têm adotado a premissa de que o peso das evidências precisa demonstrar com clareza que a decisão de suspender a alimentação estaria de acordo com os desejos do paciente se ele conseguisse expressá-los. Em outras palavras, o princípio da autonomia do paciente, identificado com o direito de autodeterminação, precede qualquer debate ético, aplicando-se à administração ou suspensão de qualquer terapia médica.

Um relatório recente da British Medical Association sobre a questão de não administrar ou suspender tratamento médico fornece uma visão geral abrangente de todas as questões envolvidas e da perspectiva jurídica atual. Enfatiza que os tratamentos precisam redundar em benefícios finais para o paciente (e não apenas na obtenção de objetivos fisiológicos) e que as decisões devem ser tomadas com base no que é correto para cada paciente individualmente. A consideração mais importante é se qualquer medida proposta possibilitaria ao paciente recuperar um estilo de vida que consideraria aceitável. Legalmente, os médicos são obrigados a respeitar o direito do paciente a recusar o tratamento.

Pelo menos no Reino Unido, depara-se hoje com o paradoxo de haver na prática clínica precedente legal claro para a suspensão da nutrição artificial em pacientes em estado vegetativo persistente confirmado, porém não no caso de muitos outros pacientes com enfermidade neurológica grave, mas com quadros que não possam ser considerados como estado vegetativo. Nos casos em estado vegetativo persistente, é preciso buscar uma declaração judicial que autorize a suspensão da alimentação. Porém, em pacientes cuja morte é iminente e naqueles em que for considerado que a medida atende aos melhores interesses do paciente, atualmente já não é exigida revisão judicial. É evidente que, no caso desses pacientes, são necessárias salvaguardas adicionais, inclusive o recurso a uma segunda opinião como rotina e a definição de sistemas de registro e monitoramento de decisões e seu progresso.

9.6 É possível sustentá-lo? O princípio da justiça

Os recursos para assistência à saúde não são infinitos. À medida que a tecnologia médica vai ficando mais sofisticada e, conseqüentemente, mais cara, é preciso tomar decisões cada vez mais difíceis e, às vezes, controversas sobre prioridades. Esta observação tem uma relevância particular no caso do suporte nutricional adjuvante. Um relatório sobre ética médica elaborado para o governo do Reino Unido em 1994 afirmava que as equipes de saúde não devem ser colocadas em situações que exijam decisões sobre recursos no decorrer da sua prática clínica cotidiana.

A preocupação exclusiva dos profissionais precisa ser o bem-estar do paciente individual. As decisões sobre tratamentos devem ser tomadas com base na disponibilidade dos tratamentos que a sociedade optou por financiar, de forma igual, para todos os que possam beneficiar-se deles.

Com a relação ao suporte nutricional, vale a pena lembrar que diretrizes recentes sobre suporte nutricional parenteral e enteral, publicadas pela American Society of Parenteral and Enteral Nutrition em 1995, afirmavam que "prestadores de serviços de saúde não devem tomar decisões unilaterais em relação a fornecer, não fornecer ou suspender suporte nutricional com base em restrição de custos ou no racionamento de recursos escassos para o benefício da sociedade, a menos que assim seja exigido por lei. Não existem leis desse tipo até o momento."

A necessidade de os médicos considerarem a disponibilidade de recursos a partir de uma visão mais ampla é um requisito ético. Os médicos estão em uma posição singular para influenciar a realidade econômica. Apoiar gastos irrestritos na prescrição de drogas ou no uso de tecnologias modernas já não se justifica. Os clínicos podem participar da contenção de custos de forma ética, para que o sistema de cuidados de saúde como um todo se torne moralmente justo. Isso pressupõe que o médico avalie criticamente o tratamento e é uma boa propaganda para a medicina baseada em evidências. A pesquisa coletiva e a reflexão sobre o uso ideal dos recursos é moral, médica e economicamente preferível ao corte de custos individualmente. A questão moral já não é se devemos ou não participar da contenção de custos, mas como fazê-lo de uma forma moralmente justificada. Embora as restrições econômicas possam forçar os médicos a ponderar com mais cuidado o custo de cada benefício, não implicam que o médico avalie o valor de um paciente individual ou pese os benefícios que essa pessoa traz à sociedade. O médico pode continuar a ser o melhor advogado do paciente, embora não esteja obrigado a oferecer benefícios sem limites.

A aplicação do princípio ético da justiça, da forma como se aplica o tratamento da desnutrição ou ao fornecimento de suporte nutricional, pressupõe que o médico avalie cuidadosamente o tratamento em cada um de seus pacientes individualmente. Os médicos podem controlar os custos ou optar pela forma mais econômica de administrar cuidados ideais. Por que utilizar a nutrição parenteral se a nutrição enteral tem o mesmo efeito? Por que optar pela gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) quando a nutrição enteral de curto prazo ou uma alimentação sorvida seriam suficientes? Os médicos devem conhecer as evidências produzidas por estudos que abordam especificamente os benefícios e os custos. Um dos exemplos óbvios no campo da nutrição é o uso de equipes de nutrição. Existem muitas evidências de que a criação de uma equipe de nutrição proporciona economias substanciais de custos no suporte nutricional. Apesar disso, apenas 30% dos hospitais do Reino Unido tinham equipes de nutrição estabelecidas em 1995.

9.7 Alimentação forçada

Tanto a lei quanto a ética já deixaram bem definido que adultos competentes têm direito a recusar qualquer tratamento médico, mesmo que a recusa resulte em óbito. Isso inclui a nutrição e a hidratação artificiais. Existem diretrizes para avaliar a competência em pacientes adultos (ver anteriormente). No Reino Unido, na maior parte da Europa e nos Estados Unidos, já não se aceita o princípio do "consentimento retroativo", segundo o qual o paciente poderia passar a consentir o tratamento após receber uma terapia inicialmente recusada. Entretanto, em Israel, a lei dos direitos do paciente permite que pacientes competentes sejam tratados contra sua própria vontade, com base no fato de haver razão para acreditar que mudariam de idéia após o tratamento. Isso tem respaldado, por exemplo, a alimentação forçada à revelia de prisioneiros em greve de fome. Algumas autoridades consideram que este seja um exemplo de grave atentado à autonomia individual do paciente. A alimentação forçada de pessoas em greve de fome ou de qualquer outro indivíduo competente constituiria, na maioria dos países, uma agressão.

Há um dilema ético no manejo de pacientes confusos, semiconscientes ou dementes que removam ou desloquem os tubos ou acessos de alimentação. O uso de contenções pode ser considerado uma violação da liberdade do paciente e, como conseqüência, de sua autonomia. Os profissionais de saúde precisam recorrer a seu próprio julgamento, de forma compassiva e com bom senso, para lidar com essas situações.

O Mental Health Act (Lei da Saúde Mental) no Reino Unido permite a detenção hospitalar compulsória de pacientes com transtornos mentais reconhecidos, inclusive transtornos alimentares como a anorexia nervosa. Sob determinadas circunstâncias, a lei permite o uso de suporte nutricional artificial nesses pacientes contra sua vontade, com base no fato de que a alimentação é parte integrante do tratamento. Esse argumento pode também aplicar-se a outros pacientes considerados incompetentes.

9.8 Conflito entre parentes, amigos ou procuradores e cuidadores

As opiniões de pessoas próximas a um paciente adulto não têm peso legal, embora pessoas vestidas de responsabilidade parenteral possuam autoridade legal para tomar a maior parte das decisões pelas crianças. Obviamente, as opiniões de parentes e outras pessoas próximas a um paciente podem ajudar a determinar quais seriam os melhores interesses do paciente se ele fosse considerado incompetente. Alguns estudos demonstraram, entretanto, que as percepções do parente sobre as prováveis opiniões do paciente costumam diferir substancialmente dos desejos do próprio paciente.

Vale destacar que os clínicos não são obrigados a disponibilizar intervenções inúteis e que esse tipo de intervenção não precisa ser discutida com os pacientes. Se um parente solicitar

nutrição artificial em detrimento de uma orientação médica, portanto, os clínicos não estão legalmente obrigados a ceder a essas solicitações. Casos desse tipo já foram levados aos tribunais na América. Claramente, o profissional de saúde precisa atuar de forma a preservar o que considera serem os melhores interesses do paciente e, sempre que possível, as decisões devem ser baseadas em evidências.

Vários autores já fizeram referência ao conflito potencial entre parentes e cuidadores. A maioria atualmente concorda que os médicos não precisam temer represálias na arena legal caso a não-instituição de um tratamento se baseie em julgamento clínico visando os melhores interesses do paciente. A Canadian Law Report examinou três opções para assegurar o consentimento e a proteção dos pacientes. Elas incluíram um modelo judicial, um modelo de consentimento da família ou do guardião e o modelo médico. A Law Commission foi composta por renomados advogados canadenses e recomendou a última opção, atribuindo a responsabilidade básica da prescrição ao médico. Entretanto, enfatizou que as decisões médicas devem ser tomadas após consulta às pessoas próximas do paciente. Essa visão foi replicada no Reino Unido e pela American Medical Association. Aparentemente, portanto, existe um consenso de que os médicos continuem a ser os árbitros finais das decisões de tratamento. Paradoxalmente, é preciso reconhecer o vultoso aumento nos processos médicos no mundo inteiro, um possível reflexo de ascensão de uma opinião pública que contesta a legitimidade de decisões tomadas isoladamente por médicos. Existe uma indubitável pressão sobre o "establishment" médico no sentido de envolver os pacientes, seus cuidadores ou grupos de interesses de pacientes nas decisões terapêuticas difíceis ou controversas.

Também podem surgir conflitos derivados de princípios religiosos ou culturais arraigados. Quando um princípio religioso entra em conflito com a opinião médica, os veredictos legais costumam reforçar que convicções pessoais não podem sobrepor-se a políticas públicas. Portanto, um médico não pode ser forçado a tratar contra os imperativos de sua consciência profissional, principalmente se estiver agindo em concordância com uma visão amplamente aceita pela profissão.

9.9 Aplicação de princípios éticos ao suporte nutricional artificial: cenários clínicos

AVC

Acidentes vasculares cerebrais são comuns. Muitos deles têm impacto pequeno e efeitos transitórios. Entretanto, em algumas pessoas, os efeitos são devastadores. Até um terço dos pacientes pode apresentar disfagia, com inevitáveis problemas no aporte oral de alimentos. Existem evidências de que as condições nutricionais nesses pacientes deterioram durante a internação e que essa determinação, juntamente com a disfagia, está associada a desfechos mais desfavoráveis. Portanto, temos aparentemente um forte argumento a favor da alimentação artificial nesses pacientes e, na prática, vários clínicos recomendam a instituição precoce de alimentação, embora as evidências nesse sentido sejam restritas. Diversos estudos descreveram experiências com alimentação, em geral por tubos nasogástricos ou gastrostomias percutâneas. Uma recente revisão sobre o tópico concluiu que não havia evidências sugestivas de que a alimentação por tubo melhore desfechos como pneumonia por aspiração, sobrevida, risco de escaras de pressão, infecções ou função. Portanto, as evidências sobre o momento ideal para instituir a terapia nutricional são conflitantes. Alguns estudos relataram uma elevada mortalidade logo após a introdução de gastrostomia endoscópica percutânea. A maior parte dos óbitos ocorreu como decorrência do AVC ou de outras doenças concomitantes.

Diante desse quadro de incerteza sobre os benefícios do suporte nutricional em pacientes com AVC, como o profissional de saúde deve abordar o problema da deterioração das condições nutricionais nesses pacientes? Vários fatores são importantes: em primeiro lugar, é preciso reconhecer que os maus resultados registrados até o momento na literatura podem muito bem refletir a alimentação inadequada de pacientes com prognósticos de base já ruins. Em segundo lugar, é fundamental realizar uma avaliação cuidadosa dos pacientes nos primeiros dias após a internação. Vários estudos indicam que as condições do paciente ao ser admitido são o melhor indicador do prognóstico. Os fatores determinantes mais significativos são disfagia, medidas antropométricas e albumina. A mortalidade no paciente com AVC ultrapassa os 50% em um mês e os prognósticos são piores naqueles que apresentam deterioração das condições nutricionais. A disfagia acomete até 40% dos pacientes por ocasião da admissão e diminui para cerca de 16% no prazo de uma semana. Existe, portanto, um forte argumento no sentido de adiar a instalação da alimentação até uma semana após a admissão. Essa política não apenas evita a persistência da desnutrição nos pacientes com expectativa de desfecho satisfatório, como também viabiliza a realização de uma avaliação completa do paciente, inclusive discussões com a equipe médica, o fonoterapeuta, os nutricionistas e os parentes.

Mais importante ainda é o fato de que o adiamento da alimentação por uma semana às vezes permite a recuperação da afasia ou disartria e que, com isso, as opiniões do paciente podem ser atentamente consideradas. Sempre que existirem dúvidas razoáveis sobre os desfechos, deve-se pensar na possibilidade de uma prova terapêutica por tempo limitado. A maior parte dos especialistas concorda que a alimentação desses pacientes, em um primeiro momento, deve ser feita por um tubo nasogástrico de calibre fino. Esses tubos associam-se a uma morbidade mínima e é fácil suspender a alimentação quando a capacidade de engolir retorna. Vários estudos publicados defendem o uso de uma gastrostomia percutânea quando há necessidade de alimentação a longo prazo, em função de disfagia persistente ou de aporte nutricional inadequado. A maioria dos autores recomenda que métodos invasivos

de alimentação só sejam cogitados entre 2 a 4 semanas após o episódio inicial de AVC.

Ao considerar os princípios da beneficência e não-maleficência nesses pacientes, não há dúvidas de que aportes nutricionais inadequados são nocivos e que é razoável antecipar algum benefício com algum tipo de suporte nutricional. O dever do médico é recorrer às técnicas de alimentação mais efetivas e que imponham menos ônus ao paciente. O conceito de justiça pressupõe que o médico assistente formule algum tipo de julgamento sobre o desfecho. A alocação dos recursos justifica-se quando há expectativa de recuperação, principalmente se houver possibilidade de uma boa qualidade de vida. O problema para o especialista em ética coloca-se nos casos em que há dúvidas sobre a recuperação, levantando a questão da futilidade médica. Na prática, muitas vezes é impossível saber de antemão que tipo de progresso o paciente apresentará ou não. Nessas circunstâncias, é fortemente recomendado instituir provas terapêuticas de tempo limitado. A implementação dessas provas terapêuticas facilita a decisão, ao enfatizar que situações clínicas evoluem. Assim, ainda que o suporte nutricional possa estar justificado logo no início da evolução da doença, após algumas semanas sem progresso tangível ou com efetiva deterioração do quadro, existe justificativa ética para que o profissional de saúde suspenda o tratamento com base na futilidade médica.

O reconhecimento do princípio da autonomia em qualquer paciente inconsciente pressupõe que o profissional de saúde analise o que o paciente poderia querer se pudesse expressar sua opinião. Não se devem medir esforços para assegurar o direito à autodeterminação dos pacientes. Em alguns casos, os pacientes podem ter expresso seus desejos em uma diretriz avançada, que precisa ser acertada.

Demência

Uma das conseqüências do envelhecimento da população tem sido uma drástica elevação da incidência de doença de Alzheimer. Estima-se que, atualmente, existam quatro milhões de casos nos Estados Unidos. Pacientes com demência avançada costumam ter dificuldades de deglutição e perder o interesse em se alimentarem. Nesses casos, muitas vezes toma-se a decisão de introduzir um tubo alimentar. Alguns fatores precisam ser considerados antes de se adotar a alimentação artificial nesses pacientes. Primeiramente, é preciso reconhecer que os tubos de alimentação muitas vezes não fornecem uma nutrição adequada em função de problemas como diarréia, obstrução do tubo e a tendência de pacientes com demência a arrancarem os tubos. Em segundo lugar, às vezes os tubos são usados para interromper um ciclo alimentar que predispõe à aspiração e, conseqüentemente, à pneumonia. Existem hoje razoáveis evidências de que os tubos de alimentação não impedem a aspiração. Alguns especialistas recomendam gastrostomias ou jejunostomias, porém as evidências de que estas reduzam a aspiração são tênues e, sem dúvida, as próprias gastrostomias e jejunostomias estão associadas a considerável morbidade. Em terceiro lugar, quase não há evidências de que a alimentação enteral prolongue a vida. Um dos motivos (importante na avaliação de pacientes com demência) é que dificuldade de alimentação é um indicador de demência grave. Sua presença provavelmente indica que os pacientes ingressaram na fase terminal de suas doenças. Por fim, pacientes com demência não têm capacidade cognitiva para compreender o objetivo de tubos de alimentação, sejam eles nasogástricos ou transabdominais. Com isso, precisam ser contidos para serem impedidos de arrancar os tubos.

O ponto de vista eloqüentemente defendido por Gillick (2000) e por um número cada vez maior de pessoas sustenta que as técnicas de alimentação artificial não devem ser utilizadas quando os pacientes se encontram em estágio avançado de demência. Reconhecidamente, sempre haverá exceções e incertezas, como no caso de pacientes com doenças vasculares, nos quais podem ocorrer melhoras da função cognitiva. Isso enfatiza a importância de uma cuidadosa avaliação neurológica para confirmar os diagnósticos. Vale a pena notar que levar em consideração a autonomia do paciente apóia essas perspectivas. Em um estudo prospectivo, entre 421 moradores de asilos com competência preservada e aleatoriamente selecionados, apenas um terço era favorável à alimentação enteral se, por causa de uma função cerebral permanente, não tivesse condições de comer. Além disso, 25% dos que inicialmente responderam de forma favorável à alimentação mudaram de idéia ao serem informados de que talvez pudesse ser necessário contenção física. É interessante especular que um número ainda maior de pacientes se oporia à alimentação caso fosse plenamente informado dos dados de desfecho de alimentação em pacientes com demência.

Obviamente, haverá muitas ocasiões em que parentes e amigos exercerão pressão considerável sobre a equipe médica no sentido de instituir a alimentação, acreditando que não fazê-lo equivaleria a deixar seus entes queridos morrerem de inanição. Essas compreensíveis ansiedades precisam ser amplamente discutidas. É preciso enfatizar que o equilíbrio entre benefícios e ônus dificilmente apóia a alimentação desses pacientes e existem evidências sugestivas de que eles não sintam fome ou sede. Nas situações em que persistam o conflito e a incerteza, pode valer a pena recorrer a provas terapêuticas por tempo limitado, com uma morbidade mínima.

Doenças consuntivas: câncer, AIDS e a doença terminal

Esses quadros caracterizam-se pela perda involuntária de peso corporal e tecido magro em situações de enfermidade crônica. Existe uma relação direta entre mortalidade e perda de peso corporal ou massa corporal magra. Além disso, a desnutrição

induzida por inanição tem diversos efeitos deletérios sobre as funções fisiológicas e cognitivas, que prejudicam as atividades diárias e a qualidade de vida. A associação entre síndrome consuntiva e óbito gerou a hipótese de que a prevenção ou regressão da síndrome consuntiva pudesse retardar ou evitar o óbito e associar-se a uma melhor qualidade de vida. Lamentavelmente, quase não há evidências para sustentar essa visão.

Esses pacientes com freqüência ficam caquéticos e sua aparência é angustiante para os que as cercam. É compreensível que alguns endossem a visão de que existe justificativa para a correção da desnutrição, pois seria razoável imaginar que a correção de uma desnutrição ou uma desidratação evidentes melhorasse a qualidade de vida. É difícil fundamentar esses pressupostos, que são básicos no debate ético sobre não administrar ou suspender a nutrição artificial a pacientes com doença terminal. Em essência, a questão crucial é se a supressão da alimentação provoca ou causa uma morte cruel e dolorosa. Quase não há discussões na literatura sobre essa questão, mas as documentações existentes sugerem que o óbito acompanhado de inanição e desidratação seja, na verdade, indolor e humanitário. Estudos realizados pelo movimento de cuidados paliativos, por exemplo, demonstraram que pacientes com doença terminal evidenciam apenas fome transitória e que a sede é facilmente mitigada pelos cuidados bucais.

A carência de evidências sobre os benefícios do suporte nutricional nesses pacientes e o fato de que qualquer intervenção nutricional pode, por si só, associar-se a efeitos nocivos não significa que nunca haja indicação para suporte nutricional. Cuidados básicos, na forma de oferta de nutrição oral, jamais devem ser suspensos e há muitos casos em que os profissionais de saúde julgam que o paciente ainda não atingiu a fase terminal da doença e o suporte nutricional pode estar indicado para atingir objetivos específicos de curto prazo. Essa ponderação simplesmente enfatiza a necessidade de avaliar os pacientes caso a caso. As decisões sobre terapia nutricional devem ser discutidas com o paciente e os parentes no contexto das evidências disponíveis. A responsabilidade do profissional de saúde é evitar intervenções sabidamente fúteis.

Fica a critério do médico decidir se a incapacidade do paciente para se alimentar é irreversível ou uma decorrência de doença incontornável. Se for este o caso, o suporte nutricional, na melhor das hipóteses, adiará o processo de óbito e, na pior, provocará desconforto ou morbidade, sem benefícios para a qualidade ou quantidade de vida. A alimentação mal indicada tem implicações sobre recursos despendidos porém, mais importante ainda, é injusta com o paciente individual, que deriva expectativas pouco realistas do tratamento.

Desnutrição em pacientes hospitalizados

Muitos pacientes hospitalizados apresentam desnutrição, inclusive pacientes pré-operatórios, pacientes pós-operatórios, pacientes oncológicos e pacientes com doenças crônicas. Em todos esses grupos, a inanição e a subseqüente desnutrição podem ser um fator complicador da evolução da doença no paciente. Ao considerar os princípios da beneficência e não-maleficência, somos prontamente confrontados com o dilema de não existir consenso sobre os benefícios da terapia de suporte nutricional para os diversos grupos de pacientes. É provável que isso reflita o uso de medidas de desfechos inadequadas pelos vários estudos. A terapia nutricional, a exemplo dos suportes ventilatório ou renal, é um tratamento inespecífico e a avaliação dos benefícios deve basear-se, fundamentalmente, na correção ou não de anormalidade nutricional. Em outras palavras, é importante avaliar eventuais benefícios em oposição aos ônus da terapia nutricional, para distinguir entre os benefícios do tratamento de qualquer doença de base e os benefícios de mitigar os efeitos da inanição.

Não há dúvida de que a inanição é nociva; em adultos normais, o óbito decorrente da desnutrição protéico-energética ocorre no prazo de 60 a 70 dias de inanição total. Em adultos previamente saudáveis, os déficits metabólicos funcionais já são observados após cerca de 10 a 15 dias de semi-inanição e, naqueles já comprometidos por doenças, em prazos mais curtos. As conseqüências da inanição são bem conhecidas e, além da perda de peso, incluem alterações da resposta imunológica, modificações na função dos órgãos, mal-estar, letargia e mudanças na função cognitiva. Diante desse conjunto de informações sobre causas e conseqüências da desnutrição, é relativamente simples formular recomendações para seu tratamento. A American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, por exemplo, publicou recentemente diretrizes para o uso de suporte nutricional parenteral e enteral, que recomendam considerar 7 dias de intensa restrição de aporte de nutrientes como um limite absoluto empírico definido pela maioria dos pesquisadores para pacientes hospitalizados (Allison, 1992). A maioria dos especialistas acrescentaria também às indicações para suporte nutricional uma perda ponderal de 10 a 15% em relação ao peso antes da doença.

Qual seria, então, a situação ética naqueles pacientes que já tenham ou nos quais já seja esperado um aporte inadequado de 7 dias ou mais? Levando-se em consideração os quatro princípios definidos anteriormente, tem-se o seguinte:

- *Beneficência:* Não há dúvidas de que a privação nutricional é nociva e que a reposição nutricional, por qualquer método, evita essa situação. Conseqüentemente, é razoável supor que a terapia de suporte nutricional traga benefícios.
- *Não-maleficência:* Não há dúvidas de que determinadas técnicas de suporte nutricional, como a nutrição parenteral total (NPT), podem causar danos em pacientes inadequados. O baixo percentual de complicações (algumas graves ou fatais) provocado pela alimentação enteral ou gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) precisa ser considerado à luz do quadro clínico de cada paciente. Isto enfatiza a importância de ajustar

o método de suporte nutricional a cada paciente específico, fornecendo os máximos benefícios com um mínimo de morbidade. Os benefícios clínicos esperados da alimentação sempre devem ser maiores do que os riscos e sofrimentos significativos provocados ao paciente.

- *Justiça:* Caso se concorde que alguma forma de suporte nutricional deva ser considerada em todo e qualquer paciente com perda ponderal significativa ou que ultrapasse sete dias de aporte oral inadequado, as implicações em termos de recursos passam a ser evidentemente enormes. Evidências recentes sugerem que em até um quinto de todas as internações hospitalares os pacientes estão desnutridos e que até metade de todos os pacientes hospitalizados apresentam alterações em um ou mais parâmetros relacionados a condições nutricionais. A aplicação do princípio ético da justiça pressupõe que os profissionais de saúde avaliem os benefícios e custos dos tratamentos e que essas decisões estejam baseadas em evidências consistentes. Portanto, o fato de pacientes desnutridos comprovadamente apresentarem permanências hospitalares mais longas e maior incidência de morbidade e óbito do que indivíduos bem nutridos é muito significativo. Os custos hospitalares associados ao tratamento de pacientes desnutridos são significativamente superiores aos custos do paciente bem nutrido sem complicações. Ensaios clínicos já demonstraram que a intervenção nutricional melhora o desfecho clínico, favorece a cicatrização de feridas, facilita o retorno da funcionalidade fisiológica normal e reduz a permanência hospitalar. Nunca é demais reiterar que não existem precedentes, legais ou éticos, que justifiquem a ausência de recursos como razão para não tratar. A impossibilidade de fornecer suporte nutricional, seja em função de crenças pessoais ou de políticas institucionais, implica que o profissional de saúde deve empreender esforços razoáveis para providenciar a imediata transferência do paciente para um profissional ou estabelecimento que se disponha a implementar o tratamento apropriado. Entretanto, isso não autoriza o profissional de saúde a abdicar de suas responsabilidades de não poupar esforços para fornecer um suporte nutricional custo-efetivo.
- *Autonomia:* Se os pacientes tivessem conhecimento das conseqüências deletérias da inanição a curto prazo, seria razoável concluir que solicitariam medidas ativas para evitar esse dano. Os pacientes compreendem bem os princípios do suporte nutricional, ao contrário das terapias médicas sofisticadas. Oferecer água e alimentos aos doentes tem um papel simbólico e emocional que transcende barreiras culturais, étnicas e socioeconômicas. Os pacientes já perguntam sobre o tratamento antimicrobiano e outros mais divulgados e, com certeza, agiriam da mesma forma com relação à terapia nutricional se houvesse maior conscientização pública dos riscos da desnutrição e uma avaliação das opções de suporte nutricional. Podem existir pacientes que tenham objeções específicas a métodos artificiais de suporte nutricional e, nesses casos, os desejos dos pacientes precisam ser respeitados.

9.10 Diretrizes clínicas nos cuidados éticos

O processo de tomada de decisão que cerca a oferta ou a suspensão da nutrição artificial pode ser difícil. Uma compreensão clara dos objetivos clínicos da terapia, juntamente com uma apreciação dos aspectos éticos envolvidos, facilita a solução dos dilemas. A aplicação dos quatro princípios de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça é uma das abordagens possíveis e recomendadas. A Fig. 9.1 ilustra como esses princípios podem ser utilizados para ajudar o profissional de saúde a decidir implementar ou não a alimentação. O pensamento contemporâneo, tanto ético quanto legal, enfatiza principalmente o direito do paciente à autodeterminação — autonomia — que é aqui refletido.

A primeira pergunta a ser respondida é se o paciente vem se alimentando normalmente ou não. É óbvio que, em caso positivo, deve ser estimulado a manter aportes adequados e, idealmente, esses aportes devem ser monitorados pela equipe de saúde. Se houver alguma dúvida, está indicada uma avaliação formal do aporte nutricional. Nessas situações, não ocorrem dilemas éticos. Se o paciente não estiver sendo alimentando adequadamente, a pergunta seguinte precisa envolver o próprio paciente. O paciente está competente? Em caso positivo, os prós e contras da alimentação precisam ser discutidos com ele, com uma clara exposição dos possíveis desfechos e da morbidade potencial. O paciente tem o direito de recusar o tratamento. Caso o faça, é fundamental respeitar seus desejos. Se houver indicação, devem ser oferecidos todos os cuidados paliativos, juntamente com hidratação ou nutrientes orais, mas nunca à revelia. O paciente deve poder mudar de idéia em qualquer momento desse processo. Os médicos têm a responsabilidade de esclarecer a futilidade do tratamento, quando isso for relevante em uma situação específica.

Caso o paciente seja considerado incompetente, a pergunta seguinte diz respeito a definir se ele elaborou ou não uma diretriz avançada. Observe que esta diretriz não necessariamente é um documento escrito formal, com testemunhas. Registros contemporâneos em um prontuário do paciente, como o de um clínico geral, podem ser suficientes. Caso seja identificada uma diretriz avançada que especificamente diga respeito a tratamentos para prolongar a vida, os desejos do paciente precisam ser resguardados. Não fazê-lo torna o médico assistente suscetível a processo por agressão. Se não houver diretriz avançada válida, o médico precisa decidir se o tratamento é fútil ou não, o que pressupõe uma decisão clara sobre os objetivos do tratamento. O paciente preenche alguma das condições em que não tratar se justifique? O tratamento não se adequaria aos melhores interesses do paciente? Os médicos não são obrigados a instituir tratamentos que considerem inúteis para o paciente.

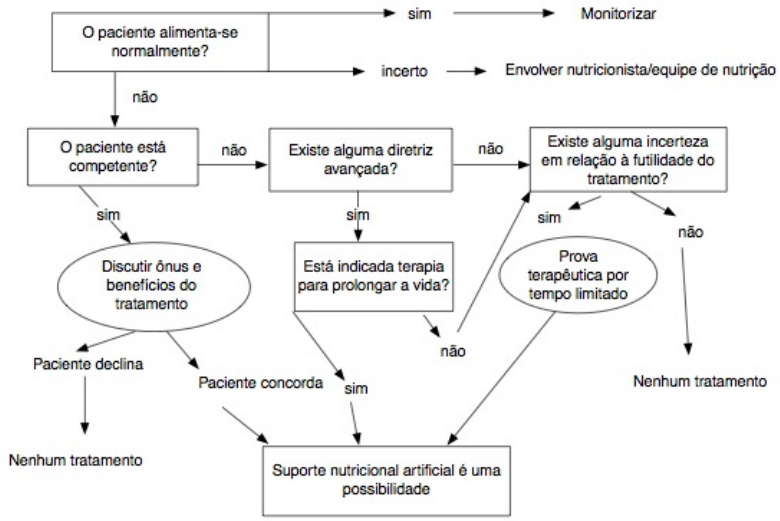


Fig. 9.1 Como os quatro princípios de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça podem ser utilizados para auxiliar o profissional de saúde na decisão de alimentar ou não um paciente. Considere:

- A deglutição é normal? — alimentação sorvida, alimentação nasogástrica, gastrostomia endoscópica percutânea
- O intestino está funcionando? — alimentação sorvida/enteral *versus* parenteral
- Exigências de nutrientes específicos — vitamina B_{12}, tiamina, oligoelementos
- Os desfechos foram decididos?
- Foram registrados em prontuário?
- Foram discutidos com colegas? (equipe de nutrição/parentes, segunda opinião)
- Os procedimentos são realizados no hospital ou na comunidade?

Uma incerteza genuína sobre a futilidade do tratamento pressupõe uma discussão com outros membros da equipe de saúde, possíveis segundas opiniões e o envolvimento dos parentes. Não se deve poupar esforços para tentar estabelecer qual seria a vontade do paciente se pudesse exprimir sua opinião. A principal consideração precisa ser o melhor interesse do paciente. Uma incerteza não resolvida é um bom motivo para instituir uma prova terapêutica por tempo limitado. Os objetivos e a duração temporal dessa prova precisam ser registrados com clareza, sendo também essenciais discussões francas e abertas com parentes e outros cuidadores.

Uma vez tomada a decisão de considerar o suporte nutricional artificial, seja de forma permanente ou como prova terapêutica por tempo limitado, as seguintes questões precisam ser respondidas: A deglutição está normal? O intestino está funcionando? Existem exigências nutricionais específicas? Que desfechos foram acordados? Esses desfechos foram registrados no prontuário? Os parentes e outros membros da família estão envolvidos? A atenção é hospitalar ou no centro comunitário? Dessa forma, resguarda-se a oferta de um suporte nutricional ideal adequado para o paciente individualmente, assegurando-se um mínimo de morbidade.

Ao longo de todo o processo, os pacientes devem ser estimulados a explicitar suas preferências e, se isso não for possível, devem ser buscadas as opiniões dos representantes, parentes, amigos ou procuradores médicos ou legais do paciente. A consideração mais importante são os melhores interesses do paciente. Em algumas ocasiões, poderá haver discordâncias entre os membros da equipe de saúde ou os representantes do paciente sobre quais são os melhores interesses do paciente, que podem refletir conflitos em sistemas religiosos, étnicos ou outros sistemas de valores. Estes precisam ser abertamente discutidos antes de se instituir ou suspender a terapia, principalmente se houver discordâncias. Os profissionais de saúde precisam demonstrar uma transparência honesta em suas discussões com todos os envolvidos. Devem evitar a tentação de arbitrariamente impor seu sistema de valores ou vieses preferidos sobre modalidades de alimentação quando não houver evidências. Não cabe ao profissional de saúde individual tecer recomendações de tratamento ou de sua retirada com base em considerações sobre recursos. Se persistir a dúvida

quanto a validade dos tratamentos, as preferências do paciente totalmente informado ou suas preferências presumidas e definidas com base nas discussões com outros têm precedência sobre os sistemas de saúde ou opiniões de médicos isolados, contanto que sirvam aos melhores interesses do paciente.

9.11 Perspectivas futuras

As implicações de reconhecer o suporte nutricional como terapia médica e de avaliar seu fornecimento com base em princípios éticos estabelecidos têm longo alcance. Em primeiro lugar, parece existir um sólido argumento filosófico indicando que todos os pacientes com aportes inadequados por sete dias ou mais devem, no mínimo, receber orientação sobre cuidados nutricionais. O registro do encaminhamento a um nutricionista pode ser suficiente. Em segundo lugar, não avaliar e registrar as condições nutricionais pode, futuramente, ter conseqüências médico-legais. Em terceiro lugar, é urgente aumentar a conscientização sobre problemas nutricionais e seus tratamentos, tanto entre profissionais médicos quanto os de enfermagem. Por fim, as implicações financeiras dessas recomendações são gigantescas. Embora o aconselhamento dietético, a alimentação sorvida e algumas técnicas de nutrição enteral não sejam, propriamente, terapias caras, as inevitáveis conseqüências de uma maior consciência sobre os problemas nutricionais serão o aumento do uso de técnicas caras de suporte nutricional.

A administração de nutrição artificial, quando indicada, não é por si só suficiente. Deve ser bem realizada e conduzida, respeitando-se padrões e diretrizes nacionalmente aceitos. O fato de não atender a esse requisito ou de não disponibilizar recursos e equipes de especialistas para executar essa tarefa pode ser considerado antiético e, no futuro, tornar médicos e hospitais suscetíveis à ação legal dos tribunais.

A tomada de decisão clínica, inclusive o fornecimento de suporte nutricional, recebe, cada vez mais aporte ético e legal, assim como clínico. Os médicos têm de exercer suas atividades profissionais levando em conta as evidências sobre a eficácia do suporte nutricional e os meios de fornecê-lo, moderadas pela compaixão e consideração pelo paciente e as famílias. Qualquer profissional envolvido na oferta de suporte nutricional deve manter-se atualizado sobre as modificações legais do panorama da ética médica. Novos precedentes legais surgem regularmente e clínicos envolvidos com decisões sobre cuidados terminais devem manter-se em dia com esses desenvolvimentos. Recentemente, a imprensa dedicou ampla cobertura a um paciente com ataxia espinocerebelar, por exemplo. A Court of Appeal (Tribunal de Recursos norte-americano) sentenciou que não oferecer suporte nutricional ao paciente poderia, no futuro, provocar sofrimento "intolerável". Como implicação dessa decisão, no futuro poderia ser necessário que os médicos fornecessem nutrição artificial e outros tratamentos para prolongar a vida de qualquer paciente legalmente incompetente, a menos que essas medidas tenham sido previamente rejeitadas pela assinatura de diretrizes avançadas válidas. Este fato tem importantes implicações e a decisão está sendo contestada pelo General Medical Council (Gillon, 2004). Um outro desenvolvimento recente é a argumentação de que a nutrição hospitalar deva ser considerada um direito humanitário (Kondrup, 2004). Caso isso seja aceito, acarreta implicações clínicas de longa escala.

Para concluir, a aplicação de princípios éticos simples ao uso de suporte nutricional provavelmente terá impactos significativos sobre a prática clínica, principalmente na sociedade ocidental, onde a moralidade de diferentes estratégias terapêuticas está sendo cada vez mais sujeita ao escrutínio do público.

Referências e leituras sugeridas

American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 1SA–52SA.

Allison SP. The uses and abuse of nutritional support. *Clin Nutr* 1992: 11; 319–330.

Arras JD, Steinbock B, eds. *Ethical Issues in Modern Medicine*, 4th edn. California: Mayfield Publishing, 1995.

Beauchamp TL, Childress JF, eds. *Principles of Biomedical Ethics*, 4th edn. Oxford, New York: Oxford University Press, 1994.

British Medical Association. *Withholding and Withdrawing Life-prolonging Medical Treatment*. London: BMA Books, 1999.

Gillick MR. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. *N Engl J Med* 2000; 342: 206–210.

Gillon R. Why the GMC is right to appeal over life prolonging treatment. *BMJ* 2004; 329: 810–811.

Gillon R, Lloyd A. *Principles of Health Care Ethics*. London: John Wiley and Sons, 1993.

Glick SM. Unlimited human autonomy – a cultural bias? *N Engl J Med* 1997; 336: 994–996.

Kondrup J. Proper hospital nutrition as a human right. *Clin Nutr* 2004:135–137.

Leaning J. War crimes and medical science. *BMJ* 1996; 313: 1413–1415.

Lipman T. Enteral nutrition and dying. Ethical issues in the termination of enteral nutrition in adults. In: *Enteral and Tube Feeding*, 3rd edn (J Rombeau, Rolando H Rolandelli, eds). Philadelphia: WB Saunders and Co, 1997.

10

O Trato Gastrointestinal

Miguel A Gassull e Eduard Cabré

Mensagens importantes

- A doença celíaca é um transtorno da mucosa intestinal causado pela hipersensibilidade ao glúten presente em vários cereais, como trigo, cevada, centeio e, possivelmente, aveia. Os sintomas variam desde má-absorção grave até casos oligossintomáticos, freqüentemente com sintomas extradigestivos (anemia, osteopenia), que são particularmente freqüentes em adultos.
- O único tratamento efetivo para a doença celíaca é a exclusão absoluta do glúten da dieta durante toda a vida. Isso é particularmente importante para minimizar o risco de complicações tardias, como linfoma intestinal ou outras neoplasias malignas GI.
- A enteropatia tropical e o espru tropical formam um grupo de transtornos que acometem principalmente o intestino delgado de indivíduos que residem nos trópicos ou que viajam para essas regiões. A base do manejo do espru tropical consiste em correção dos transtornos hidroeletrolíticos e reposição nutricional.
- A desnutrição protéico-energética e outras deficiências de micronutrientes são freqüentes em pacientes com doença intestinal inflamatória (DII) e resultam de uma combinação de ingestão deficiente de nutrientes, aumento das demandas metabólicas, perdas intestinais aumentadas de proteína e má-absorção de nutrientes.
- Quando pacientes com DII estão gravemente desnutridos ou apresentam episódios inflamatórios graves da doença, precisam ser tratados com nutrição artificial.
- Muitos pacientes com síndrome do intestino irritável acreditam que seus sintomas são desencadeados por alimentos específicos; todavia, é difícil provar isso cientificamente. Entretanto, deve-se investigar uma possível má-absorção de açúcares específicos por meio do teste do hidrogênio exalado em pacientes com diarréia e/ou distensão persistentes.

10.1 Introdução

Em sua maioria, as doenças do trato gastrointestinal (GI) não são fatais, porém constituem causas significativas de saúde precária, responsável por um grande número de pacientes atendidos em hospitais e serviços médicos locais. As principais condições associadas ao trato GI estão resumidas no Boxe 10.1.

As doenças infecciosas do trato GI são consideradas no Cap. 20, as doenças malignas do trato GI são discutidas no Cap. 21, a pancreatite, no Cap. 12, e a doença hepática, no Cap. 11. O manejo da alergia alimentar é considerado no Cap. 7.

Boxe 10.1 As principais condições associadas ao trato GI

- Diarréia e vômitos
- Dispnéia
- Úlceras pépticas e duodenais
- Constipação, dor abdominal e intestino irritável
- Hemorróidas e fissura anal
- Disfagia
- Hérnia
- Cálculos biliares
- Apendicite
- Síndromes de má-absorção
- Colite ulcerativa e doença de Crohn
- Doença diverticular do cólon
- Pancreatite
- Doença hepática
- Intolerância a alimentos

Disfagia

A disfagia (dificuldade na deglutição) é uma conseqüência comum de muitos tipos diferentes de doença ou lesão, resultando em comprometimento mecânico ou neurológico do processo de deglutição. A deglutição ocorre em duas fases: orofaríngea e esofágica. Na fase orofaríngea, o alimento é transferido da boca para a parte superior do esôfago através da faringe. A fase esofágica transporta o alimento da faringe até o estômago. O Quadro 10.1 fornece uma lista de algumas das causas mais comuns de disfagia.

© 2005 Miguel A Gassull and Eduard Cabré. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

Quadro 10.1 Causas mais comuns de disfagia

Tipo de disfagia	Causas
Orofaríngea	
Neuromuscular	Acidente vascular cerebral
	Lesão cranioencefálica
	Transtornos musculares
	Doença do neurônio motor
	Doença de Parkinson
Obstrução física	Bolsa faríngea
	Bócio
Fisiológica	Globo histérico
Infecções	Tonsilite
Esofágica	
Neural	Acalasia
	Esclerose múltipla
	Espasmo esofágico difuso
Muscular	Esclerodermia
	Distrofia miotônica
Obstrução física	Estenose
	Câncer
	Esofagite crônica
	Divertículo
	Compressão externa (aneurisma de aorta)
	Pós-operatória
Infecções	*Candida*

A tentativa de deglutir alimentos ou líquidos sem conseguir fazê-lo implica um alto risco de pneumonia por aspiração e é potencialmente fatal. É muito importante que, em caso de suspeita de disfagia, um profissional de saúde qualificado avalie a deglutição do paciente. A disfagia quase sempre se acompanha de redução de ingestão de alimento, provocando perda de peso significativa, comprometimento da função imunológica e alto risco de desidratação. Os principais objetivos do manejo da disfagia estão relacionados no Boxe 10.2.

Boxe 10.2 Os principais objetivos do manejo da disfagia

- Avaliar a natureza do problema de deglutição
- Determinar uma via segura e adequada de alimentação
- Determinar a textura e consistência apropriadas dos alimentos e líquidos
- Suprir as necessidades nutricionais
- Assegurar hidratação adequada
- Orientar o paciente e/ou responsáveis
- Monitorar o progresso e assegurar a continuidade dos cuidados

Doença por refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico ocorre como evento normal, e só aparecem manifestações clínicas quando os mecanismos antirefluxo não operam o suficiente para que o conteúdo gástrico possa ter um contato prolongado com a mucosa esofágica inferior. A presença de ácido e de enzimas causa irritação da mucosa e dor, e a ocorrência repetida de episódios pode produzir lesão da mucosa e inflamação (esofagite). Essa situação, por sua vez, aumenta o risco de adenocarcinoma. As causas da doença por refluxo gastroesofágico estão relacionadas no Boxe 10.3.

Boxe 10.3 Causas de doença por refluxo gastroesofágico

- Fraqueza do esfíncter esofágico
- Aumento da pressão no estômago
- Alta pressão da área abdominal (obesidade ou gravidez)
- Hérnia de hiato

Cerca de 50% dos pacientes podem ser tratados com sucesso com antiácidos simples, redução do peso corporal e elevação da cabeceira da cama. As modificações dietéticas que podem ajudar no manejo da doença por refluxo gastroesofágico incluem:

- Ingerir refeições menores com mais freqüência
- Evitar a ingestão de alimentos tarde à noite
- Evitar certas posições como agachar, levantar ou deitar após as refeições
- Reduzir o peso corporal se estiver acima do peso ideal
- Evitar o consumo excessivo de bebidas contendo cafeína e de álcool
- Evitar alimentos muito temperados ou alimentos que exacerbam os sintomas.

Câncer do esôfago e do estômago

O tratamento cirúrgico do câncer do esôfago pode consistir em esofagectomia parcial ou total, esofagogastrectomia ou gastrectomia parcial ou total, dependendo do local e da extensão do câncer. Como muitos desses pacientes podem exibir grave comprometimento nutricional, em geral é necessário um suporte nutricional pré-operatório e pós-operatório imediato (ver Cap. 8). Podem ocorrer perda de peso, anemia ferropriva, deficiência de vitamina B_{12} e osteomalacia após cirurgia gástrica, e essas complicações devem ser identificadas e tratadas.

Síndrome do intestino curto

A síndrome do intestino curto ocorre após ressecção do intestino delgado, com preservação de menos de 1 m do intestino. O manejo desses pacientes depende da extensão e do local da ressecção e da presença ou ausência da papila ileal. Pode ocorrer adaptação intestinal no pós-operatório, produzindo hipertrofia da superfície da mucosa e alongamento das vilosidades, resultando em considerável aumento da superfície de absorção.

Não é surpreendente que a doença do trato GI constitua uma importante causa de desnutrição em pacientes tanto hospitalizados quanto na comunidade, em virtude de seu papel essencial nos processos de digestão e absorção. Em algumas condições,

como a doença celíaca e algumas alergias alimentares, a doença é causada pela intolerância a determinado nutriente, e o tratamento baseia-se na retirada do alimento responsável. Em outras situações, como infecções do trato GI e enteropatia tropical, o agente etiológico não é dietético, porém as conseqüências da doença são de natureza nutricional e metabólica e precisam ser tratadas.

Em outras condições, como a DII (colite ulcerativa e doença de Crohn), cuja etiologia não é conhecida, o suporte nutricional pode não apenas fornecer macronutrientes e micronutrientes, como também certos elementos que podem desempenhar um papel farmacológico no manejo da própria doença. Por fim, nas doenças intestinais funcionais, o manejo dietético pode desempenhar um papel no alívio ou na redução dos sintomas.

Este capítulo trata principalmente das conseqüências nutricionais e do manejo de algumas doenças não-neoplásicas do intestino delgado e cólon, que incluem:

- doença celíaca,
- enteropatia tropical e espru tropical,
- DII e
- síndrome do intestino irritável e doença diverticular.

10.2 Doença celíaca

A doença celíaca — também denominada espru celíaco ou enteropatia sensível ao glúten — é uma doença do intestino delgado, caracterizada por:

- má-absorção de nutrientes pela porção lesada do intestino delgado,
- lesão característica, embora inespecífica, da mucosa intestinal, e
- melhora histológica e clínica imediata após a retirada do glúten da dieta.

Epidemiologia

A verdadeira prevalência da doença celíaca provavelmente não é conhecida, visto que muitos pacientes são assintomáticos ou apresentam poucos sintomas, de modo que, nesses casos, a doença freqüentemente não é diagnosticada. Na maioria dos países da Europa, a prevalência da doença varia de 0,05 a 0,2%. Alguns estudos relataram um aumento da incidência da doença celíaca nos últimos 20 anos. Isso talvez se deva, pelo menos em parte, a um maior conhecimento da doença e à identificação de pacientes oligossintomáticos. Classicamente, a doença celíaca era aparentemente menos freqüente nos Estados Unidos. Entretanto, estudos recentes de triagem sorológica em doadores de sangue sugeriram que sua freqüência é igual à da Europa.

Embora alguns grupos étnicos — incluindo escandinavos, italianos, irlandeses, ingleses, espanhóis, judeus e palestinos — sejam particularmente de risco, a doença celíaca é considerada uma doença que ocorre no mundo inteiro. Todavia, é rara na África, no Extremo Oriente e no Caribe.

Patogenia

A doença celíaca é uma doença hereditária. Seu desenvolvimento está fortemente associado (90-95% dos casos) ao haplótipo DQw2 do HLA no cromossomo 6. Todavia, os fatores ambientais também têm participação no desenvolvimento da doença.

O fator ambiental mais importante para o desenvolvimento da doença celíaca nos indivíduos suscetíveis é o glúten, um componente protéico de vários grãos de cereais. Algumas frações do glúten solúveis em álcool, denominadas prolaminas, são particularmente nocivas. Essas prolaminas incluem as gliadinas α, β, γ e Ω (do trigo), as hordeínas (da cevada), as secalinas (do centeio) e possivelmente as avidinas (da aveia). Em contrapartida, o arroz e o milho não são nocivos para a mucosa intestinal.

Alguns fatores podem desempenhar um papel na precipitação dos sintomas, incluindo cirurgia GI, gravidez, exposição ao glúten precoce ou em altas doses e infecção viral. O aleitamento materno parece retardar a idade de início da doença celíaca, porém não há evidências bem definidas de que isso possa reduzir o risco de desenvolvimento da doença durante a vida.

Hoje em dia, existem evidências de que a doença celíaca é uma doença imunológica intestinal. Em resumo, peptídios de prolaminas selecionados são apresentados por heterodímeros distintos de HLA de superfície a células T específicas. A ativação das células T resulta então numa cascata de citocinas pró-inflamatórias. Ao mesmo tempo, as células B e os plasmócitos produzem anticorpos, que estimulam a liberação de outros mediadores nocivos, causando possivelmente citotoxicidade mediada por células. Em conseqüência desse processo, ocorre lesão da mucosa intestinal.

A doença celíaca pode ser observada em associação a outras doenças de base imune (Boxe 10.4). Os indivíduos que apresentam essas doenças devem ser submetidos a triagem para a doença celíaca. Entre essas doenças associadas, a dermatite herpetiforme merece destaque especial. Trata-se de um exantema cutâneo bolhoso e pruriginoso que acomete a face extensora dos membros, tronco e couro cabeludo; histologicamente, caracteriza-se pelo depósito de grânulos de imunoglobulina A (IgA) na junção dermo-epidérmica. A doença é acompanhada de lesão intestinal, algumas vezes assintomática, porém indistinguível daquela observada na doença celíaca. Com efeito, as lesões tanto intestinais quanto cutâneas regridem com a retirada do glúten da dieta. Por conseguinte, a dermatite herpetiforme é, no momento atual, considerada como parte do espectro de sensibilidade ao glúten, mais do que uma afecção meramente associada à doença celíaca.

Magnitude do problema: O espectro da sensibilidade ao glúten

A doença celíaca acomete a mucosa do intestino delgado, enquanto a submucosa, a túnica muscular e a serosa geralmente não são afetadas. Os segmentos proximais do intestino (duodeno e jejuno)

Boxe 10.4 Doenças associadas à doença celíaca

Associação bem estabelecida
- Dermatite herpetiforme
- Diabetes melito do tipo I
- Doença auto-imune da tireóide
- Deficiência seletiva de IgA

Associação sugerida, porém não totalmente comprovada
- Doenças do tecido conjuntivo auto-imunes
- Síndrome de Sjögren
- Nefropatia por IgA
- Doença intestinal inflamatória
- Colangite esclerosante
- Cirrose biliar primária
- Síndrome de Down

Boxe 10.5 Sinais e sintomas da doença celíaca distintos da síndrome de má-absorção clássica

- Dispepsia inespecífica (dor abdominal recorrente, distensão etc.)
- Anemia ferropriva refratária a ferroterapia oral
- Baixa densidade do mineral ósseo, osteoporose e suas conseqüências (particularmente quando excessiva para a idade)
- Neuropatia periférica
- Deterioração intelectual, epilepsia com calcificações cerebrais posteriores
- Hipoplasia do esmalte dentário
- Ulcerações aftosas orais recorrentes
- Amenorréia, menarca tardia, infertilidade na mulher
- Abortos repetidos
- Impotência e/ou infertilidade nos homens
- Artrite e outros sintomas articulares
- Aumento leve a moderado e "inexplicado" das enzimas hepáticas séricas

são mais freqüentemente lesados, enquanto o comprometimento ileal é menos freqüente. A lesão da mucosa na doença celíaca varia desde uma morfologia quase normal (doença celíaca latente) até o quadro clássico de atrofia vilosa e "mucosa plana".

Tradicionalmente, a doença celíaca tem sido considerada uma doença pediátrica; todavia, com freqüência, é também diagnosticada na vida adulta. Os sintomas clássicos em crianças consistem em diarréia, vômitos, anorexia, irritabilidade ou apatia e atraso do crescimento. Nos adultos, a síndrome celíaca "completa" consiste em diarréia crônica, perda de peso, má-absorção e anemia ferropriva. Nos casos mais graves, surge a denominada "crise celíaca" se a doença não for tratada — com tetania, diátese hemorrágica e edema — constituindo uma verdadeira emergência GI.

Na última década, tornou-se evidente que a doença celíaca pode manifestar-se através de sintomas apenas escassos e/ou discretos. Isso ocorre particularmente no adulto, o que pode retardar o diagnóstico da doença. Os sintomas digestivos podem incluir dor abdominal recorrente em crianças, bem como queixas de indigestão e distensão nos adultos. Alguns pacientes possuem apenas sintomas extradigestivos. Algumas das manifestações mais freqüentes, que podem ser observadas (isoladamente ou em combinação) na ausência da síndrome de má-absorção clássica na doença celíaca, estão relacionadas no Boxe 10.5. A doença celíaca pode permanecer clinicamente silenciosa durante anos, apesar da existência de lesões histológicas. Essa situação foi relatada em parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca e em outros grupos de risco.

Diagnóstico e triagem

O diagnóstico da doença celíaca baseia-se na demonstração dos achados histológicos característicos numa amostra de biópsia jejunal bem orientada, seguida de remissão clínica quando o paciente é submetido a uma dieta isenta de glúten. Em 1990, a European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) procedeu a uma revisão de seus critérios diagnósticos, declarando que uma única biópsia jejunal pode ser suficiente para o diagnóstico de doença celíaca. Os antigos critérios da ESPGAN exigiam uma segunda biópsia após a eliminação do glúten da dieta (que deve ser normal), seguida de uma terceira biópsia após exposição ao glúten (quando a lesão histológica deve reaparecer). Essas duas biópsias adicionais não são mais necessárias, exceto em:

- crianças com menos de 2 anos de idade, quando pode ser difícil distinguir a doença celíaca da intolerância à proteína do leite de vaca, e
- pacientes assintomáticos por ocasião do diagnóstico ou aqueles com resposta clínica mínima a uma dieta isenta de glúten.

Dispõe-se atualmente de testes sorológicos para a triagem da doença celíaca, que se baseiam na detecção de anticorpos circulantes dirigidos contra a gliadina ou o tecido conjuntivo (endomísio, reticulina). Esses testes diferem quanto à sua sensibilidade e especificidade (Quadro 10.2). Com freqüência, são detectados baixos níveis de anticorpos antigliadina na população geral, enquanto os anticorpos antiendomísio são habitualmente negativos nos indivíduos sadios. Os anticorpos antigliadina possuem menor especificidade em crianças de pouca idade. Os ensaios para anticorpos antiendomísio e anti-reticulina são muito mais específicos, embora alguns estudos tenham relatado que os anticorpos antigliadina são mais sensíveis. Por conseguinte, as combinações de anticorpos antigliadina e antiendomísio provavelmente maximizam o valor preditivo negativo.

Deve-se efetuar uma triagem sorológica em pacientes com suspeita clínica de doença celíaca, nos parentes de primeiro grau de pacientes com a doença ou em indivíduos que apresentam qualquer uma das condições associadas à doença (ver Boxe 10.4). Todavia, é preciso ressaltar que os testes sorológicos não substituem a biópsia intestinal no diagnóstico da doença celíaca. Além disso, os pacientes com sinais ou sintomas de máabsorção devem ser submetidos a biópsia jejunal, independentemente dos resul-

Quadro 10.2 Testes sorológicos para a doença celíaca

Classe de anticorpos	Antígeno	Método	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
IgG	Gliadina	ELISA	46-100	67-100
IgA	Gliadina	ELISA	31-100	85-100
IgA	Endomísio	IFI	57-100	95-100
IgA	Reticulina	IFI	29-100	95-100

ELISA, ensaio imunossorvente ligado à enzima; IFI, imunofluorescência indireta.

tados dos testes sorológicos, a fim de excluir a possibilidade de uma enteropatia diferente da doença celíaca. Os resultados negativos dos anticorpos podem ser utilizados como teste de monitoração para a adesão do paciente à dieta sem glúten.

Tratamento

A doença celíaca é, talvez, a única doença entre todos os outros transtornos GI em que a dieta constitui o elemento essencial do tratamento. Os pacientes com doença celíaca e/ou dermatite herpetiforme devem aderir a uma dieta estritamente isenta de glúten durante toda a vida. As manifestações cutâneas da dermatite herpetiforme respondem habitualmente ao tratamento com sulfonas (dapsona); todavia, essa terapia não reverte a doença intestinal. Um motivo importante para se recomendar a remoção absoluta do glúten da dieta é a prevenção do desenvolvimento tardio de neoplasias malignas. Foi constatado que os pacientes com doença celíaca têm maior risco de desenvolvimento de neoplasias — particularmente linfoma de células T do intestino delgado, câncer de esôfago e câncer da orofaringe —, em comparação com a população geral. Uma dieta estrita sem glúten por toda a vida diminui esse risco, embora infelizmente não seja eliminado por completo no caso do linfoma.

É fácil recomendar a eliminação do glúten, porém é mais difícil fazê-lo. Estudos de acompanhamento indicam que apenas 50-70% dos pacientes com doença celíaca mantêm uma dieta estritamente isenta de glúten posteriormente durante a vida. A não-adesão a uma dieta estrita é mais freqüente nas crianças e, particularmente, nos adolescentes. A remoção de fontes óbvias dos cereais responsáveis (trigo, centeio, cevada e aveia), como pão, cereais matinais, massas, bolos e doces, é relativamente fácil. Entretanto, as fontes ocultas de glúten são freqüentes, devido à adição de farinha de trigo em muitos alimentos industrializados. A informação nutricional adequada é muito importante nesse contexto. Os Boxes 10.6 a 10.8 fornecem listas de alimentos que obviamente contêm glúten (e, portanto, proibidos), alimentos absolutamente isentos de glúten (e, portanto, permitidos) ou possíveis fontes sub-reptícias de glúten (que devem ser consideradas com cautela).

A instituição de uma dieta isenta de glúten efetiva implica uma ampla orientação do paciente pelo médico, bem como aconselhamento de um nutricionista profissional experiente. Livros de receita também estão disponíveis em alguns países. Além disso, os pacientes devem ser incentivados a entrar em contato e participar das Celiac Societies ou de outros grupos de apoio existentes em muitos países, que fornecem listas atualizadas de marcas de alimentos sem glúten.

Boxe 10.6 Alimentos proibidos para pacientes com doença celíaca (que obviamente contêm glúten)

- Pão e farinha de trigo, centeio, cevada e aveia (OBS.: alguns pacientes provavelmente podem tolerar certas quantidades de aveia sem qualquer risco)
- Bolos, doces, biscoitos, tortas e outras comidas assadas feitas com essas farinhas
- Massas italianas (espaguete, macarrão etc.), sêmola de trigo
- Produtos industrializados com essas farinhas (flan, creme, sorvete, geléia etc.)
- Alimentos maltados (p. ex., leite maltado)
- Bebidas contendo cereais (cerveja, cerveja sem álcool)

Boxe 10.7 Alimentos permitidos para pacientes com doença celíaca (obviamente isentos de glúten)

- Leite e outros laticínios
- Qualquer tipo de carne fresca, peixe ou frutos do mar
- Ovos
- Arroz, milho, painço, trigo-sarraceno e qualquer alimento feito com farinha desses cereais
- Tapioca, soja
- Frutas, vegetais, batatas
- Manteiga, margarina, óleos e outras gorduras
- Sal, pimenta, vinagre
- Açúcar, mel
- Café feito com grãos moídos, chá e outras infusões de ervas
- Bolos e doces caseiros sem as farinhas proibidas

Boxe 10.8 Presença sub-reptícia de glúten em alimentos (que não devem ser ingeridos por pacientes com doença celíaca, a não ser que haja indicação explícita de isento de glúten pelo fabricante)

- Alimentos industrializados que podem conter farinhas de cereais como agentes aditivos, espessantes ou aromatizantes
- Salsichas, patês, carnes para lanche, carnes e carne de aves enlatadas
- Molhos para carne (molho de soja, Worcestershire etc.)
- Pastas de queijo
- Molhos para saladas, mostarda, catchup, molho de tomate etc.
- Sopas instantâneas ou enlatadas, caldos em cubo
- Café ou chá instantâneo
- Balas, achocolatados
- Em geral, *todo alimento enlatado*
- Contaminação de produtos isentos de glúten com farinha durante a colheita, embalagem, armazenamento ou na cozinha
- Presença de glúten residual no amido de trigo "isento de glúten" utilizado em produtos assados
- Nenhum produto com vestígios de glúten
- Excipientes de alguns medicamentos (adquiridos com prescrição ou sem receita)
- Óstia de comunhão
- Bebidas alcoólicas derivadas de cereais (uísque, vodca etc.)
- Alimentos com rótulo enganoso



Fig. 10.1 O logotipo internacional que identifica alimentos sem glúten.

As marcas comercialmente disponíveis de alimentos que não contêm glúten (p. ex., massas, biscoitos, pão) ajudam a diversificar a dieta dos pacientes com doença celíaca. Essas marcas são internacionalmente identificadas por um logotipo especial (Fig. 10.1). O Codex Alimentarius define um alimento como isento de glúten quando "o conteúdo de nitrogênio total dos grãos de cereais contendo glúten utilizados no produto não ultrapassa 0,05 g/100 g desses grãos numa base de matéria seca". É importante assinalar que essa norma não se refere à quantidade mínima de glúten tolerada por um paciente com doença celíaca. Em alguns pacientes particularmente suscetíveis, até mesmo essa pequena quantidade pode provocar sintomas insidiosos. Além disso, as marcas de alimentos que não contêm glúten são caras. Por conseguinte, devem ser utilizadas apenas como complemento da dieta do paciente com doença celíaca, que deve basear-se essencialmente em alimentos sem glúten de ocorrência natural.

Nos últimos 10 anos, houve evidências crescentes sugerindo que alguns pacientes com doença celíaca podem tolerar quantidades moderadas de aveia. Para ser segura, a fonte de aveia deve estar livre de contaminação por glúten (durante o processo de colheita, armazenamento ou embalagem), e não se sabe ao certo se uma exposição a quantidades maiores de aveia e a longo prazo pode ter efeitos prejudiciais nesses pacientes. Por conseguinte, se um paciente com doença celíaca consumir aveia, deve-se utilizar uma fonte pura, devendo-se manter uma monitoração contínua para a possível ocorrência de recidiva.

Além de evitar o glúten, os pacientes com doença celíaca devem ter uma dieta balanceada nos demais aspectos, com quantidades normais de nitrogênio, gordura e carboidratos. Na maioria dos casos sintomáticos, a administração de ferro, folato, vitaminas lipossolúveis (por via parenteral) e triglicerídeos de cadeia média por via oral (como suplemento calórico) mostra-se útil no início da terapia. A lesão epitelial resulta em perda das enzimas da borda em escova e, a seguir, em hipolactasia. Nesse contexto, a suspensão transitória do leite e seus derivados da dieta pode ser aconselhável. Os pacientes com "crise celíaca" necessitam de reposição hidroeletrolítica intravenosa, bem como administração de cálcio e magnésio para evitar a tetania. Os casos de desnutrição grave devem beneficiar-se da nutrição enteral. Essas fórmulas podem acelerar a recuperação, visto que a maioria é absolutamente isenta de glúten e lactose.

Fracasso terapêutico

A grande maioria dos pacientes com doença celíaca recupera-se tanto clínica quanto histologicamente com uma dieta estritamente isenta de glúten. Em geral, a melhora clínica só se torna evidente após 1 ou 2 semanas de dieta, embora a recuperação completa possa levar vários meses.

A dieta não produz melhora numa minoria de pacientes (cerca de 15%), ou os sintomas recidivam após um período variável de tempo. A causa mais importante de fracasso terapêutico é a remoção incompleta do glúten da dieta. Em muitos casos, o paciente não tem consciência dessa circunstância, e é necessária uma entrevista dietética minuciosa para revelar o problema. Conforme assinalado anteriormente, os anticorpos antiendomísio tornam-se habitualmente negativos com a remoção total do glúten e constituem uma ferramenta útil para monitorar a adesão do paciente à dieta.

Estudos recentes indicam que vários pacientes com doença celíaca e diarréia persistente apresentam outra doença coexistente, incluindo insuficiência pancreática exócrina, colite microscópica, má-absorção de lactose ou frutose, proliferação bacteriana intestinal excessiva e síndrome do intestino irritável. Esse fato deve ser considerado na avaliação dos pacientes com doença celíaca que não respondem à dieta.

Outra causa de ausência de resposta terapêutica na doença celíaca é o desenvolvimento de neoplasia intestinal associada (principalmente linfoma de células T), sobretudo quando o paciente apresenta febre baixa. O risco dessa neoplasia é maior em pacientes com doença celíaca, apesar de sua adesão completa a uma dieta isenta de glúten.

Numa minoria de pacientes com fracasso terapêutico (*de novo* ou após uma resposta inicial), nenhuma das circunstâncias anteriormente assinaladas pode ser demonstrada. Essa situação foi arbitrariamente denominada espru refratário. Alguns desses pacientes, mas nem todos, respondem a esteróides ou outros agentes imunossupressores.

10.3 Enteropatia tropical e espru tropical

Conceito e epidemiologia

Além das doenças intestinais infecciosas de etiologia conhecida, existe um grupo de transtornos GI que acometem principalmente o intestino delgado de indivíduos que vivem predominantemente em países em desenvolvimento, em geral nos trópicos, ou, com menos freqüência, que visitam ou retornam desses países. Esses transtornos incluem desde anormalidades estruturais

e/ou funcionais, assintomáticas ou oligossintomáticas, da mucosa intestinal (enteropatia tropical) até uma afecção totalmente sintomática, com má-absorção de nutrientes, deficiências nutricionais e aspecto da mucosa intestinal "semelhante ao espru celíaco" (espru tropical). Foi sugerido que a enteropatia tropical e o espru tropical podem representar as duas extremidades do mesmo espectro clínico e patológico, porém isso está longe de ser provado.

A distribuição epidemiológica de ambas as doenças fornece um dos argumentos contra esse ponto de vista. A enteropatia tropical tem sido detectada na maioria das regiões tropicais da Ásia, África, Oriente Médio, Caribe e América Central e do Sul. Por outro lado, o espru tropical exibe uma distribuição geográfica muito mais restrita, ocorrendo no sul da Ásia, Sudeste Asiático, Caribe e, numa freqüência bem menor, na América Central e América do Sul. Quase nunca é observado na África.

Patologia e relevância clínica

A enteropatia tropical caracteriza-se por uma certa redução da altura das vilosidades intestinais, freqüentemente associada a uma hiperplasia das criptas intestinais. Isso resulta em redução da superfície absortiva e infiltração celular da lâmina própria, bem como em alterações citológicas dos enterócitos. A repercussão clínica da enteropatia tropical é habitualmente leve, de modo que se argumentou que essa condição poderia representar o "estado normal" para indivíduos que vivem nessas regiões tropicais em desenvolvimento.

Ao contrário da enteropatia tropical, o espru tropical é uma entidade clínica mais especificamente definida. O espru tropical é uma síndrome de diarréia crônica, freqüentemente associada a esteatorréia, anorexia, cólicas e distensão abdominais, perda de peso, anemia megaloblástica e edema. Pode ocorrer na forma de epidemia, quando a doença começa na forma de episódio agudo de diarréia aquosa com febre e mal-estar, que precede a fase crônica. Quando a situação persiste por vários meses ou até mesmo anos, o quadro clínico é dominado por várias deficiências nutricionais, algumas vezes na ausência de diarréia.

As alterações histopatológicas no espru tropical variam quanto à sua intensidade, dependendo da duração e da gravidade da doença. Nos casos bem estabelecidos, a histologia do intestino delgado assemelha-se, em sua maior parte, à da doença celíaca. De fato, a doença celíaca era antigamente denominada espru não-tropical. Os casos graves também podem causar gastrite atrófica crônica (resultando em má-absorção de vitamina B_{12}, devido à ausência do fator intrínseco) e alterações da mucosa colônica, semelhantes àquelas observadas no intestino delgado, levando a um comprometimento na absorção de água e de sódio.

Patogenia

A enteropatia tropical é uma afecção adquirida, visto que os recém-nascidos de países em desenvolvimento apresentam vilosidades intestinais da mesma altura que as de recém-nascidos em países ocidentais. As anormalidades intestinais começam a aparecer entre quatro e seis meses de idade e podem ser causadas por um ambiente após o desmame relativamente hostil para o intestino delgado. Os fatores ambientais mais plausíveis são infecção intestinal e/ou proliferação bacteriana excessiva, ou deficiência nutricional. Entretanto, estudos realizados em indivíduos da Índia Britânica e Caribe, residindo há mais de 30 anos no Reino Unido, revelaram a persistência das anormalidades intestinais, sugerindo a possível atuação de uma predisposição genética ao desenvolvimento dessa doença.

À semelhança da enteropatia tropical, a causa do espru tropical ainda não foi claramente definida; todavia, mecanismos nutricionais e infecciosos parecem estar envolvidos. Foi sugerido um importante papel para a colonização bacteriana do intestino delgado por bactérias tanto aeróbicas quanto anaeróbicas; todavia, as infecções por protozoários, como *Cryptosporidium parvum, Isospora belli, Blastocystis hominis* e *Cyclospora cayetanensis*, também podem estar envolvidas. A lesão infecciosa inicial parece induzir anormalidades hormonais e funcionais no intestino, que levariam à secreção ativa de água e eletrólitos e comprometimento da motilidade intestinal, perpetuando, assim, a doença.

Tratamento

A correção do desequilíbrio hidroeletrolítico e a reposição nutricional constituem a base do manejo inicial do espru tropical. De fato, somente a intervenção nutricional é responsável pela acentuada diminuição na mortalidade de surtos epidêmicos de espru tropical no sul da Índia. Devem-se administrar imediatamente suplementos orais de ácido fólico e de ferro e vitamina B_{12} por via parenteral, que levam a uma rápida recuperação da anemia e aumento acentuado do apetite.

Não existe nenhum tratamento farmacológico específico para o espru tropical; todavia, recomenda-se o uso a longo prazo de antibióticos de amplo espectro (como tetraciclina, 250 mg quatro vezes ao dia, durante 4 semanas a vários meses). Entretanto, a má-absorção subclínica persiste numa proporção significativa de pacientes durante muitos anos após a cura aparente da doença com tetraciclinas.

10.4 Doença intestinal inflamatória

Definição

O termo doença intestinal inflamatória (DII) abrange a colite ulcerativa e a doença de Crohn. Em ambas as entidades ocorre inflamação da mucosa intestinal, com diferentes padrões e graus de gravidade. Na colite ulcerativa, os fenômenos inflamatórios são apenas observados na mucosa e submucosa do cólon, enquanto na doença de Crohn ocorre comprometimento de toda a espessura

da parede intestinal, desde a mucosa até a serosa. Ao contrário da colite ulcerativa, que acomete apenas o cólon, a doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato GI, desde a boca até o ânus, freqüentemente num padrão segmentar, embora o comprometimento do íleo terminal e cólon direito seja mais comum. Nos casos de DII que só acomete o cólon, são observadas manifestações tanto da colite ulcerativa quanto da doença de Crohn, tornando impossível o estabelecimento de um diagnóstico bem definido. Nesses casos, utiliza-se o termo colite indeterminada.

Epidemiologia

As taxas de incidência variam entre 2 e 12 por 100.000 indivíduos para a colite ulcerativa e entre 0,1 e 7 por 100.000 para doença de Crohn. Ambas as doenças são mais freqüentes em países do norte (p. ex., Reino Unido, Escandinávia, Estados Unidos) do que em países do Sul (p. ex., países do Mediterrâneo, África do Sul, Austrália); todavia, nos últimos anos, observou-se uma redução dessas diferenças. A incidência da colite ulcerativa permanece estável, enquanto a da doença de Crohn parece estar aumentando.

As populações brancas são mais freqüentemente acometidas do que as populações não-brancas, e em alguns grupos étnicos (p. ex., judeus Askenazis) a freqüência da doença é particularmente alta. Na maioria dos estudos, a incidência da DII atinge um pico entre 15 e 30 anos de idade. Foi observado um segundo pico menor de incidência entre 60 e 80 anos de idade, particularmente para doença de Crohn.

Patogenia

A etiologia da DII não é conhecida. Em ambas as doenças, observa-se um padrão de agregação familiar, sugerindo uma base genética, que não está totalmente elucidada. Acredita-se que a patogenia da DII possa resultar de uma combinação de:

- uma resposta imune intestinal exagerada a antígenos GI ou à flora bacteriana normal,
- uma resposta imunológica normal a estímulos nocivos e a estímulos ainda desconhecidos e
- comprometimento auto-imune.

Todos esses fatores desencadeiam a liberação de mediadores inflamatórios (citocinas, eicosanóides etc.), que são responsáveis pelas manifestações clínicas e histológicas da doença.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A descrição detalhada das manifestações clínicas da DII está além do propósito deste livro. Tipicamente, ambas as doenças têm uma evolução recidivante crônica. A diarréia sanguinolenta constitui o principal sintoma da colite ulcerativa, enquanto os pacientes com doença de Crohn podem apresentar diferentes associações de diarréia, perda de peso, dor abdominal, febre e outras queixas digestivas. Na doença de Crohn, verifica-se com freqüência a ocorrência de fístulas entre as alças intestinais, ou entre o intestino e a pele ou qualquer víscera oca adjacente, bem como de doença perianal (abscesso, fístulas). Além disso, ambas as doenças podem estar associadas a queixas extra-intestinais, incluindo doenças reumatológicas, oftalmológicas, cutâneas e hepatobiliares.

A DII é diagnosticada com base num conjunto de características clínicas, endoscópicas e histológicas. Na colite ulcerativa, ocorre apenas comprometimento do cólon, e a colectomia, com ileostomia permanente ou com anastomose com bolsa ileoanal, é considerada curativa. Por outro lado, a doença de Crohn pode acometer qualquer parte do trato GI, freqüentemente dois ou mais segmentos ao mesmo tempo. Além disso, após a remoção cirúrgica do segmento acometido, a doença pode sofrer recidiva em qualquer nível do trato GI. Por conseguinte, apesar de ser necessária em alguns casos, a cirurgia não pode ser considerada como abordagem terapêutica curativa na doença de Crohn.

O caráter recidivante crônico da DII, a sua ocorrência predominante em pessoas jovens e o fato de a doença não ter cura (à exceção da colectomia na colite ulcerativa) contribuem para um impacto sócio-econômico muito negativo da doença, bem como para uma qualidade de vida precária desses pacientes.

Tratamento

Como não existe nenhuma terapia clínica curativa para a DII, o tratamento padrão, tanto da colite ulcerativa quanto da doença de Crohn, baseia-se no uso de corticosteróides ou aminossalicilatos, dependendo da gravidade e da extensão do ataque. Vários pacientes tornam-se resistentes a essas terapias ou necessitam de terapia com esteróides a longo prazo para permanecer assintomáticos. Para esses casos, foram desenvolvidas diversas estratégias terapêuticas nas últimas duas décadas, incluindo agentes imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, metotrexato), antibióticos (metronidazol, ciprofloxacina) ou, mais recentemente, os denominados modificadores da resposta biológica (anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral alfa (TNFα), rh-IL-10).

Desnutrição na doença intestinal inflamatória

Com freqüência, são observados déficits nutricionais na DII, particularmente em pacientes com doença de Crohn que apresentam extenso comprometimento do intestino delgado. A desnutrição pode manifestar-se na forma de perda de peso, retardo do crescimento e maturação sexual tardia, anemia, astenia, osteopenia, diarréia, edema, câibras musculares, comprometimento da imunidade celular ou cicatrização inadequada de feridas.

A prevalência da desnutrição protéico-energética na DII varia de 20 a 85%. Essa ampla faixa deve-se ao fato de que a maioria dos estudos considera em conjunto a colite ulcerativa e a doença de

Crohn, bem como pacientes hospitalizados e ambulatoriais. Isso resulta numa acentuada heterogeneidade da extensão da doença, atividade inflamatória e comprometimento orgânico (intestino delgado e/ou grosso). Estima-se que, independentemente do uso de esteróides, cerca de 20-30% das crianças terão uma estatura anormalmente baixa ao atingir a idade adulta.

Dois fatores, que raramente são mencionados, podem ser relevantes no que concerne à gravidade e tipo de desnutrição na DII: (a) o tempo decorrido desde o início da doença, que habitualmente é mais longo na doença de Crohn, e (b) a natureza aguda do ataque, que habitualmente é maior na colite ulcerativa. Esses fatores estão relacionados ao tipo de desnutrição protéico-energética, que é predominantemente marasmático ou misto na doença de Crohn e hipoalbuminêmico (semelhante ao kwashiorkor) na colite ulcerativa.

Patogenia da desnutrição na doença intestinal inflamatória

Diversos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da desnutrição na DII (Boxe 10.9). Os fatores mais importantes consistem em ingestão precária de nutrientes, metabolismo aumentado, aumento das perdas intestinais de proteínas e má-absorção de nutrientes.

Ingestão precária de nutrientes

É comum haver uma ingestão inadequada de nutrientes na DII. A anorexia, a náusea, os vômitos, a dor ou o desconforto abdominais e/ou as restrições clínicas de alguns alimentos são freqüentes nos ataques agudos de colite ulcerativa e doença de Crohn. Além disso, em quase um terço dos pacientes com doença de Crohn, pode haver comprometimento do trato GI superior (esôfago, estômago e duodeno), e aproximadamente a mesma proporção irá sofrer um ou mais episódios de obstrução intestinal durante a evolução da doença. Além disso, alguns fármacos utilizados no tratamento da doença ativa podem induzir desconforto gástrico (sulfassalazina, metronizadol, 5-AAS). Todos esses fatores têm impacto negativo sobre a ingestão de alimentos.

A possibilidade de que os antígenos alimentares possam atuar como fatores desencadeantes da resposta inflamatória na DII e o fato de a diarréia constituir o sintoma mais proeminente nesses pacientes levaram ao uso do jejum como parte do tratamento dos ataques agudos tanto da colite ulcerativa quanto da doença de Crohn, para se obter um "repouso intestinal". A conseqüência dessa abordagem terapêutica foi uma deterioração do estado nutricional, de modo que esse tratamento não é mais recomendado. Algumas vezes, a redução da ingestão de alimentos ainda é incorretamente reforçada a conselho do médico e assistentes: em quase um terço dos pacientes, a redução da ingestão de alimentos pode estar relacionada a uma restrição inadequada da dieta, devido à prescrição de uma redução dos alimentos ricos em gordura e fibras. A avaliação dietética adequada pode ser crucial na prevenção da desnutrição nesses pacientes. Para isso, são recomendados alimentos ricos em proteínas e energia de sabor agradável, que não exacerbam a doença nem os sintomas de obstrução.

Boxe 10.9 Mecanismos patogênicos envolvidos na desnutrição da doença intestinal inflamatória

- Ingestão precária de nutrientes
- Anorexia
- Comprometimento do trato GI superior[a]
- Dispepsia fármaco-induzida
- Obstrução intestinal[a]
- Dieta inadequada ou restritiva
- Jejum "terapêutico"
- Aumento do metabolismo
- Aumento do consumo de energia
- Aumento da renovação das proteínas (principalmente degradação)
- Aumento das perdas intestinais de proteínas
- Inflamação e ulceração da mucosa
- Fístulas entéricas[a]
- Comprometimento da drenagem linfática intestinal (comprometimento mesentérico)[a]
- Má-absorção
- Comprometimento extenso do intestino delgado[a]
- Múltiplas ressecções intestinais (intestino curto)[a]
- Proliferação bacteriana intestinal[a]
- Má-absorção de sais biliares (disfunção ou ressecção ileal)[a]
- Comprometimento da drenagem linfática intestinal (comprometimento mesentérico)[a]

[a] Apenas na doença de Crohn.

Metabolismo aumentado

Os relatos sobre o metabolismo energético em pacientes com DII têm sido contraditórios. Foi relatado que o consumo de energia encontra-se aumentado ou reduzido nesses pacientes, em comparação com indivíduos sadios. Isso talvez se deva, em parte, ao fato de os estudos realizados terem reunidos pacientes com extensão da doença, atividade inflamatória e estado nutricional diferentes num único grupo. Todavia, quando se efetua um ajuste para a composição corporal, verifica-se geralmente um aumento do consumo de energia em repouso.

A renovação das proteínas também está aumentada na DII. O aumento tanto na síntese quanto na degradação de proteínas é responsável pela renovação acelerada. Todavia, a degradação excede habitualmente a síntese protéica, com conseqüente depleção de proteínas.

Aumento das perdas intestinais de proteínas

O aumento das perdas de sangue e proteínas através da mucosa intestinal inflamada é outro fator que contribui para o desenvolvimento da desnutrição na DII. As perdas protéicas acompanham o grau de inflamação da mucosa intestinal, e a quantificação desse fenômeno tem sido utilizada como índice de atividade da doença.

Além disso, a possível ocorrência de proliferação bacteriana intestinal excessiva, as anormalidades nas junções firmes intercelulares do epitélio da mucosa e as dificuldades na drenagem linfática do intestino podem contribuir para a enteropatia perdedora de proteína associada à DII.

Má-absorção de nutrientes

Quando a doença de Crohn acomete o intestino delgado, pode ocorrer má-absorção de vários nutrientes. Isso pode representar um importante fator contribuinte para o desenvolvimento da desnutrição protéico-energética nesses pacientes. Todavia, a mucosa inflamada em si raramente constitui a causa primária da má-absorção de macronutrientes na doença de Crohn, exceto quando a doença acomete uma área muito extensa do intestino delgado, ou quando ressecções cirúrgicas sucessivas levaram a uma síndrome do intestino curto. A má-absorção de nutrientes é mais freqüentemente secundária a má-absorção de ácidos biliares ou a uma proliferação bacteriana intestinal. Com freqüência, ocorre má-absorção de sais biliares quando o íleo terminal está extensamente acometido ou foi ressecado. Nessa situação, o transbordamento de sais biliares pelo cólon provoca diarréia, e a redução do reservatório de sais biliares produz uma solubilização micelar anormal e má-absorção de gordura. Ocorre proliferação bacteriana intestinal em 30% dos pacientes com doença de Crohn, em conseqüência de estenoses do intestino delgado, ou devido à ressecção da papila ileal. Além de um aumento no consumo de vitamina B_{12}, a proliferação bacteriana no intestino delgado compromete a absorção de carboidratos e proteínas, bem como o metabolismo dos sais biliares.

Deficiências de micronutrientes na doença intestinal inflamatória

As deficiências de micronutrientes na DII, bem como o seu possível papel na patogenia da doença, foram escassamente documentadas na literatura. Os principais problemas na interpretação dos resultados relatados são os seguintes:

- a ausência de valores de referência em indivíduos sadios da mesma área geográfica,
- a falta de consenso sobre o tipo de amostra a analisar para determinado micronutriente (sangue total, plasma, urina ou outro tecido) e
- o conceito de deficiência subclínica ou inadequação de determinado elemento.

Esse conceito pode ser importante na DII, visto que raramente aparecem deficiências clinicamente evidentes de vitaminas ou oligoelementos (à exceção do ferro e do folato). Todavia, a inadequabilidade de micronutrientes pode desempenhar um importante papel em vias metabólicas relevantes para a patogenia da doença.

Vitaminas

Sabe-se perfeitamente que os pacientes em uso de sulfassalazina podem desenvolver deficiência de folato. Além disso, pode ocorrer má-absorção de vitamina B_{12} em pacientes com doença de Crohn, com comprometimento ou ressecção ileal ou proliferação bacteriana intestinal. Foram relatadas deficiências de vitaminas individuais em pacientes com DII. Em muitos casos, os baixos níveis plasmáticos de vitaminas não são acompanhados de sinais clínicos de deficiência vitamínica. As implicações fisiopatológicas e clínicas dos níveis subótimos de vitaminas observados na DII ativa não são conhecidas. Todavia, alguns sistemas enzimáticos que dependem de vitaminas estão presumivelmente alterados nesses pacientes. Os baixos níveis de folato foram associados à displasia epitelial na colite ulcerativa. Os níveis inapropriados de vitaminas antioxidantes (betacaroteno, vitaminas A, E e C), bem como da biotina e da vitamina B_{2}, envolvidas na remoção de metabólitos reativos do oxigênio e na biossíntese de ácidos graxos poliinsaturados, poderão revelar a sua importância patobiológica no futuro.

Minerais e oligoelementos

A anemia ferropriva, devido à perda aguda ou crônica de sangue, é freqüente nos pacientes com DII. Nesses pacientes, foi também descrita a deficiência de muitos outros minerais e oligoelementos, incluindo magnésio, zinco, selênio, cobre, cromo, manganês e molibdênio. Entre eles, o zinco e o selênio merecem enfoque especial.

O interesse clínico na avaliação do zinco na DII está relacionado a seu papel no atraso do crescimento e à possível ocorrência de deficiência franca de zinco em associação à nutrição parenteral total. Foram observados baixos níveis séricos de zinco na doença de Crohn ativa e inativa, bem como na colite ulcerativa ativa.

Os níveis séricos de selênio estão baixos em pacientes com ataques graves de DII, desnutrição associada e/ou doença de longa duração. A glutationa peroxidase é uma enzima que depende do selênio com funções antioxidantes, cuja atividade encontra-se diminuída no plasma de pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn. Todavia, os sintomas francos da deficiência, que incluem miopatia e miocardiopatia, são raros.

Conseqüências da nutrição inadequada na doença intestinal inflamatória

As conseqüências gerais da desnutrição na DII (Boxe 10.10) não diferem daquelas observadas em outros estados mórbidos. A desnutrição constitui a segunda causa mais comum de imunodeficiência secundária (sendo a primeira representada pela AIDS). Por conseguinte, a desnutrição torna o paciente com colite ulcerativa e doença de Crohn imunodeprimido e, conseqüentemente, mais suscetível a complicações infecciosas. Um

efeito bem demonstrado da desnutrição em crianças com DII consiste no atraso do crescimento e maturação sexual tardia. Tanto nas crianças quanto nos adultos, a desnutrição contribui para a osteopenia associada à doença de Crohn. Outras conseqüências da desnutrição incluem cicatrização tardia de fístulas, risco cirúrgico aumentado e cicatrização deficiente de feridas, transporte deficiente de drogas pelas proteínas plasmáticas e hipoplasia do epitélio intestinal, que contribui para a autoperpetuação do transtorno nutricional. Nos últimos anos, estão sendo reunidas evidências crescentes de que alguns transtornos nutricionais específicos podem até mesmo desempenhar um papel na patogenia da resposta imunológica anormal dos pacientes com DII.

Suporte nutricional na doença intestinal inflamatória

Nas seções anteriores, foram apresentados os princípios básicos para suporte nutricional de pacientes com DII ativa. Os pacientes com ataques leves a moderados podem ser tratados com dieta convencional oral. Nenhuma restrição dietética importante deve ser prescrita na doença ativa, exceto a necessidade de evitar fibras mais grossas (particularmente em pacientes com colite ulcerativa, bem como na presença de estenoses intestinais na doença de Crohn). O leite e seus derivados não devem ser restritos, a não ser que seja observada uma intolerância manifesta (p. ex., aumento da diarréia).

Os pacientes com doença inativa devem ingerir uma dieta normal bem balanceada. As fibras mais grossas devem ser restritas nos pacientes com estenoses intestinais persistentes. O uso de dieta de exclusão para manter a doença de Crohn em remissão foi recomendado por alguns autores, porém, com poucas exceções, não parece ser efetivo.

Um número significativo de pacientes com colite ulcerativa ou com doença de Crohn necessita de suporte nutricional com nutrição artificial em algum momento na evolução da doença. Trata-se de um importante tópico, que será discutido de modo mais pormenorizado nos parágrafos seguintes.

Boxe 10.10 Conseqüências da nutrição deficiente na doença intestinal inflamatória

- Imunossupressão (aumento da suscetibilidade à infecção)
- Retardo do crescimento e maturação sexual tardia (crianças)
- Osteopenia
- Cicatrização tardia de fístulas
- Risco cirúrgico aumentado
- Cicatrização deficiente de feridas
- Transporte deficiente de drogas pelas proteínas plasmáticas
- Redução do trofismo da mucosa intestinal (autoperpetuação da própria desnutrição)
- Possível papel de algumas deficiências nutricionais na patogenia da doença

Nutrição artificial como terapia adjuvante na doença intestinal inflamatória

Como em outros estados mórbidos, a nutrição parenteral total (NPT) foi a primeira modalidade de nutrição artificial a ser utilizada em pacientes com ataques agudos de DII. Seu princípio básico foi o conceito de que o "repouso intestinal" era essencial para o tratamento desses pacientes. Entretanto, os dados atualmente disponíveis indicam que o "repouso intestinal" não é de modo algum necessário para induzir uma remissão tanto na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa. Estudos clínicos controlados e randomizados em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, tratados com esteróides, indicaram que a taxa de remissão foi igual quando os pacientes receberam NPT ou nutrição enteral total (NET). Além disso, a freqüência de efeitos colaterais associados à nutrição artificial é habitualmente mais baixa com a NET do que com a NPT. É interessante observar que, nos pacientes com colite ulcerativa que não responderam aos esteróides e que precisaram ser submetidos a colectomia, a taxa de complicações pós-operatórias também foi mais baixa do que naqueles que receberam NET.

À luz desses dados, a NET deve ser preferida a NPT em pacientes com DII para os quais a nutrição artificial está indicada. Com efeito, a nutrição enteral possui vantagens fisiológicas, visto que contribui para manter o trofismo intestinal, além de ser mais barata e mais segura do que a NPT. Entretanto, deve-se utilizar a NPT em pacientes que não toleram a nutrição enteral ou nas situações em que está contra-indicada, como pacientes com megacólon tóxico, perfuração intestinal, oclusão intestinal completa, sangramento GI maciço ou fístulas que surgem na parte média do jejuno, em que a dieta enteral não pode ser infundida a uma distância suficiente (proximal ou distal) da origem da fístula.

Deve-se utilizar uma nutrição enteral a curto prazo em pacientes com DII ativa (tanto colite ulcerativa quanto doença de Crohn) que estão desnutridos ou que correm risco de sofrer rápida desnutrição (p. ex., pacientes com ataques graves). Nesses casos, a infusão da dieta por um tubo nasoentérico fino com o auxílio de uma bomba peristáltica melhora a tolerância. A nutrição enteral a longo prazo (noturna ou cíclica) constitui um tratamento bem estabelecido para prevenção ou reversão do atraso de crescimento observado em crianças e adolescentes com doença de Crohn. Os pacientes com doença de Crohn complicada podem necessitar de nutrição enteral domiciliar a longo prazo, a fim de manter o estado nutricional. Nessas circunstâncias, pode-se considerar a inserção de uma gastrostomia endoscópica percutânea. Antes da realização desses procedimentos, é preciso efetuar um cuidadoso exame endoscópico e histológico para excluir a possibilidade de comprometimento gástrico pela doença, visto que pode ser preferível um trato fistuloso permanente se a gastrostomia percutânea for efetuada numa parede gástrica previamente enferma.

As ressecções intestinais repetidas ou extensas podem levar alguns pacientes com doença de Crohn a um estado de insuficiência intestinal, denominada síndrome do intestino curto. Nas fases iniciais da síndrome do intestino curto, as necessidades de proteína e energia devem ser supridas com NPT; todavia, pequenas quantidades de nutrição enteral também podem ser administradas para favorecer a adaptação intestinal. Na maioria dos pacientes, é possível o desmame progressivo da NPT. Entretanto, uma minoria torna-se dependente da NPT domiciliar por toda a vida. Os fatores que influenciam a adaptação da síndrome do intestino curto a alimentos de administração enteral incluem a extensão e o local do segmento ressecado, bem como a presença de doença residual no intestino remanescente.

Nutrição enteral como tratamento primário na doença de Crohn

Desde o início da década de 1980, a possibilidade de utilizar a nutrição enteral como tratamento primário (i. e., capaz de por si só induzir uma remissão) na doença de Crohn tem sido objeto de debate.

As metanálises dos estudos clínicos controlados e randomizados publicados, comparando a NET *versus* os esteróides no tratamento da doença de Crohn ativa, concluíram que os esteróides são superiores a qualquer tipo de nutrição enteral. Apesar dessa conclusão, a taxa de remissão global com NET é de cerca de 60%, ou seja, um valor consideravelmente maior do que os 20-30% de resposta ao placebo em estudos clínicos terapêuticos controlados com placebo na doença de Crohn. Isso sugere que a nutrição enteral desempenha, de fato, um papel como tratamento primário na doença de Crohn ativa. Além disso, foi constatada a utilidade da nutrição enteral na prevenção da recidiva na doença de Crohn inativa, particularmente em crianças.

Por outro lado, a metanálise dos estudos clínicos randomizados que compararam dietas elementares (p. ex., à base de aminoácidos) e não-elementares (p. ex., à base de peptídios ou proteínas integrais) como terapia primária na doença de Crohn mostrou que ambos os tipos de dietas são igualmente efetivas. Em outras palavras, o efeito terapêutico primário da NET não parece depender do tipo de fonte de nitrogênio.

As taxas de remissão em 26 estudos (tanto controlados quanto não controlados), incluindo 673 pacientes adultos com doença de Crohn ativa tratados com dietas enterais durante pelo menos 2 semanas, variaram de 36 a 100%, com valor médio de 75%. Essa ampla faixa de remissão indica que nem toda dieta enteral é igualmente efetiva. Foi aventada a hipótese de que as diferenças na quantidade ou no tipo de gordura podem ser responsáveis, em parte, por essas diferenças, porém isso está longe de ser provado. Por conseguinte, a identificação do nutriente (ou dos nutrientes) responsável pelo efeito terapêutico das dietas enterais na doença de Crohn será uma tarefa difícil para o futuro. Por outro lado, é bem provável que alguns pacientes sejam mais suscetíveis do que outros ao efeito da dieta enteral. A avaliação segura dos fatores de previsão relacionados à doença para a resposta à nutrição enteral exige a realização de estudos clínicos em grande escala. Enquanto esses estudos ainda não estão disponíveis, a NET deveria ser tentada como terapia primária para doença de Crohn ativa em pacientes para os quais os esteróides são particularmente prejudiciais (i. e., crianças e adolescentes, bem como pacientes de idade mais avançada ou mulheres pós-menopáusicas com osteopenia). De qualquer modo, a NET deve ser considerada como possível alternativa terapêutica para pacientes com doença de Crohn resistentes aos esteróides e, em particular, dependentes desses fármacos.

10.5 Síndrome do intestino irritável e doença diverticular

Definição da síndrome do intestino irritável

A síndrome do intestino irritável (SII) — também conhecida como síndrome do cólon irritável ou cólon espástico — é um dos transtornos mais comuns ou o mais comum observado nas clínicas de gastroenterologia (20-50% de pacientes encaminhados). A SII é uma associação de sintomas GI crônicos ou recorrentes não explicados por anormalidades estruturais ou bioquímicas. Embora a síndrome do intestino irritável acometa todo o intestino, os sintomas colônicos costumam predominar. Em conseqüência, são reconhecidas duas subsíndromes gerais:

- dor abdominal com constipação (alternando freqüentemente com episódios de diarréia), que constitui o quadro mais habitual, e
- um quadro menos freqüente de diarréia indolor.

Outros sintomas incluem distensão abdominal, flatulência em excesso, eliminação de muco nas fezes, sensação de esvaziamento retal incompleto e proctalgia fugaz (dor passageira no reto).

A ausência de características patognomônicas torna a síndrome do intestino irritável um diagnóstico de exclusão. Considerando esse aspecto, e com o intuito de reduzir a necessidade de investigações caras e desnecessárias, foram envidados esforços para um diagnóstico positivo da síndrome do intestino irritável. No momento, a definição mais aceita da síndrome do intestino irritável baseia-se nos denominados "critérios de Roma", que foram estabelecidos por consenso de uma comissão de especialistas internacionais que se reuniram em Roma, em 1989 e 1992 (Boxe 10.11).

Além da avaliação dos sintomas com base nos critérios de Roma, parece ser necessário proceder a uma triagem limitada para doença orgânica, incluindo exame físico completo, hemograma completo e análise bioquímica de rotina (incluindo velocidade de hemossedimentação e, provavelmente, níveis séricos dos hormônios tireóideos), exame parasitológico das fezes e sigmoidoscopia flexível mais enema de bário (ou colonoscopia total em pacientes com mais de 50 anos de idade). Podem ser necessários outros testes, de acordo com o subtipo sindrômico ou as características particulares do paciente.

Boxe 10.11 Critérios de Roma para a síndrome do intestino irritável

Pelo menos três meses de sintomas contínuos ou recorrentes, que consistem em:
- Dor abdominal que é
- Aliviada com a defecação ou
- Associada a alteração na consistência das fezes ou
- Associada a alteração na freqüência das evacuações

Com dois ou mais dos seguintes achados (pelo menos em 25% das ocasiões ou dias):
- Alteração da freqüência de evacuações (>3 vezes/dia ou <3 vezes/semana)
- Alteração da consistência das fezes (pelotas fecais/duras ou semi-sólidas/aquosas)
- Alteração na eliminação das fezes (esforço, urgência ou sensação de evacuação incompleta)
- Eliminação de muco
- Distensão abdominal

Epidemiologia da síndrome do intestino irritável

Como já foi dito, a síndrome do intestino irritável é uma das causas mais freqüentes de encaminhamento ao gastroenterologista. Entretanto, muitos pacientes não procuram assistência médica. Em conseqüência, a verdadeira prevalência da síndrome do intestino irritável deve ser estimada por meio de questionário sobre sintomas em levantamentos de populações. Uma revisão recente dos estudos publicados indica que, na Grã-Bretanha e nos Estados Unidos, a síndrome do intestino irritável acomete 14-24% das mulheres e 5-19% dos homens. Em geral, a SII é mais freqüente nas mulheres. Em estudos que estratificaram os grupos por idade, foi observada uma redução da freqüência em idosos. A prevalência parece ser igual em indivíduos brancos e negros, porém mais baixa nos hispânicos. Entretanto, os dados sobre a prevalência racial da síndrome do intestino irritável são complicados por influências culturais. Existem poucos estudos epidemiológicos em países não-ocidentais. Os dados disponíveis sugerem que a síndrome do intestino irritável é rara na África Subsaariana, enquanto parece ser comum no Japão, na China, no subcontinente indiano e na América do Sul.

Patogenia da síndrome do intestino irritável

A descrição detalhada dos mecanismos patogênicos que se acredita estejam envolvidos no desenvolvimento da síndrome do intestino irritável está além do propósito de um livro de nutrição clínica. No momento, está sendo desenvolvido um modelo fisiopatológico neurobiológico da síndrome do intestino irritável, que inclui alterações nos mecanismos autônomos, neuroendócrinos e de modulação da dor. A alteração da sensibilidade glicerossomática (a denominada "hiperalgesia visceral") parece desempenhar um importante papel nesses modelos, levando ao desenvolvimento de sintomas de intestino irritável. O estresse psicológico e/ou transtornos psicológicos específicos (ansiedade/depressão) contribuem para exacerbar os sintomas. As infecções intestinais também foram incriminadas como fator desencadeante. O papel dos componentes dietéticos nessa rede patogênica é discutido na próxima seção.

Intolerância a alimentos e síndrome do intestino irritável

Muitos pacientes com a SII acreditam que seus sintomas sejam desencadeados por alimentos específicos; entretanto, é difícil provar essa relação causal. Muitos estudos investigaram o papel de vários alimentos no desenvolvimento dos sintomas da SII, com resultados controversos. A resposta positiva a uma dieta de eliminação varia de 15 a 71%, e exposições duplo-cegas controladas por placebo identificam alimentos responsáveis em 6-58% dos casos. O leite, o trigo e os ovos, bem como alimentos ricos em salicilatos (café, nozes, milho, vinho, tomate etc.) ou aminas (chocolate, bananas, vinho, tomate etc.), são mais freqüentemente identificados como causa de exacerbação dos sintomas. Todavia, os estudos apresentaram notáveis limitações no seu plano, de modo que não se sabe ao certo se as reações adversas a alimentos representam um fator-chave na exacerbação dos sintomas, ou se a manipulação dietética constitui uma opção terapêutica válida.

O papel da má-absorção de açúcares individuais (i. e., lactose, frutose, sorbitol) no desenvolvimento dos sintomas do intestino irritável merece um comentário particular. Relatou-se a ocorrência de má-absorção de lactose em cerca de 25% dos pacientes com síndrome do intestino irritável nos Estados Unidos e na Europa Setentrional, onde a prevalência pode atingir 52-68% em países do Mediterrâneo. Além das influências geográficas, a seleção dos pacientes pode ser responsável por essas diferenças. A má-absorção de lactose pode causar diarréia osmótica e distensão e, portanto, pode ser mais freqüente no subgrupo de pacientes nos quais esses sintomas predominam. Numa série de pacientes finlandeses não selecionados, constatou-se uma relação fraca entre a má-absorção de lactose, a intolerância à lactose e os sintomas de intestino irritável. À luz desses dados, a investigação de rotina para a má-absorção de lactose não parece ser aconselhável em todos os pacientes com SII. Todavia, a má-absorção de lactose deve ser investigada por um teste de depuração respiratória do hidrogênio após uma carga oral de lactose em pacientes nos quais a diarréia e/ou distensão abdominal predominam, sobretudo nos países onde a deficiência de lactase é altamente prevalente.

Ocorre também má-absorção de frutose e sorbitol entre pacientes com SII. A prevalência da má-absorção é particularmente significativa quando ambos os açúcares são administrados concomitantemente (31-92%). Embora esses valores não difiram daqueles observados em controles sadios, a intensidade dos sintomas após a ingestão desses açúcares é significativamente maior nos pacientes com a SII. Essa diferença não parece dever-se a dismotilidade intestinal e hipersensibilidade à distensão, porém a um aumento da capacidade de fermentação nos pacientes com síndrome do intestino irritável. Como no caso da lactose, devem-se efetuar testes de

depuração respiratória do hidrogênio utilizando frutose, sorbitol e misturas de frutose + sorbitol como substrato em pacientes com síndrome do intestino irritável nos quais predominam os sintomas de diarréia e/ou distensão abdominal.

Conseqüências nutricionais da síndrome do intestino irritável

Felizmente, a desnutrição não é particularmente prevalente entre pacientes com SII. Com efeito, esse diagnóstico deve ser aventado quando existe acentuada deficiência nutricional ou perda de peso. Nesse contexto, é preciso ampliar a avaliação diagnóstica de doença orgânica através de exames laboratoriais e de imagem específicos para afastar a possibilidade de DII, doença celíaca, neoplasia GI, pancreatite crônica, câncer pancreático etc.

Apesar da raridade da desnutrição na síndrome do intestino irritável, alguns pacientes tendem a atribuir todos os seus sintomas à "última refeição". Em conseqüência, esses pacientes algumas vezes ingerem dietas cada vez mais restritivas e não balanceadas, o que pode levar a uma desnutrição protéico-energética ou à deficiência de micronutrientes.

Manejo dietético da síndrome do intestino irritável

O tratamento da síndrome do intestino irritável (SII) deve basear-se na natureza e gravidade dos sintomas, no grau de transtorno fisiológico e comprometimento funcional e na presença de transtorno psicossocial afetando a evolução da doença. Os pacientes com sintomas leves respondem à orientação e tranqüilização, enquanto se recomenda o uso de agentes antiespasmódicos (anticolinérgicos) ou agentes antidepressivos em baixa dose (antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptação de serotonina) para pacientes mais sintomáticos. Todavia, é preciso ter em mente que 40-70% respondem ao placebo.

Nesse contexto, é importante evitar dietas restritivas e monótonas, visto que, conforme assinalado anteriormente, muitos pacientes tendem a excluir de sua dieta um grande número de alimentos sem nenhuma razão sólida para isso. Depois de uma entrevista dietética acurada, a maioria dos pacientes irá perceber que um determinado alimento, que aparentemente causou sintomas numa ocasião específica, foi bem tolerado em outras circunstâncias. Por conseguinte, de modo geral, a maioria dos pacientes com SII pode (e deveria) ingerir uma dieta balanceada sem restrições. Todavia, em alguns pacientes cujos sintomas são repetidamente deflagrados pela ingestão de alimentos, uma dieta de exclusão pode ser benéfica. Além disso, uma percentagem considerável de pacientes com má-absorção associada de açúcares melhora após excluir o açúcar incriminado da dieta.

Durante anos, as dietas ricas em fibras e/ou a adição de agentes formadores de massa (i. e., farelo) foram aceitas como medidas terapêuticas efetivas para pacientes com SII. Com efeito, essa recomendação ainda aparece nas edições mais recentes de compêndios de gastroenterologia conceituados. Entretanto, vários estudos clínicos cruzados randomizados mostraram que a administração de 12-15 g de farelo ou 20 g de fibra de milho ao dia não foi superior ao placebo na melhora dos sintomas do intestino irritável. Na verdade, mais da metade dos pacientes de uma grande série não controlada sentiu que piorava após a suplementação de farelo. As dietas ricas em fibras podem, pelo menos em parte, agravar os sintomas por um aumento na produção de gases, visto que, conforme assinalado anteriormente, os pacientes com SII parecem ter maior capacidade de fermentação.

Apesar dessas considerações, as dietas ricas em fibras ou os suplementos de fibras não devem ser totalmente retirados do arsenal terapêutico da síndrome do intestino irritável. Os suplementos de fibras podem ser particularmente úteis para pacientes com prisão de ventre. Os colóides hidrofílicos, como derivados do *Psyllium* e metilcelulose, tendem a provocar menos gases (ou mais lentamente). Além disso, em virtude de suas propriedades hidrofílicas, esses agentes ligam-se à água e impedem a desidratação excessiva das fezes, bem como o excesso de liquidez. Por conseguinte, podem ser igualmente efetivos em pacientes nos quais predomina a constipação ou a diarréia.

Doença diverticular

Definição e epidemiologia

Embora os divertículos (i. e., bolsas que fazem protrusão da parede do intestino) possam ocorrer em qualquer parte do intestino, o termo "doença diverticular" refere-se habitualmente à presença de divertículos no intestino grosso, particularmente no cólon sigmóide. Com efeito, 95% dos casos de divertículos colônicos acometem esse segmento, que está exclusivamente afetado em 65% dos pacientes.

A doença diverticular é muito comum, particularmente nos países industrializados. A prevalência da doença aumenta com a idade, sendo rara em indivíduos com menos de 40 anos, ao passo que é observada em mais de um terço dos indivíduos com mais de 65 anos. A doença diverticular é rara em indivíduos que vivem em países em desenvolvimento. Todavia, o risco aumenta rapidamente quando essas pessoas migram para sociedades ocidentais.

Cerca de 80% dos pacientes com doença diverticular nunca apresentam sintomas. Quando sintomáticos, os pacientes queixam-se de dor no quadrante inferior do abdome, habitualmente em cólica, e de alterações nos hábitos intestinais. De fato, esses sintomas assemelham-se, em sua maior parte, aos da síndrome do intestino irritável. Ocorrem complicações em cerca de 5% dos casos, que consistem principalmente em infecção de um divertículo (diverticulite), podendo resultar em perfuração intestinal ou formação de abscesso. Além disso, pode ocorrer sangramento gastrointestinal, sobretudo de divertículos no cólon direito.

Fibras dietéticas e doença diverticular

A hipersegmentação colônica, resultando em hipertensão intraluminal, foi incriminada como causa primária da doença diverticular. A elevação da pressão intraluminal (miochose) parece resultar em herniação da mucosa e produção de divertículos. Todavia, esses transtornos de motilidade não são observados em todos os pacientes com divertículos.

Embora não haja evidências diretas para prová-lo, existem vários dados sugerindo que a doença diverticular pode ser causada por uma dieta deficiente em fibras. De fato, ocorre mais freqüentemente em onívoros do que em vegetarianos, e os indivíduos que consomem uma dieta rica em carnes, com baixo teor de fibras, correm risco particular. A patologia essencial na doença diverticular consiste em hipertrofia muscular do cólon. Acredita-se que se deva à necessidade de propelir o conteúdo fecal de consistência dura. Quando ocorre espessamento muscular, a luz intestinal torna-se estreita, formando uma pequena câmara com alta pressão, resultando na formação de divertículos.

O tratamento da doença diverticular não complicada baseia-se no uso de uma dieta rica em fibras. Os suplementos de farelo mostraram-se efetivos em estudos clínicos tanto controlados quanto não controlados. O farelo parece ser mais efetivo do que outras fontes de polissacarídeos não-amido e agentes formadores de bolo fecal. Entretanto, como na síndrome do intestino irritável, os suplementos de fibras podem aumentar a flatulência e a distensão abdominal. Por conseguinte, deve-se tentar sempre inicialmente uma dieta rica em fibras.

10.6 Perspectivas futuras

As pesquisas futuras sobre o papel da nutrição e dos nutrientes no trato GI provavelmente enfocarão os efeitos de nutrientes individuais sobre a expressão gênica. Nos últimos anos, surgiu a hipótese de que os produtos digestivos finais e/ou seus derivados metabólicos podem regular a expressão de genes pancreáticos de modo direto e independentemente da estimulação hormonal. Hoje em dia, o papel dos ácidos graxos no controle da expressão gênica encontra-se em sua fase inicial de elucidação, e ainda não se sabe se esse mecanismo está ou não relacionado à adaptação pancreática a gordura dietética, de modo que sua definição exige pesquisas adicionais.

As informações atuais sobre a expressão de genes de desenvolvimento no intestino e sobre a regulação dietética dos genes expressos no epitélio intestinal em desenvolvimento limitam-se apenas a alguns genes, que incluem primariamente genes de alta expressão envolvidos em funções celulares diferenciadas (ver Cap. 5). A estrutura e os teores de carboidratos em muitos alimentos e ingredientes podem ser manipulados para obter propriedades fisioquímicas específicas e benéficas para a estrutura do alimento, bem como para produzir uma variedade de efeitos fisiológicos. Pode-se esperar que muitos alimentos funcionais no futuro venham a conter esses carboidratos especialmente selecionados ou modificados; entretanto, as conseqüências desses carboidratos em termos metabólicos e para a saúde precisam ser examinadas de modo mais detalhado antes que seu benefício para a saúde possa ser justificado (ver Cap. 5).

A área da probiose representa outro campo de pesquisa atual, e a manipulação da microflora colônica possui um verdadeiro potencial para o manejo terapêutico da doença GI.

A aquisição de maior conhecimento em todas essas áreas levará a uma melhor compreensão dos mecanismos através dos quais os nutrientes afetam a saúde GI.

Referências e leituras sugeridas

Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120–2137.

Farthing MJG. Tropical malabsorption and tropical diarrhea. In: *Selisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 6th edn (M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds), pp. 1574–1584. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.

Fernández Bañares F, Cabré E, Esteve Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 356–364.

Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112: 1830–1838.

Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: Time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39–40.

Gassull MA, Cabré E. The role of nutrition in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: *Falk Symposium 106: Advances in Inflammatory Bowel Disease* (P Rutgeerts, J-F Colombel, S Hanauer, J Schölmerich, GN Tytgat, A Van Gossum, eds), pp. 80–88. London: Kluwer Academic, 1999.

Gassull MA, Fernández Bañares F, Cabré E, Esteve Comas M. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. In: *Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding*, 3rd edn (JL Rombeau, RH Rolandelli, eds), pp. 403–416. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997.

Gassull MA, Fernández Bañares F. Nutrition in inflammatory bowel disease. In: *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*, 2nd edn. (J Payne-James, G Grimble, DBA Silk, eds), pp. 553–573. London: Greenwich Medical Media, 2001.

Gray GM. Persistence of diarrhea in treated celiac sprue: refractory disease or another organ's malfunction? *Gastroenterology* 1997; 112: 2146–2147.

Jewell DP. Ulcerative colitis. In: *Selisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th edn (M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds), pp. 1735–1761. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.

Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755–1759.

Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354–365.

Ramsey DJ, Smithard DG. Assessment and management of dysphagia. *Hosp Med* 2004; 65: 274–279.

Simmang CL, Shires GT. Diverticular disease of the colon. In: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th edn (M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds), pp. 1788–1798. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.

Somers SC, Lembo A. Irritable bowel syndrome: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 507–529.

Ukleja A, Scolapio JS, Buchman AL. Nutritional management of short bowel syndrome. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 161–168.

Wilmore DW. Indications for specific therapy in the rehabilitation of patients with the short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 895–906.

11

Nutrição nas Doenças do Fígado

Marietjie G Herselman, Demetre Labadarios,
Christo J Van Rensburg e Aref A Haffejee

Mensagens importantes

- O fígado está intimamente envolvido no metabolismo e no armazenamento de nutrientes, bem como na homeostasia da água e do sódio, e o comprometimento da função hepática está associado a uma ampla gama de anormalidades nutricionais.
- Os pacientes com doença hepática freqüentemente estão subnutridos e necessitam de proteína, energia e micronutrientes em quantidades suficientes para suprir suas necessidades e promover a regeneração dos hepatócitos. Entretanto, qualquer excesso dietético pode constituir um fator de risco para a própria patologia hepática (por exemplo, quantidades excessivas de vitamina A e energia).
- A proteína deve ser incluída na dieta de acordo com as necessidades, visto que sua eliminação da dieta só irá contribuir para a desnutrição protéico-energética (DPE), podendo, na verdade, agravar a encefalopatia hepática.
- Os benefícios a longo prazo do suporte nutricional na hepatopatia, a melhor via de alimentação e as fontes mais apropriadas de proteína ainda não foram confirmados por estudos de maior porte e mais bem controlados.

11.1 Introdução

Anatomia

O fígado é o maior órgão do organismo e localiza-se no quadrante superior direito do abdome. Existem dois lobos anatômicos, sendo o lobo direito aproximadamente seis vezes maior do que o esquerdo. Recebe suprimento sangüíneo duplo: a veia porta do fígado, que transporta sangue venoso proveniente do intestino e do baço, e a artéria hepática, que supre o fígado com sangue arterial. Esses vasos sangüíneos penetram o fígado através da porta do fígado, dividindo-se em ramos para os lobos esquerdo e direito. A veia hepática transporta sangue do fígado de volta ao coração. O fígado é recoberto quase totalmente por peritônio e é mantido em sua posição por ligamentos peritoneais.

Funções

O fígado desempenha um papel central no metabolismo das proteínas, carboidratos, gorduras e drogas. Outras funções incluem o armazenamento de vitaminas e oligoelementos, a conversão do betacaroteno, do folato e da vitamina D em suas formas biologicamente ativas, a formação e a excreção de bile e a homeostasia do sódio e da água. Por conseguinte, o comprometimento da função hepática está associado a diversos transtornos metabólicos, alguns dos quais com conseqüências profundas no estado nutricional dos pacientes acometidos (Quadro 11.1). Além disso, convém assinalar que as condições catabólicas, como traumatismo e sepse, estão associadas a numerosas inter-relações metabólicas entre o fígado, o músculo e outros órgãos. Dependendo do grau de catabolismo, é acompanhado de respostas adaptativas no fígado, mais notavelmente a síntese de proteínas da fase aguda, diminuição na taxa de síntese de albumina, aumento da glicogenólise ou da gliconeogênese, produção aumentada de uréia e comprometimento da cetogênese.

Funções anabólicas

Controle da glicemia

O fígado em condições normais está intimamente envolvido no controle da glicemia através dos processos de glicogênese, glicogenólise, glicólise e gliconeogênese. Na doença hepática avançada, esses processos estão comprometidos, em virtude dos níveis elevados de glucagon, resistência à insulina, aumento do fator de necrose tumoral (TNF) e da interleucina I (IL-1), níveis dimi-

© 2005 MG Herselman, D Labadarios, CJ Van Rensburg, and AA Haffejee. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

Quadro 11.1 Resumo das funções do fígado sadio e das anormalidades associadas ao comprometimento da função hepática

Função	Efeitos comuns do comprometimento da função hepática
Anabólica	
Metabolismo dos carboidratos e controle da glicemia	Os níveis de glicemia podem estar normais, aumentados ou diminuídos
Síntese de proteínas	Hipoalbuminemia e edema ou ascite
	Comprometimento das funções de transporte
	Tendência hemorrágica, devido ao comprometimento da síntese de fatores da coagulação
	Relação BCAA:AAA anormal
Metabolismo dos lipídios	Má absorção de gordura
Síntese de sais biliares	O colesterol pode estar aumentado (colestase), diminuído (desnutrição) ou normal (cirrose)
Síntese de LCAT	
Conversão da vitamina D em sua forma ativa	Baixos níveis de vitamina D ativa
Catabólica	
Oxidação dos ácidos graxos	Pode haver elevação dos triglicerídeos
Destoxificação	Baixos níveis de uréia
	Hiperamonemia
	Ação prolongada de medicamentos
Fagocitose	Resposta inflamatória
Conjugação e excreção de bilirrubina	Icterícia
Inativa e excreta a aldosterona, glicocorticóides e hormônios sexuais	Hiperaldosteronismo e hipopotassemia Alteração do metabolismo dos estrogênios e androgênios
Armazenamento	
Vitaminas lipossolúveis	Deficiência de vitamina K com tendência hemorrágica
	Níveis elevados de vitamina K com necrose dos hepatócitos, hepatite, cirrose ativa, câncer hepático primário
Vitamina B_{12}	Deficiência de vitamina D com transtornos ósseos
Folato	Baixas reservas de vitamina B_{12} e folato
Oligoelementos	
Homeostática	
Água e sódio	Retenção de água e de sódio com ascite e edema, devido ao hiperaldosteronismo

Adaptado de Sherlock e Dooley (1993), Morgan (1999) e Stolz (2002).
LCAT, lecitina colesterol aciltransferase; BCAA, aminoácidos de cadeia ramificada; AAA, aminoácidos aromáticos.

nuídos do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e redução da capacidade de armazenamento em conseqüência da fibrose hepática. Na presença de leve comprometimento hepático, o nível de glicemia é habitualmente mantido dentro da faixa normal. Entretanto, na hepatopatia crônica avançada, foi relatada a ocorrência de comprometimento da tolerância à glicose em cerca de 36% dos pacientes com cirrose, dos quais 37% foram diagnosticados como diabéticos. Nos casos agudos e terminais de doença hepática, pode ocorrer hipoglicemia em virtude de uma redução na gliconeogênese e na síntese de glicogênio. A hipoglicemia decorrente de uma diminuição da conversão do piruvato em glicose também pode ocorrer na hepatopatia alcoólica.

Metabolismo das proteínas e dos aminoácidos

O fígado é responsável pela síntese de diversas proteínas, incluindo albumina, transferrina, pré-albumina, proteína de ligação do retinol, alfa-fetoproteínas, proteínas de fase aguda, complemento, ceruloplasmina e proteínas envolvidas na coagulação. Na presença de comprometimento da função hepática, as concentrações séricas dessas proteínas podem estar anormais, devido a níveis elevados de glucagon e de citocinas, e a redução de suas concentrações pode estar associada a hipoalbuminemia, transporte deficiente de nutrientes e tendência a hemorragia. O fígado também desempenha um papel na manutenção de um perfil normal de aminoácidos através dos processos de transaminação, desaminação e descarboxilação. Em geral, o comprometimento da função hepática está associado a um aumento dos aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano) e da metionina e a uma redução dos aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina).

Metabolismo dos lipídios

O fígado desempenha um importante papel na síntese de triacilgliceróis, lipoproteínas, colesterol, lecitina colesterol aciltransferase (LCAT – uma enzima envolvida na via de transporte reverso do colesterol) e ácidos biliares. Na presença de doença hepática,

ocorrem aumento da lipólise, maior oxidação de ácidos graxos não-esterificados e cetogênese normal ou aumentada. Os níveis séricos de colesterol estão elevados na colestase, e acredita-se que isso resulta de um aumento da síntese hepática, redução da atividade da LCAT e refluxo do colesterol biliar na circulação. Pode-se observar também um aumento das concentrações séricas de colesterol durante a recuperação da hepatite viral, na infiltração gordurosa do fígado e em alguns pacientes com cálculos biliares. Na cirrose, o nível sérico de colesterol costuma estar normal, e a observação de baixos níveis pode indicar a presença de desnutrição protéico-energética ou de descompensação hepática. Os níveis de triacilglicerol podem estar normais ou moderadamente elevados na doença hepatocelular e na icterícia obstrutiva, à exceção do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A falha na síntese hepática de apoproteína pode levar a esteatose hepática, devido ao comprometimento da exportação de triacilgliceróis do fígado, na forma de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), e a redução do reservatório de ácidos biliares pode levar ao desenvolvimento de esteatorréia.

Funções catabólicas

O fígado também desempenha algumas funções catabólicas, que incluem:

- a oxidação de ácidos graxos para uso como fonte de energia,
- a destoxificação da amônia e das drogas,
- a fagocitose de bactérias e endotoxina do trato gastrintestinal,
- a conjugação e excreção da bilirrubina e
- o catabolismo da aldosterona.

O fígado desempenha um papel de suma importância na homeostasia da amônia. A maior parte da amônia provém do intestino delgado, devido à degradação da glutamina em glutamato nas células da mucosa, e do intestino grosso, no qual a amônia é formada como produto de degradação das proteínas e da uréia pela flora intestinal. Todavia, a amônia também é sintetizada, em menor grau, no músculo esquelético e no rim, e sabe-se que ocorre um aumento da síntese de amônia durante o tratamento diurético e na hipopotassemia. No próprio fígado, são formadas grandes quantidades de amônia como produto de degradação das proteínas; todavia, essa amônia é utilizada na síntese de uréia e glutamina. Na presença de função hepática normal, dificilmente ocorre liberação de qualquer amônia do fígado. Entretanto, quando ocorre comprometimento da função hepática, pode haver uma redução da conversão de amônia em uréia em até 80%, uma redução associada a um aumento das concentrações sangüíneas de amônia e redução dos níveis sangüíneos de uréia.

A disfunção hepática pode levar a um prolongamento da meia-vida e das ações de certos fármacos (podendo exigir uma redução de sua dose) e ao desenvolvimento de icterícia, devido ao comprometimento da conjugação e/ou excreção da bilirrubina. A função fagocítica das células de Kupfer também é afetada na presença de disfunção hepática, podendo levar a uma resposta inflamatória que afeta adversamente o metabolismo e a função tecidual. Por fim, a redução do metabolismo da aldosterona resulta em elevação dos níveis de aldosterona, o que, por sua vez, está associado a uma retenção de sódio e de água, perda de potássio na urina e desenvolvimento de hipopotassemia, que se acredita contribua para a precipitação da encefalopatia hepática.

Armazenamento de nutrientes

O fígado é o local de armazenamento da glicose na forma de glicogênio, cujo nível atinge aproximadamente 90 g.

O fígado também tem a capacidade de armazenar grandes quantidades de vitaminas lipossolúveis, vitamina B_{12}, magnésio e metais, como zinco, ferro e cobre. É também responsável pela conversão do caroteno em vitamina A, do folato em 5-metiltetraidrofolato, da piridoxina em pirodoxal-5-fosfato e da vitamina D em 25-hidróxi-vitamina D. As anormalidades observadas nos transtornos hepáticos incluem tendência hemorrágica, devido à deficiência de vitamina K, e diminuição da hidroxilação da vitamina D.

Função homeostática

O fígado desempenha um importante papel na homeostasia da água e do sódio, bem como na manutenção do volume plasmático normal. O sistema de renina-angiotensina-aldosterona é ativado em pacientes com cirrose hepática e ascite. Em conseqüência, ocorrem diminuição na depuração de água livre e aumento da absorção de sódio, podendo levar a um aumento do volume plasmático.

11.2 Doenças do fígado

Hepatite viral aguda

A hepatite aguda pode ser causada pelos vírus A, B, C, D ou E. Seu modo de transmissão, o seu genoma e as características clínicas diferem, assim como o tratamento e as medidas profiláticas para prevenção da infecção (Quadro 11.2).

A hepatite A é altamente contagiosa, porém regride habitualmente em algumas semanas e não se torna crônica. Nas crianças, cerca de 80% dos casos permanecem assintomáticos. A hepatite A tem mais tendência a produzir sintomas nos adultos, nos quais se verifica o desenvolvimento de icterícia em cerca de um terço dos casos. O manejo é conservador, e os pacientes são cuidadosamente monitorados visando identificar o pequeno número daqueles que podem desenvolver insuficiência hepática fulminante.

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é habitualmente assintomática; 70% dos indivíduos apresentam infecção subclínica, enquanto ocorre hepatite aguda em 20–25%. A maioria dos

Quadro 11.2 Classificação da hepatite viral aguda

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Transmissão	Orofecal Sexual	Parenteral Sangue Sexual Saliva Perinatal	Usuários de drogas IV Sangue Sexual, raro Saliva Perinatal	Parenteral Sangue Sexual, raro	Orofecal Perinatal
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Período de incubação	15–50 dias	28–180 dias	14–160 dias	30–180 dias	15–60 dias
Prevalência	Alta	Alta	Moderada	Baixa, regional	Regional
Necrose hepática	Rara	Rara	Sim	Rara	Sim
Hepatite crônica	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Carcinoma hepatocelular	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Portador	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Terapia	Não	Interferon Nucleosídeo	Interferon Ribavirina	Interferon	Não
Profilaxia	Higiene Inoculação	HbsAg recombinante Modificação do comportamento	Teste rotineiro de doadores de sangue	HbsAg recombinante	Higiene

Adaptado de Sherlock e Dooley (1993), Berenguer e Wright (2002), Gerlich e Thomssen (1999), Ryder e Beckingham (2001).
HAV, vírus da hepatite A; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HDV, vírus da hepatite D; HEV, vírus da hepatite E; HbsAg, antígeno de superfície da hepatite B.

pacientes recupera-se; todavia, cerca de 10% progridem para a hepatite crônica, e 1% dos pacientes com hepatite aguda morre de encefalopatia hepática (Fig. 11.1). Os pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B podem ainda ser subdivididos em portadores, que não necessitam de tratamento, e naqueles com hepatite B crônica, que podem progredir para a cirrose e a insuficiência hepática. Todos os casos de infecção pelo vírus da hepatite B devem ser notificados, e os contatos íntimos devem ser submetidos a triagem e vacinados.

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) constitui uma importante causa de hepatite crônica, e 20% dos pacientes acabam desenvolvendo cirrose. Embora a identificação precoce de casos de hepatite C aguda seja difícil, ela é aconselhável, visto que o tratamento precoce com interferon alfa pode reduzir o risco de infecção crônica. Cerca de 80% dos pacientes não tratados desenvolvem hepatite C crônica, em comparação com menos de 50% daqueles que recebem tratamento com interferon. O vírus delta é um vírus de RNA incompleto, que necessita do HBV para sua replicação. A infecção pelo vírus delta (HDV) pode afetar todos os grupos de risco para infecção pelo HBV e pode tornar-se crônica. A vacinação contra a infecção pelo HBV também confere proteção contra o HDV. A infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) pode causar epidemias de hepatite aguda autolimitada, cuja evolução assemelha-se àquela da hepatite A.

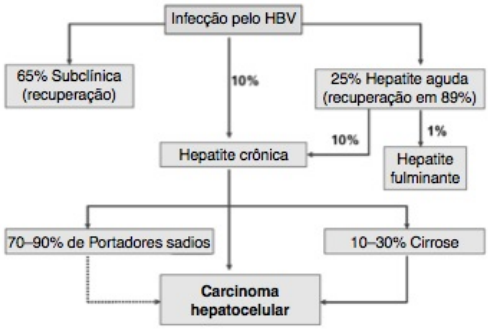


Fig. 11.1 A evolução da infecção aguda pelo vírus da hepatite B. Adaptada de Sherlock e Dooley (1993) e Dusheiko (1999).

Os sinais e sintomas comuns de hepatite viral aguda incluem anorexia, náusea e vômitos durante a fase pré-ictérica (4–7 dias), hipersensibilidade abdominal e icterícia, cuja duração pode estender-se por até 30 dias ou mais (Fig. 11.12). Pode-se verificar um aumento de até 20 vezes nos níveis de aspartato e alanina transaminase (AST e ALT), e os níveis de bilirrubina e da fosfatase alcalina (ALP) também estão habitualmente elevados. A leucopenia também é comum. Outros sintomas incluem fadiga e mal-estar, alterações do olfato ou paladar, cefaléia, fotofobia e diarréia. Entretanto, uma alta percentagem de casos permanece assintomática.

Durante a doença aguda, as necessidades de proteína e de energia dependem do grau de catabolismo. Devido à anorexia e vômitos, os pacientes podem preferir refeições menos volumosas, tomadas a intervalos mais freqüentes durante o dia. Deve-se considerar a via enteral ou parenteral se a ingestão adequada por via oral não for possível, e o equilíbrio hídrico precisa ser cuidadosamente monitorado, visto que os pacientes com hepatite grave podem não ser capazes de excretar uma carga hídrica.

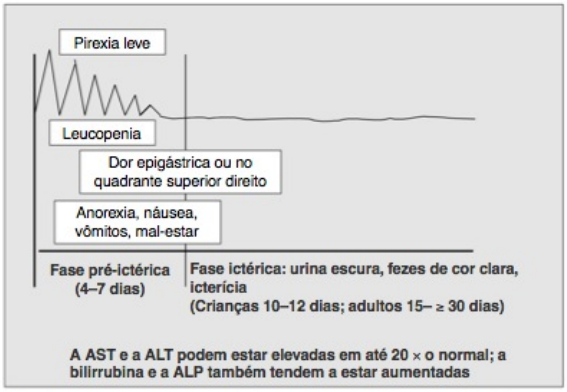


Fig. 11.2 Sinais e sintomas da hepatite viral aguda. De Sherlock e Dooley 1993; Hasse *et al.* (2000); Popper (1964).

Hepatite crônica

A hepatite crônica é definida como a persistência de lesão hepática, sem qualquer melhora, por mais de seis meses. Pode ser viral (HBV, HCV ou HDV), auto-imune ou induzida por fármacos e leva ao risco de cirrose, câncer hepático e insuficiência hepática. Todos os tipos de hepatite crônica possuem as mesmas características clínicas, bioquímicas e histológicas. Os pacientes podem ser assintomáticos, e as manifestações tardias consistem em hipertensão porta complicada por sangramento de varizes esofágicas. As anormalidades bioquímicas podem incluir níveis elevados de bilirrubina, enzimas hepatocelulares e gamaglobulina. A perda de peso constitui uma característica comum da hepatite C crônica, que pode estar relacionada a um aumento no gasto de energia. Foi relatada uma acentuada elevação do gasto energético em repouso (GER) em 47 pacientes com a hepatite C crônica (sem cirrose), e a relação GER/massa sem gordura (MSG) foi significativamente maior nos pacientes do que nos controles sadios. O GER também exibiu uma correlação com a carga viral, mas não com o estado histológico ou a função hepatocelular, sugerindo que o hipermetabolismo constitui o resultado direto da replicação do HCV, mais do que a conseqüência da inflamação hepática. O tratamento com interferon reduziu significativamente o grau de hipermetabolismo nos pacientes que responderam, com notável declínio da carga viral e da relação GER/MSG.

Insuficiência hepática aguda

A insuficiência hepática aguda é freqüentemente provocada, entre outras causas, por toxicidade de drogas ou hepatite viral e caracteriza-se por necrose maciça dos hepatócitos, rapidamente seguida de disfunção cardiopulmonar, transtornos acentuados da coagulação, insuficiência renal e edema cerebral. O termo insuficiência hepática fulminante é reservado para o contexto clínico em que pacientes com hepatopatia previamente existente desenvolvem de súbito insuficiência hepática rapidamente progressiva com encefalopatia hepática em oito semanas após o início da doença aguda. Mesmo quando os pacientes apresentam um estado nutricional satisfatório no início da insuficiência hepática fulminante, tendem a desenvolver desnutrição protéico-energética (DPE) em 7–10 dias. O suporte nutricional nesses pacientes muito instáveis pode representar um desafio, devido a problemas com o acesso venoso, a ocorrência de coagulopatia, sepse, deterioração da função renal e alterações hemodinâmicas rápidas. Os agentes procinéticos podem estar indicados para pacientes com esvaziamento gástrico tardio, a fim de proporcionar uma nutrição ótima.

Nos pacientes que necessitam de hemodiálise para o tratamento da insuficiência renal, é preciso ter cuidado para repor as perdas de aminoácidos. Essa medida é particularmente importante no caso de terapia de reposição renal contínua, em que essas perdas podem ser altas. Uma vez recuperado o paciente, o enfoque deve concentrar-se na restauração do estado nutricional utilizando os princípios básicos de alimentação saudável. Embora essa situação clínica esteja associada a uma elevada taxa de mortalidade, o prognóstico melhorou ultimamente, devido a uma melhor assistência intensiva. Os pacientes com insuficiência hepática fulminante são suscetíveis a uma ampla variedade de complicações além da encefalopatia (que constitui parte da definição do transtorno). Essas complicações incluem edema cerebral, insuficiência renal, hipoglicemia, acidose metabólica, sepse, coagulopatia e colapso hemodinâmico. Todos os pacientes com insuficiência hepática fulminante devem ser tratados numa unidade de terapia intensiva, num centro capaz de efetuar um transplante de fígado. O único tratamento comprovado que melhora o desfecho na insuficiência hepática fulminante

consiste no transplante de fígado ortotópico, que está associado a uma taxa de sobrevida em um ano de mais de 80%. O suprimento de uma nutrição ótima a esses pacientes é de importância vital para facilitar a regeneração dos hepatócitos.

Hepatopatia alcoólica

A hepatopatia alcoólica pode ser classificada em infiltração gordurosa do fígado ou esteatose (80% dos alcoólatras inveterados), hepatite alcoólica (10–35%) e fibrose e/ou cirrose (10%). A hepatite alcoólica é potencialmente reversível em seus estágios iniciais, mas pode progredir para a cirrose. Todavia, pode ser fatal, mesmo na ausência de cirrose. O risco de desenvolvimento de cirrose depende da quantidade e da duração do consumo de álcool. A quantidade de álcool necessária para causar hepatopatia alcoólica é controvertida, porém a doença tem sido associada ao consumo diário de mais de 40 g de álcool absoluto durante muitos anos. O Royal College of Physicians no Reino Unido aconselha um limite semanal de 21 unidades de álcool para homens e de 14 unidades para mulheres. As mulheres absorvem cerca de 30% mais álcool do que os homens para a mesma quantidade consumida. Além disso, são mais suscetíveis a lesão hepática, tem mais tendência a sofrer recidiva após o tratamento e mais probabilidade de evoluir para a cirrose, mesmo quando interrompem a ingestão de álcool. O padrão de consumo de álcool também é importante, uma vez que foi constatado um aumento da lesão hepática pelo álcool em indivíduos que bebem com estômago vazio e naqueles que consomem múltiplas bebidas alcoólicas diferentes. A absorção do álcool também é menor quando são ingeridas bebidas de baixa concentração, como a cerveja, em comparação com bebidas contendo alto teor de álcool.

Patogenia e complicações da hepatopatia alcoólica

Existem vários mecanismos supostos envolvidos no desenvolvimento da hepatopatia alcoólica, incluindo os efeitos do acetaldeído, alteração redox, estresse oxidante e hipóxia.

Acetaldeído

A principal via metabólica no metabolismo do etanol é a sua conversão em acetaldeído, através do sistema de álcool desidrogenase (ADH) (Fig. 11.3).

A via do sistema de oxidação do etanol microssomal (SOEM), que é estimulado no abuso crônico de etanol, também gera acetaldeído. O acetaldeído é um metabólito extremamente reativo e tóxico, cujos possíveis efeitos hepatotóxicos incluem:

- Produção de radicais livres em altas concentrações de acetaldeído, com aumento na peroxidação dos lipídios
- Formação de complexo com a proteína (antigênico), que pode promover a síntese de colágeno hepático
- Aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF , fator alfa transformador do crescimento (TGF), IL-1 e IL6), que estimulam as células estreladas produtoras de colágeno
- Ligação a fosfolipídios
- Interferência no transporte mitocondrial de elétrons
- Inibição do reparo nuclear
- Interferência na função microtubular

Alteração redox

A oxidação do etanol mediada pela ADH é acompanhada de conversão do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) em nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que desvia o estado redox dos hepatócitos (Fig. 11.3). Este último processo está associado ao desenvolvimento de esteatose hepática,

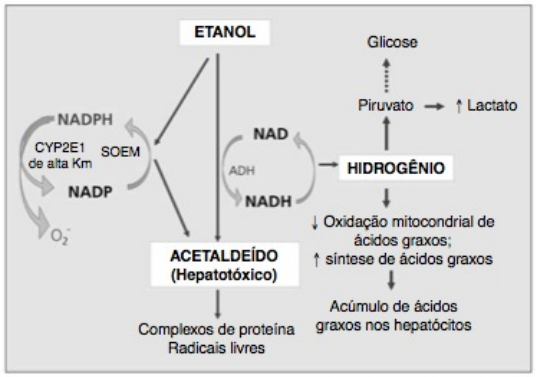


Fig. 11.3 Patogenia e complicações da hepatopatia alcoólica. O excesso de NADH desvia o estado redox dos hepatócitos, o que, por sua vez, afeta outros processos dependentes de NAD, como metabolismo dos lipídios e carboidratos (p. ex., esteatose) e gliconeogênese (podendo resultar em hipoglicemia profunda). Essas alterações são reversíveis com a abstinência; por outro lado, com o consumo crônico de etanol, o estado redox pode tornar-se prolongado. Adaptada de Sherlock e Dooley (1993); Maher (2002).

devido à síntese aumentada de ácidos graxos e inibição da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos. Isso leva ao acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, nos quais são esterificados e armazenados na forma de triacilgliceróis. Verifica-se também uma diminuição da conversão de piruvato em glicose (podendo levar ao desenvolvimento de hipoglicemia), bem como aumento na conversão em lactato e, conseqüentemente, maior risco de desenvolvimento de cirrose.

Estresse oxidante

A oxidação do etanol está associada à formação de várias espécies de radicais livres, que podem causar lesão oxidativa do fígado. Acredita-se que os radicais livres resultam da oxidação do etanol pelo citocromo P-4502E1 (CYP2E1) (Fig. 11.3); todavia, mais importante é o fato de que podem derivar das células de Kupfer. Outros fatores passíveis de contribuir para a formação de radicais livres incluem a mobilização do ferro da ferritina, devido à geração excessiva de NADH, leucócitos recrutados e neutrófilos. Os radicais livres têm sido associados a uma lesão direta dos hepatócitos por peroxidação lipídica. Esses efeitos podem ser amplificados se o consumo crônico de etanol desencadear uma depleção de antioxidantes, como as vitaminas E e A e a glutationa.

Hipóxia

O consumo de etanol tem sido associado a um estado hipermetabólico do fígado, com aumento do consumo de oxigênio pelos hepatócitos. Em conseqüência, os hepatócitos pericentrais assumem um estado de hipóxia relativa, resultando em depleção do trifosfato de adenosina (ATP) e lesão hepática. Todavia, acredita-se que o aumento no consumo de oxigênio hepático seja compensado por aumentos concomitantes do fluxo sangüíneo esplâncnico, de modo que a hipóxia só pode ocorrer durante períodos de abstinência.

A hepatite alcoólica, que pode progredir posteriormente para a cirrose, caracteriza-se por degeneração do parênquima hepático e fibrose alcoólica que, à semelhança da lesão da hepatite, aparece inicialmente na zona pericentral e, a seguir, progride para a fibrose panlobular nos indivíduos que continuam consumindo etanol. As anormalidades bioquímicas comuns incluem níveis séricos elevados de transaminases (com relação AST/ALT > 2) e da gama-glutamil transferase (GGT), hipopotassemia devido a ingestão dietética deficiente, baixos níveis plasmáticos de zinco, níveis séricos normais ou diminuídos de albumina, aumento do volume corpuscular médio (VCM) e da contagem de leucócitos e anemia. Outras anormalidades que podem surgir incluem níveis elevados de fosfatase alcalina (ALP), hiperbilirrubinemia, comprometimento da função plaquetária, aumento da temperatura, anorexia, náusea, vômitos, diarréia, hiperaldosteronismo e sinais clínicos de hepatopatia. O tratamento mais importante na hepatopatia alcoólica consiste em assegurar uma abstinência imediata e total do álcool.

Esteatose hepática não-alcoólica (EHNA)

A EHNA refere-se a um amplo espectro de lesão hepática, que inclui desde a esteatose simples até a esteato-hepatite não-alcoólica (ENA), que pode progredir para a cirrose e hepatopatia de estágio terminal. A esteatose é definida como um fígado contendo mais de 5% e até 40% de peso de triacilgliceróis. O transtorno é potencialmente reversível e, em geral, não envolve necrose, inflamação, fibrose nem cirrose; todavia, pode causar lesão dos hepatócitos. Os pacientes apresentam habitualmente hepatomegalia, mas podem ser assintomáticos nos demais aspectos. Podem ocorrer náusea e vômitos, com dor periumbilical, epigástrica ou no quadrante superior direito. Os achados laboratoriais incluem concentrações elevadas de AST e ALT, que podem estar apenas ligeiramente aumentadas para valores de menos de 5 vezes o normal. Os níveis de GGT e de fosfatase alcalina, bem como os níveis séricos de colesterol, triacilgliceróis, glicose e ferritina, também podem estar aumentados.

A ENA é uma síndrome de patologia hepática que se assemelha à hepatite alcoólica, mas que não resulta do consumo de álcool, uso de drogas ou qualquer outra causa identificável. Está quase sempre associada à síndrome de resistência à insulina (metabólica). É muito comum, em geral relativamente leve e superpõe-se a esteatose. Entretanto, pode progredir para a hepatopatia de estágio terminal. A prevenção e o tratamento têm por objetivo a correção da resistência à insulina, correção da obesidade central, tratamento da dislipidemia e atividade física.

A patogenia da EHNA permanece especulativa; entretanto, a retenção de triacilgliceróis no interior dos hepatócitos constitui um pré-requisito para o seu desenvolvimento. Em virtude do papel crucial do fígado no metabolismo dos ácidos graxos (Fig. 11.4), acredita-se que ocorre esteatose quando há:

- Aumento do suprimento de ácidos graxos livres das reservas de gordura ao fígado
- Síntese hepática aumentada de ácidos graxos a partir de carboidratos através da acetil-CoA
- Diminuição da oxidação dos ácidos graxos livres, devido à lesão mitocondrial
- Aumento da produção de triacilgliceróis a partir de ácidos graxos no fígado
- Remoção deficiente de triacilgliceróis do fígado na forma de VLDL.

Essencialmente, ocorre EHNA quando existe um desequilíbrio entre os fatores lipogênicos e lipotróficos, e acredita-se que a resistência à insulina desempenha um importante papel nesse processo. A resistência à insulina está associada a um acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, devido a aumento da lipólise (que aumenta os níveis circulantes de ácidos graxos) e hiperinsulinemia (que aumenta a glicólise e favorece o acúmulo de triacilgliceróis nos hepatócitos, devido à produção diminuída de apolipoproteína B-100).

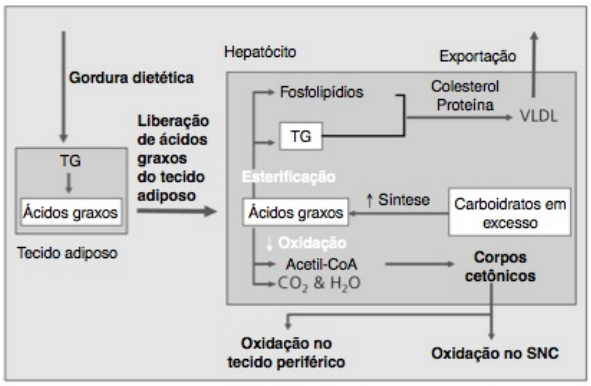


Fig. 11.4 Papel do fígado no metabolismo dos ácidos graxos. Adaptada de Sherlock e Dooley (1993); Angulo (2002).

Os níveis aumentados de ácidos graxos nos hepatócitos podem levar a um aumento do citocromo P-450, que pode resultar na produção de radicais livres e peroxidação lipídica das membranas dos hepatócitos, com progressão da esteatose simples para a ENA e cirrose.

As condições associadas ao desenvolvimento de EHNA incluem kwashiorkor, obesidade, diabetes melito não-insulino-dependente, hipertrigliceridemia, derivação jejunoileal e nutrição parenteral total. A esteatose no kwashiorkor deve-se a uma escassez de fatores lipotróficos e regride rapidamente com o suprimento de proteína. Em geral, não progride para a cirrose; entretanto, pode-se verificar o desenvolvimento de fibrose hepática. A obesidade mórbida (> 70% acima do peso normal) está associada à infiltração gordurosa do fígado, em decorrência da lipólise aumentada dos depósitos de gordura e do fluxo aumentado de ácidos graxos livres para o fígado. Ocorre em cerca de 60–90% dos indivíduos obesos, e, embora seja habitualmente reversível com a perda de peso, tem sido associada a ENA (uma forma fibrótica progressiva de EHNA) em 20–40% dos indivíduos.

Na derivação jejunoileal, a esteatose já está presente no pré-operatório devido à obesidade; entretanto, foi relatada a ocorrência de exacerbação pós-operatória, devido a uma diminuição dos fatores lipotróficos, aumento da lipólise devido à escassez de energia e efeito hepatotóxico da proliferação bacteriana. Entre 1% e 17% desses indivíduos podem desenvolver cirrose e insuficiência hepática; entretanto, o transtorno pode sofrer resolução parcial com o reparo da derivação.

A nutrição parenteral total (NPT) está algumas vezes associada a colestase e infiltração gordurosa do fígado, com aumento das concentrações de AST, ALT, ALP e bilirrubina depois de duas semanas de NPT. Em geral, normaliza-se com a interrupção da NPT; todavia, os pacientes que recebem NPT por longos períodos podem desenvolver hepatite, cirrose e colelitíase. Acredita-se que os mecanismos envolvidos incluam aumento da síntese de ácidos graxos livres (AGL) e diminuição da oxidação dos ácidos graxos e das lipoproteínas. Acredita-se que haja menos probabilidade de infiltração gordurosa do fígado com a administração de uma fonte balanceada de energia, composta de carboidratos e lipídios, e foi sugerido que os carboidratos não devem exceder 4 mg/kg/min, enquanto a gordura deve contribuir com 30–40% de energia total. A relação entre energia e nitrogênio deve ser de aproximadamente 150 cal:1 g N. Recomenda-se ainda que a vesícula biliar seja estimulada durante a NPT, a fim de prevenir a proliferação bacteriana excessiva e a colestase.

Outras causas de esteatose hepática incluem drogas (corticosteróides, tetracloreto de carbono, tetraciclina, valproato e outros agentes), hepatotoxinas, fatores metabólicos ou genéticos, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, doença intestinal inflamatória e diverticulose com proliferação bacteriana excessiva. O tratamento da infiltração gordurosa tem por objetivo eliminar a condição subjacente responsável (abstinência de álcool, ingestão adequada de proteínas, redução moderada do peso no obeso, descontinuação da NPT e controle dos níveis séricos de glicose e lipídios). É importante assinalar que a rápida perda de peso nos indivíduos obesos pode levar a necroinflamação, fibrose portal e estase biliar. De acordo com as recomendações atuais, a perda de peso não deve ultrapassar 500 g por semana em crianças ou 1.600 g por semana nos adultos.

Hepatopatia colestática

Ocorre colestase quando a bile não alcança o duodeno, resultando em seu acúmulo nos hepatócitos. Pode ser causada pela obstrução do ducto colédoco, defeitos neoplásicos ou de desenvolvimento ou incapacidade dos hepatócitos de secretar uma quantidade adequada de bile. Ocorre aumento de tamanho do fígado, e a colestase prolongada também pode resultar em cirrose

biliar. Os achados laboratoriais típicos incluem níveis sangüíneos elevados de bilirrubina, ALP e colesterol. Em geral, o paciente apresenta icterícia, prurido, xantomas (reversíveis), esteatorréia com má absorção de cálcio e de vitaminas lipossolúveis e osteodistrofia hepática.

O manejo nutricional da colestase consiste em melhorar ao máximo a ingestão de energia e de proteína, juntamente com suplementos de vitaminas lipossolúveis e dieta com baixo teor de gordura (< 40 g/dia), suplementada com triacilgliceróis de cadeia média (até 40 g por dia). Na presença de alterações ósseas, administra-se vitamina D_2 (100.000 unidades) por via intramuscular, a cada quatro semanas, adaptando a dose de acordo com os níveis séricos. Prefere-se a forma ativa da vitamina D nos casos com osteomalacia sintomática. O gliconato de cálcio (6 g) deve ser administrado em casos de colestase prolongada, e devem-se administrar suplementos de fosfato se os níveis séricos estiverem baixos. Estes últimos devem ser administrados em dias alternados com o cálcio, a fim de evitar a formação de complexos no intestino. Na presença de dor óssea intensa, pode-se administrar cálcio intravenoso (15 mg de cálcio/kg na forma de gluconato de cálcio em 500 mL de soro glicosado a 5%) durante 4 h diariamente, por um período de cerca de 7 dias, com estreita monitoração dos níveis sangüíneos. A colestiramina mostra-se útil no tratamento do prurido, por se ligar aos sais biliares no trato gastrintestinal. Todavia, é preciso ter em mente que a colestiramina liga-se também ao cálcio e às vitaminas lipossolúveis. Os glicocorticóides são úteis no manejo do prurido; entretanto, devem ser evitados, visto que irão contribuir para qualquer osteodistrofia hepática subjacente.

Doenças hereditárias

Doença de Wilson

A doença de Wilson é um transtorno hereditário autossômico recessivo que se caracteriza pelo acúmulo aumentado de cobre no fígado, no cérebro, nos rins, no coração, no músculo, no pâncreas e na córnea. O defeito primário é observado no fígado, com excreção diminuída de cobre na bile. As características da doença de Wilson incluem conteúdo hepático de cobre > 200–250 μg/g de peso seco, diminuição dos níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina e anéis de Kayser-Fleisch. As complicações consistem em lesão hepática com cirrose, transtornos neurológicos e psiquiátricos, hemólise, lesão tubular renal e desmineralização do osso. As opções de tratamento incluem D-penicilamina (agente quelante do cobre), trientina (se houver sensibilidade à D-penicilamina), zinco (que seqüestra o cobre no intestino) ou transplante de fígado. O tratamento dietético tem valor limitado; todavia, uma dieta com baixo teor de cobre (1,5 mg/dia) pode ter algum valor. As fontes ricas em cobre dietético incluem moluscos, frutas secas, chocolate, nozes, brócolis, fígado, cogumelos e legumes. Com tratamento precoce e efetivo, os pacientes podem ter uma vida normal.

Hemocromatose

A hemocromatose é um defeito metabólico autossômico recessivo, com aumento da absorção intestinal de ferro, resultando em deposição excessiva de ferro no fígado, pâncreas, baço, coração, rins, mucosa gastrintestinal, pele e testículos. As complicações hepáticas incluem fibrose hepática, fibrose e carcinoma hepatocelular. Foi estimada a ocorrência de diabetes em cerca de dois terços dos pacientes com hemocromatose; todavia, hoje em dia, sua freqüência diminuiu em conseqüência do diagnóstico mais precoce do transtorno, e, em geral, não é observado na ausência de cirrose. Quando presente, pode ser controlado por dieta e/ou medicamentos orais; todavia, em alguns pacientes, o tratamento pode ser difícil, mesmo com grandes doses de insulina. O cérebro e o sistema nervoso central não estão afetados. O ferro pode causar lesão do fígado através de peroxidação lipídica, depósito de hemossiderina nos lisossomos e aumento de colágeno. Nos estágios iniciais da doença, ocorre apenas aumento da absorção de ferro que, posteriormente na evolução da doença, é seguida de diminuição dos níveis séricos de transferrina, aumento dos níveis séricos de ferro, ferro hepático e ferro corporal total, lesão tecidual progressiva e, por fim, cirrose com cerca de 40–50 anos de idade (Fig. 11.5).

As características da doença incluem dor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, pâncreas fibrótico, atrofia testicular, pigmentação da pele, aumento do nível sérico de ferro, ferritina, saturação da transferrina e aumento do índice de ferro hepático. Na ausência de anemia, o tratamento inclui flebotomia (500 mL uma ou duas vezes por semana, até obter uma queda do hematócrito para valores abaixo de 37%), que remove cerca de 250 mg de ferro de uma vez. É seguida de flebotomia de manutenção de 1 unidade de sangue total a cada 2–3 meses (a suplementação de folato é essencial). Entretanto, se houver anemia, podem-se

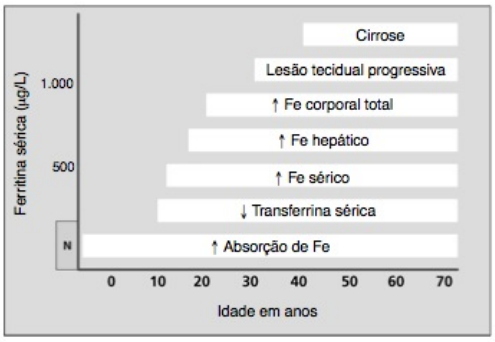


Fig. 11.5 A evolução clínica e o estado do ferro na hemocromatose. Sherlock e Dooley (1993). N, faixa normal.

utilizar agentes quelantes. A restrição dietética do ferro não é muito efetiva, porém foi recomendada uma redução do ferro hêmico, da vitamina C e do álcool. O alimento também não deve ser preparado em panelas de ferro. Se o tratamento for iniciado antes do aparecimento de cirrose, os pacientes têm uma expectativa de vida normal.

Cirrose hepática

A cirrose hepática representa o estágio terminal de diferentes doenças hepáticas crônicas. Pode desenvolver-se em conseqüência de consumo crônico de álcool, hepatite viral, drogas, substâncias tóxicas, colestase prolongada, transtornos vasculares, autônomos e metabólicos, cirurgia de derivação intestinal, ou pode ser de natureza criptogênica. Caracteriza-se por lesão hepatocelular com necrose dos hepatócitos, colapso da reticulina, regeneração nodular e fibrose, podendo predispor ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. O estágio inicial da cirrose hepática pode ser assintomático, ou o paciente pode exibir evidências clínicas de cirrose, implicando um drástico declínio da reserva funcional do fígado. Com o desenvolvimento das complicações (Fig. 11.6), como ascite, encefalopatia e sangramento de varizes, o prognóstico deteriora, com um período médio de sobrevida de 1–5 anos. As complicações graves, como peritonite bacteriana espontânea ou ascite refratária, estão associadas a um tempo de sobrevida de cerca de um ano.

Relatou-se a ocorrência de perdas intestinais aumentadas de proteína na cirrose hepática, que se acredita sejam causadas por um aumento do fluxo linfático esplâncnico, associado à hipertensão venosa, porta e linfática. Foi constatado que a obstrução venosa pós-hepática em pacientes com cirrose hepática aumenta a formação de linfa do ducto hepático e ducto torácico rica em proteína, que "exsuda" na cavidade peritoneal, levando à formação de ascite. Os aspectos do tratamento da ascite são discutidos em outra parte deste capítulo.

11.3 Avaliação laboratorial da função hepática

São necessárias provas de função hepática para fins diagnósticos, a fim de estimar a gravidade da doença, estabelecer o prognóstico e avaliar a resposta à terapia (Quadro 11.3). Esses testes podem ser divididos em três categorias, de acordo com os mecanismos subjacentes da doença hepática:

- lesão dos hepatócitos, caracterizada pela liberação de enzimas hepatocelulares, acompanhada de elevação de suas concentrações plasmáticas,
- colestase, caracterizada pela retenção de bilirrubina conjugada e fosfatase alcalina, e
- redução da massa de hepatócitos funcionantes, caracterizada por alterações na síntese/degradação das proteínas, como, por exemplo, diminuição na síntese de albumina e protrombina.

11.4 Manifestações e complicações da cirrose

Sinais clínicos de doença hepática

Os sinais clínicos de doença hepática podem ser divididos em sinais causados pelo comprometimento da função hepática e aqueles produzidos por hipertensão porta (Quadro 11.4).

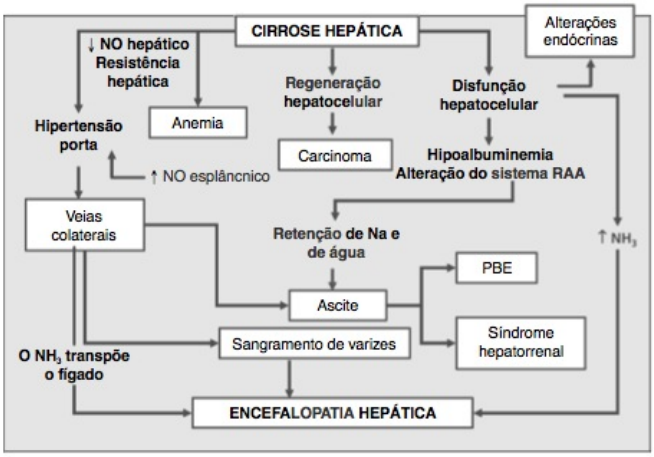


Fig. 11.6 Esquema das complicações da cirrose hepática. RAA, Renina-angiotensina-aldosterona; PBE, Peritonite bacteriana espontânea; NO, óxido nítrico (cuja deficiência resulta em aumento do tônus vascular e maior aumento da resistência hepática e hipertensão porta. Entretanto, a produção de NO arterial esplâncnica está aumentada, resultando em vasodilatação esplâncnica, aumento do fluxo porta e hipertensão porta). De Sherlock e Dooley (1993); Erlinger e Benhamou (1999); Whitney *et al.* (2001); Gonzalez-Abraldes *et al.* (2002).

Quadro 11.3 Resumo dos parâmetros bioquímicos utilizados na avaliação da doença hepática

	Parâmetro	Comentários
Proteínas plasmáticas	Albumina	Diminuída na hepatopatia avançada; fornece uma estimativa da gravidade
		Diminuída na resposta de fase aguda
		Diminuída com o aumento do volume plasmático
		Habitualmente normal na obstrução biliar e na hepatite aguda, em virtude de sua meia-vida curta
	Pré-albumina	Diminuída na doença hepática
	Globulina	Níveis elevados de imunoglobulina A e G (hepatite crônica e cirrose)
		Nível aumentado de imunoglobulina M (cirrose biliar primária)
	Ceruloplasmina	Atividade diminuída na doença de Wilson
		Diminuída na insuficiência hepática
		Aumentada na resposta de fase aguda
		Aumentada na icterícia obstrutiva
	Ferritina	Aumentada na hemocromatose e na lesão hepatocelular
		Aumentada na resposta de fase aguda
Bilirrubina	Conjugada	Aumentada na disfunção do parênquima hepático ou dos ductos biliares
		Aumentada na obstrução dos ductos biliares
		Aumentada na hemólise
	Não conjugada	Aumentada no metabolismo anormal da bilirrubina
Testes indicando lesão hepatocelular	AST	Diagnóstico precoce de doença hepatocelular; acompanha a progressão
		AST/ALT habitualmente > 2 na lesão hepática alcoólica, com valor de < 300 U para cada uma delas
	ALT	Aumentada na lesão hepática – pode atingir 100 vezes o normal. Mais específica de lesão dos hepatócitos do que a AST
	LD	Mais indicadora de infarto do miocárdio e hemólise
		Pode estar acentuadamente aumentada na presença de neoplasias, particularmente com comprometimento hepático
Testes indicando colestase	ALP	Derivada do fígado, osso, rim, intestino, tumores e placenta e excretada através da bile
		Elevação da atividade sérica na colestase intra-hepática ou obstrução extra-hepática
		Elevação modesta em muitos tipos de doença hepática
		Muito elevada na colestase
	GGT	Derivada do fígado, rins, pâncreas, intestino, baço, coração, pulmão, cérebro, próstata, bile
		Sugere hepatopatia alcoólica se GGT/ALP > 2,5
		Aumentada na colecistite aguda, colestase ou obstrução, diabetes e pancreatite aguda, podendo ser também induzida por drogas
Outros	Tempo de protrombina	Prolongado na disfunção hepática parenquimatosa
		Prolongado secundariamente à deficiência de vitamina K (má absorção de gordura)
		Aumentado na doença hepática avançada; fornece uma estimativa da gravidade
	Amônia	A sua elevação foi implicada como fator de risco para encefalopatia hepática
		Aumentada durante a epilepsia, erros inatos do metabolismo
	Uréia	Diminuída na doença hepática avançada

Adaptado de Sherlock e Dooley (1993), Ryder e Beckingham (2001), Leevy *et al.* (1994), Davern e Scharshmidt (2002) e Beckhingham e Ryder (2001).
AST, aspartato transaminase; ALT, alanina transaminase; LDH, desidrogenase láctica; ALP, fosfatase alcalina; GGT, gama-glutamil transferase.

O escore de Child-Turcotte-Pugh (Quadro 11.5) pode ser utilizado para antecipar o prognóstico de pacientes com doença hepática que foram submetidos a cirurgia. A taxa de mortalidade foi estimada em 10% para pacientes da classe A, em 30% para os da classe B e em 82% para aqueles da classe C. O escore também foi associado a complicações pós-operatórias, como insuficiência renal, ascite, encefalopatia, infecções e agravamento da função hepática.

Quadro 11.4 Resumo dos sinais clínicos observados na doença hepática avançada

Efeito da doença hepática	Asterixe	Tremor agitante da mão em dorsiflexão com o braço em extensão
	Ascite e edema	Causadas por hipoalbuminemia, hipertensão porta e retenção de sódio e de água
	Tendência hemorrágica	Ruptura de varizes
		Comprometimento da síntese dos fatores da coagulação
	Hálito hepático	Odor adocicado e ligeiramente fecal da respiração
		Correlaciona-se com a gravidade da doença
		Pode ser causado pela presença de compostos de enxofre, como metionina
		Precede freqüentemente o coma
	Ginecomastia/atrofia testicular	Devido ao metabolismo alterado dos estrogênios e androgênios
		A hepatopatia alcoólica é a associação mais comum
	Icterícia	Coloração amarela dos tecidos corporais, devido a níveis sangüíneos elevados de bilirrubina (> 34 μmol/L)
	Eritema palmar	As mãos estão quentes, e as palmas, vermelho-brilhante, exibindo rubor sincrônico com a freqüência do pulso
		Mais proeminente nas eminências hipotenares e tenares e ponta dos dedos das mãos
		Os pés também podem ser afetados
		Devido ao metabolismo alterado dos estrogênios e androgênios
		Pode ser familiar
	Prurido	Causa desconhecida
		Observado na obstrução biliar
	Xantomas/xantelasma	Níveis séricos aumentados de colesterol
		Observados na obstrução biliar/colestase
	Angioma aracneiforme	Consiste numa arteríola central, a partir da qual numerosos vasos sangüíneos pequenos irradiam-se, lembrando as pernas de uma aranha (3–15 mm)
		Empalidece quando a pele é comprimida ou estirada
		Observado comumente na área do colarinho, face, costas, antebraços e dorso das mãos
		Comum na cirrose, particularmente em alcoólatras; observado também na gravidez
		Pode desaparecer com a melhora da função hepática
		Devido ao metabolismo alterado dos estrogênios e androgênios
	Pele em cédulas	Geralmente observada nos braços e na face
		Numerosos vasos pequenos espalhados de modo aleatório pela pele, lembrando a filigrana das cédulas nos Estados Unidos
	Manchas brancas	Observadas nos braços e nas nádegas com o resfriamento da pele
		O centro da mancha representa o início de uma aranha vascular
	Unhas brancas	Opacidade do leito ungueal
		Observa-se uma zona rosada na ponta da unha
		Bilateral, acometendo particularmente o polegar e o dedo indicador
Efeito da hipertensão porta	Varizes esofágicas	Causadas pela hipertensão porta, devido à obstrução do fluxo sangüíneo
	Cabeça de medusa	Veias aumentadas em torno do umbigo
	Edema e ascite	Causados por hipoalbuminemia, hipertensão porta, retenção de sódio e de líquido
	Diminuição da contagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas	Causada por hiperesplenismo

Sherlock e Dooley (1993); Leevy *et al.* (1994).

Hipertensão porta

O sistema venoso porta drena o estômago, o intestino, o pâncreas e o baço e transporta um grande volume de sangue. Existem também comunicações com a circulação sistêmica, que habitualmente não são utilizadas ("veias colaterais" naturais). Ocorre hipertensão porta em conseqüência de obstrução do fluxo sangüíneo, visto que o grande volume de sangue não consegue fluir facilmente através do tecido fibrótico de um fígado cirrótico. Nessas circunstâncias, as veias colaterais dilatam-se para permitir o retorno do sangue venoso porta à circulação sistêmica (Fig. 11.6). Nesse processo, pode haver também transposição do fígado, de modo que as toxinas e micróbios derivados do intestino alcançam a circulação sistêmica.

A elevação da pressão resulta em aumento das veias colaterais e formação de varizes. As varizes esofágicas, em particular, são propensas a sofrer ruptura e hemorragia maciça, com risco de 20–30% de morte a cada episódio de sangramento. Além disso, os pacientes que já sofreram hemorragia de varizes esofágicas correm um risco de 70% de sangrar novamente. Além disso, foi constatado que até mesmo o consumo de uma quan-

Quadro 11.5 Sistema de escore de Child-Turcotte-Pugh para avaliação da gravidade da doença hepática

	Pontuação para anormalidade crescente		
Medidas clínicas e laboratoriais	1	2	3
Encefalopatia (grau)	Nenhuma	1–2	3–4
Ascite	Nenhuma	Leve ou controlada por diuréticos	Pelo menos moderada, apesar do tratamento com diuréticos
Tempo de protrombina (prolongamento em segundos)	< 4	4–6	> 6
ou			
Relação normalizada internacional (INR)	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2–3	> 3

Grau A: 5-6; Grau B: 7-9; Grau C: 10-15.
De Davern e Scharschmidt (2002).

tidade moderada de álcool agrava a síndrome de hipertensão porta, podendo aumentar o risco de sangramento de varizes em pacientes com cirrose induzida por álcool. O mesmo efeito não pôde ser demonstrado em um estudo controlado por placebo, em que foi administrada uma solução de etanol a 10% em soro glicosado a 5% por via intravenosa para elevar os níveis sangüíneos de álcool até 100 mg/dl no decorrer de 30 min. Entretanto, foi constatado que o uso de doses intravenosas maiores (1 g de álcool/kg de peso corporal) aumenta significativamente a hipertensão porta. O sangramento agudo de varizes precisa ser controlado para prevenir a encefalopatia e a morte, devendo-se evitar a ocorrência de novo sangramento. As opções para manejo a longo prazo incluem escleroterapia, ligadura endoscópica ou tamponamento com balão, betabloqueadores, derivação cirúrgica e transplante de fígado. Os pacientes tratados com escleroterapia podem apresentar disfagia, devido à formação de estenoses, podendo exigir uma dieta semi-sólida.

O manejo farmacológico com agentes vasoativos é a opção preferida para as varizes esofágicas que ainda não sangraram. A espironolactona, um antagonista da aldosterona, e a restrição de sódio mostram-se efetivas para reduzir o volume plasmático e a pressão porta; todavia, as dietas com restrição de sódio freqüentemente não têm paladar agradável e podem contribuir para a ingestão deficiente e o desenvolvimento de desnutrição. O efeito da administração de espironolactona concomitantemente com uma dieta sem restrição de sódio em 18 pacientes com cirrose compensada e hipertensão porta foi investigado num estudo controlado com placebo (6 pacientes no grupo placebo e 12 pacientes no grupo de controle). Nenhum dos pacientes apresentou encefalopatia, edema ou ascite. A espironolactona foi associada a redução significativa do gradiente de pressão venosa hepática, débito cardíaco, pressão venosa hepática encunhada e volume plasmático dentro de oito semanas, porém não foi observada nenhuma alteração significativa na freqüência cardíaca, pressão arterial média, pressão venosa hepática livre, fluxo sangüíneo hepático ou resistência vascular hepática. A ascite e o edema não foram clinicamente aparentes, e não houve aumento do peso corporal, indicando que o equilíbrio do sódio foi mantido através de um aumento do débito de sódio. Todavia, houve também evidências nesse estudo de que a espironolactona com dieta sem restrição de sódio diminuiu a pressão porta apenas nos pacientes de grau A de Pugh-Child, mas não de grau B. Por conseguinte, a espironolactona com restrição de sódio pode ser necessária no tratamento da hipertensão porta em pacientes de grau B de Pugh-Child.

Ascite

O desenvolvimento de edema e ascite na cirrose hepática resulta das alterações no equilíbrio da síntese/degradação de albumina pelo fígado, o que, por sua vez, leva a uma redução do nível sérico de albumina e da pressão oncótica do plasma. Isso, juntamente com a hipertensão porta, resulta no extravasamento de plasma para a cavidade abdominal, produzindo ascite (Fig. 11.7). Além disso, pode ocorrer acúmulo de linfa hepática, devido ao bloqueio do fluxo venoso hepático, e as alterações da permeabilidade na membrana peritoneal podem contribuir ainda mais para o desenvolvimento de ascite. Com o acúmulo de líquido no abdome, ocorre redução do volume sangüíneo e do fluxo de sangue para os rins. A diminuição do fluxo sangüíneo para os rins aumenta a síntese de aldosterona e de hormônio antidiurético, resultando em retenção de sódio e de água. Na presença de comprometimento hepático, os níveis de aldosterona permanecem elevados, aumentando, assim, a retenção de sódio e de água. Por conseguinte, os estágios iniciais da cirrose parecem ser caracterizados por retenção de sódio e expansão do volume extracelular, mesmo com uma dieta com baixo teor de sódio, de 100 mEq/dia.

As complicações da ascite consistem em ascite tensa, derrames pleurais, peritonite bacteriana espontânea, elevação da pressão porta, saciedade precoce e anorexia, herniação da parede abdominal, edema intestinal e síndrome hepatorrenal. A peritonite bacteriana espontânea é a infecção mais comum em pacientes cirróticos com ascite, e acredita-se que esteja associada a um estado nutricional precário e, possivelmente, a translocação de bactérias. A ascite também tem sido associada a um aumento do

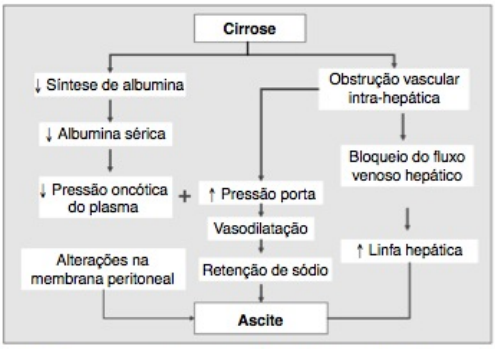


Fig. 11.7 A patogenia da ascite. Adaptada de Sherlock e Dooley (1993); Arroyo *et al.* (1999); Runyon (2002).

gasto de energia, e foi relatado que a remoção do líquido ascítico por paracentese diminui o GER paralelamente à perda de peso obtida.

O melhor tratamento para a ascite consiste em repouso ao leito, diuréticos e restrição de sódio (ver seção sobre manejo nutricional na doença hepática). O tratamento com diuréticos pode resultar em depleção do volume intravascular, desequilíbrio eletrolítico e comprometimento renal. Foi relatado que a infusão de albumina em baixas doses diminui a recidiva da ascite em pacientes cirróticos tratados com diuréticos. Foi efetuada uma paracentese de grande volume (remoção de > 5 L de líquido ascítico de uma só vez) bem-sucedida na ascite tensa em pacientes com cirrose hepática descompensada, e recomenda-se habitualmente a administração de albumina e de outros expansores do plasma para evitar complicações como a hiponatremia e a insuficiência renal. Foi relatado que a paracentese está associada a perdas de aminoácidos, que não ultrapassam 3 g de aminoácidos. Todavia, sabe-se que o conteúdo de proteína do líquido ascítico varia muito, e espera-se que possa ter influência direta na perda de aminoácidos induzida pela paracentese.

Icterícia

A icterícia é um dos sintomas mais comuns da doença hepática, que pode ser clinicamente detectada quando a esclera, a pele e as mucosas tornam-se amarelas, habitualmente na presença de uma concentração sangüínea de bilirrubina de cerca de 40 µmol/L. A icterícia é classificada em pré-hepática (bilirrubinemia não conjugada), hepática (doença parenquimatosa) ou pós-hepática (obstrutiva), dependendo da causa subjacente. Na icterícia pré-hepática, a bilirrubina é produzida mais rapidamente do que a capacidade de conjugação hepática para a sua excreção, como ocorre na hemólise. As causas mais comuns de icterícia hepática incluem hepatite viral, cirrose alcoólica, cirrose biliar primária, icterícia fármaco-induzida e hepatite alcoólica. Com mais freqüência, a icterícia pós-hepática resulta de obstrução biliar por cálculos ou carcinoma. Nas doenças parenquimatosas hepáticas, observa-se um aumento dos níveis de bilirrubina tanto conjugada quanto não conjugada, e as fezes e a urina têm uma cor tipicamente normal.

A icterícia de causa pré-hepática caracteriza-se por hiperbilirrubinemia não conjugada, enquanto a icterícia de causas pós-hepáticas (colestase intra-hepática e obstrução extra-hepática) caracteriza-se por níveis elevados de bilirrubina conjugada. A bilirrubina conjugada é hidrossolúvel e excretada na urina, conferindo-lhe uma cor tipicamente escura, enquanto a ausência de bilirrubina nas fezes produz uma cor em "massa de vidraceiro". Todavia, a própria cor das fezes não é um indicador muito confiável do transtorno subjacente. Em geral, a icterícia em si não exige restrição dietética de gordura, a menos que acompanhada de náusea e vômitos.

Esteatorréia

Pode ocorrer esteatorréia (devido a má absorção de gordura) em conseqüência da secreção diminuída de ácidos biliares pelo fígado comprometido, podendo ser observada em cerca de 50% dos pacientes com hepatopatia crônica. A esteatorréia é acompanhada de má absorção de vitaminas lipossolúveis e cálcio e pode levar ao desenvolvimento de osteodistrofia hepática. O manejo dietético da esteatorréia é discutido em outra parte deste capítulo.

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática descreve o espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversíveis observadas em pacientes com disfunção hepática após exclusão de anormalidades neurológicas e/ou metabólicas não relacionadas. O termo implica que a alteração da função cerebral se deve a anormalidades metabólicas, que ocorrem em conseqüência de insuficiência hepática. Os sintomas podem variar desde subclínicos até coma, com presença de sintomas neuropsiquiátricos em graus variáveis. Pode-se pesquisar encefalopatia na insuficiência hepática tanto aguda quanto crônica, e as manifestações neuropsiquiátricas são potencialmente reversíveis. A forma aguda da encefalopatia hepática está associada a um alto risco de mortalidade e insuficiência hepática fulminante, que progride rapidamente para o coma profundo, convulsões e estado descerebrado. A morte é habitualmente causada por herniação cerebral e hipóxia. A forma crônica da encefalopatia caracteriza-se pela persistência de sintomas neuropsiquiátricos, apesar do tratamento clínico adequado. Pode estar associada a lesão cerebral irreversível, porém a taxa de sobrevida é relativamente alta.

Classificação da encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática pode ser dividida em cinco estágios clínicos diferentes, com base nos sinais e sintomas produzidos, bem como nas investigações especiais (Quadro 11.6).

Quadro 11.6 Classificação da encefalopatia hepática

Estágio	Consciência	Intelecto	Neurológico	Tremor	Comportamento	EEG
Subclínico	Normal	QI de ação ↓	Testes psicométricos anormais	Ausente	Normal	Normal
Estágio 1	Transtorno do sono Ausência de atenção Falta de percepção	Cálculo ↓	Falta de coordenação ao escrever a mão (asterixe)	Ligeiro tremor dos dedos das mãos	Acentuação do comportamento normal Euforia ou depressão	Ligeiramente ↓ (7–8/s)
Estágio 2	Sonolência Letargia	Orientação no tempo ↓	Asterixe Ataxia Fala arrastada	Tremor agitante facilmente provocado	Desinibição Apatia	Lento (6–7/s)
Estágio 3	Dorme na maior parte do tempo, mas pode ser acordado	Orientação espacial ↓	Asterixe Aumento dos reflexos Babinski positivo	Tremor agitante presente na maior parte do tempo	Delusão Agressão	Lento (3–5/s)
Estágio 4	Comatoso	Comatoso	Dilatação das pupilas Estado de descerebração Opistótono	Ausente	-	Muito lento (2–3/s)

Adaptado de Gerber e Schomerus (2000); Abou-Assi e Vlahcevic (2001); Biel *et al.* (2001).
QI, Quociente de inteligência; EEG, Eletroencefalograma.

A Escala de Coma de Glasgow (Quadro 11.7) é muito usada na avaliação dos transtornos estruturais e metabólicos da função cerebral e também pode ser aplicada na hepatopatia aguda e crônica para determinar o nível de consciência.

Fatores precipitantes da encefalopatia hepática

As causas exatas da encefalopatia hepática ainda não foram bem esclarecidas; entretanto, postula-se que as substâncias nitrogenadas derivadas do intestino afetam adversamente a função cerebral, devido à incapacidade do fígado de metabolizar essas substâncias e outras toxinas. Essas substâncias alcançam a circulação sistêmica em conseqüência do comprometimento da função hepática e de derivações portossistêmicas, que transpõem o fígado (Fig. 11.8). A seguir, podem atravessar a barreira hematoencefálica e alterar a neurotransmissão no cérebro, podendo afetar a consciência e o comportamento.

Os fatores precipitantes potenciais da encefalopatia hepática estão relacionados no Quadro 11.8.

Amônia

O intestino é uma importante fonte de substâncias contendo nitrogênio, visto que as bactérias colônicas produzem amônia por desaminação da glutamina a glutamato. Foi estimado que cerca de 40% da amônia no intestino derivam da ingestão e do metabolismo de substâncias nitrogenadas, enquanto os 60% restantes originam-se da conversão da glutamina em glutamato, bem como da desaminação e transaminação de outros aminoácidos. No fígado, a amônia é normalmente metabolizada a uréia, que é finalmente excretada na urina. Outra forma de destoxificação da amônia é pela formação de glutamina a partir do glutamato no músculo, fígado e cérebro. Os níveis elevados de amônia resultam habitualmente do comprometimento da função hepática, juntamente com ingestão excessiva de proteína, constipação, desnutrição, sangramento gastrintestinal, infecções e alcalose metabólica. Quando a amônia alcança o cérebro, ela atravessa a barreira hematoencefálica por difusão simples. Como não existe nenhum ciclo da uréia no cérebro, a amônia combina-se com o glutamato (um neurotransmissor excitatório) para formar glutamina nos astrócitos perineurais, sob a influência da glutamina sintetase, prevenindo, assim, a excitotoxicidade. A amônia também parece intensificar a transferência de triptofano através da barreira hematoencefálica por um mecanismo desconhecido, estimulando assim o metabolismo da serotonina.

A hiperamonemia possui um efeito neurotóxico e tem sido associada ao desenvolvimento de encefalopatia hepática. O mecanismo dessa neurotoxicidade ainda não está bem esclarecido, mas

Quadro 11.7 Nível de consciência de acordo com a Escala de Coma de Glasgow

Abertura dos olhos		Melhor resposta motora		Melhor resposta verbal	
Espontaneamente	4	Obedece a comandos verbais	6	Orientado, conversa	5
A um comando	3	Localiza estímulos dolorosos	5	Desorientado, conversa	4
À dor	2	Estímulo doloroso, flexão	3	Palavras inapropriadas	3
Nenhuma resposta	1	Estímulo doloroso, extensão	2	Sons incompreensíveis	2
		Nenhuma resposta	1	Nenhuma resposta	1

De Blei *et al.* (2001). [Com permissão]
Para obter o escore, são somadas as melhores respostas ocular, verbal e motora. A melhor pontuação é 15 e a mais baixa é 3. A encefalopatia grave é definida por um escore < 12.

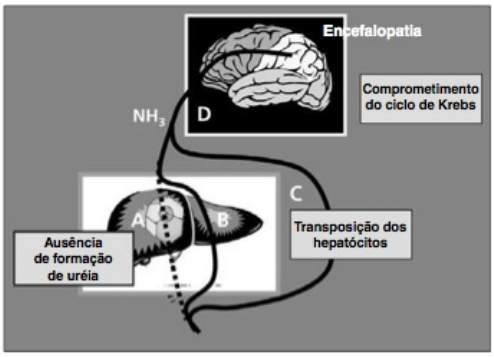


Fig. 11.8 Transposição/lesão dos hepatócitos em pacientes com comprometimento da função hepática. (A) Conversão diminuída da amônia em uréia, devido à lesão dos hepatócitos. (B e C) Incapacidade de conversão hepática da amônia em uréia devido à transposição dos hepatócitos (derivações intra-hepática (B) e extra-hepática (C) devido à cirrose). (D) O comprometimento do ciclo de Krebs (devido ao excesso de amônia) contribui para o desenvolvimento da encefalopatia hepática.

pode incluir um efeito direto, bem como indireto. O efeito direto é sugerido pela capacidade da amônia de bloquear a extrusão de íons cloreto e diminuir a transmissão excitatória por ação pós-sináptica. Entretanto, o grau de elevação da amônia não se correlaciona com a gravidade da encefalopatia, e alguns pacientes com encefalopatia podem apresentar até mesmo níveis sangüíneos normais de amônia. Uma possível explicação para esse achado é o fato de que os níveis sangüíneos nem sempre se correlacionam muito bem com as concentrações de amônia no cérebro, e de que os níveis arteriais de amônia parecem exibir uma melhor correlação com a encefalopatia hepática do que os níveis venosos. Além disso, observou-se que os níveis sangüíneos de amônia correlacionam-se melhor com a encefalopatia quando determinados em pacientes com coma iminente ou estabelecido por ocasião de sua admissão e antes da instituição de medidas terapêuticas, como antibióticos, que podem reduzir rapidamente os níveis de amônia. A permeabilidade da barreira hematoencefálica encontra-se aumentada em pacientes com encefalopatia hepática; por conseguinte, deve-se esperar uma fraca correlação dos níveis sangüíneos com os níveis de amônia no cérebro. Entretanto, estudos recentes sugeriram que essa correlação pode ser melhorada corrigindo-se os níveis de amônia para o pH sangüíneo.

O efeito indireto da amônia na encefalopatia hepática pode ser mediado pela estimulação da síntese de glutamina. O glutamato é um neurotransmissor excitatório liberado dos neurônios pré-sinápticos, e foi sugerido que a síntese aumentada de glutamina pode causar depleção dos níveis de glutamato no cérebro, promovendo assim o desenvolvimento de encefalopatia. Além disso, observou-se que taxas elevadas de síntese de glutamina nos astrócitos comprometem a captação do neurotransmissor. Todavia, essa hipótese foi questionada uma vez que foram observados aumentos nos níveis extracelulares de glutamato no cérebro de ratos com insuficiência hepática aguda ou hiperamonemia, a despeito dos níveis diminuídos de glutamato cerebral total. Também se especulou que a síntese de glutamina pode estar associada ao desenvolvimento de edema cerebral, podendo levar finalmente a uma elevação da pressão intracraniana e hipóxia tecidual,

Quadro 11.8 Fatores predisponentes na patogenia da encefalopatia hepática

Mecanismo	Fatores precipitantes
Aumento da produção de amônia	Ingestão protéica alta Constipação (maior tempo de contato com o intestino e, portanto, maior tempo de absorção da amônia) Restrição hídrica Sangramento GI Infecção (aumento do catabolismo protéico) Transfusão de sangue Alcalose (produção renal aumentada de amônia) Cirurgia
Difusão da amônia através da barreira hematoencefálica	Alcalose
Diminuição da destoxificação da amônia	Consunção do músculo esquelético (diminui a capacidade de metabolizar a amônia)
Formação diminuída de uréia	Acidose
Metabolismo diminuído das toxinas, devido a hipóxia	Desidratação Hipotensão arterial Hipovolemia Hipóxia Anemia Febre
Depressão do SNC e ligação a receptores de GABA	Medicação (antidepressivos, morfina)
Diminuição do metabolismo hepático	Derivações portossistêmicas
Aumento da suscetibilidade a infecções e disfunção hepática	Álcool

Adaptado de Sherlock e Dooley (1993); Gerber e Schomerus (2000).
GABA, ácido gama-aminobutírico.

e que o glutamato promove a captação de aminoácidos aromáticos pela barreira hematoencefálica.

Neurotransmissores falsos

A teoria dos neurotransmissores pode ser dividida na teoria dos aminoácidos-neurotransmissores e na teoria do ácido gama-aminobutírico (GABA). A existência de uma relação anormal entre os aminoácidos (aumento dos aminoácidos aromáticos (AAA) séricos e diminuição dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA)) em pacientes com insuficiência hepática grave e encefalopatia hepática é bem conhecida. Na insuficiência hepática, observa-se uma redução do metabolismo dos AAA e da metionina, devido à falha da desaminação hepática, resultando em elevação dos níveis sangüíneos. Por outro lado, os BCAA são catabolizados numa taxa acelerada pelo músculo, resultando em níveis sangüíneos mais baixos. Sugeriu-se que uma redução na relação BCAA:AAA de 3,5:1 para 1:1 provoca um aumento na captação de AAA pelo cérebro. Acredita-se que o aumento dos AAA no sistema nervoso central interfere na neurotransmissão fisiológica ao inibir competitivamente os neurotransmissores normais, como a dopamina e a norepinefrina e a síntese concomitante de neurotransmissores falsos, como a octopamina.

O GABA, que deriva da flora bacteriana no intestino, constitui o principal neurotransmissor inibitório no cérebro. Atravessa a barreira hematoencefálica e induz os seus próprios receptores no cérebro. Postulou-se que a encefalopatia hepática está associada a um número aumentado de sítios de ligação para o GABA. Foi também sugerido que os níveis elevados de amônia podem aumentar a neurotransmissão GABA-érgica; entretanto, outros estudos não conseguiram confirmar um papel patogênico do GABA na doença hepática crônica. Entretanto, as concentrações plasmáticas elevadas de GABA têm sido associadas à doença hepática aguda.

Mercaptanos

A teoria proposta sobre o papel dos mercaptanos na encefalopatia hepática, que ainda precisa ser confirmada, baseia-se no relato de um aumento dos mercaptanos séricos, que são formados a partir da metionina pelas bactérias colônicas em pacientes com cirrose. As concentrações séricas elevadas de mercaptanos estão associadas ao hálito hepático típico observado em pacientes com encefalopatia. Teoricamente, esses produtos podem exercer um efeito neurotóxico através da inibição relatada da Na^+/K^+-ATPase, com acúmulo intracelular subseqüente de sódio, e edema cerebral.

Ácidos graxos de cadeia curta

Acredita-se que o modo de ação dos ácidos graxos de cadeia curta na encefalopatia hepática tenha como base a inibição da Na^+/K^+-ATPase e da síntese de uréia no fígado. Os ácidos graxos livres também podem aumentar a captação de triptofano pelo cérebro ao diminuir a afinidade da albumina pelo triptofano, resultando em aumento da formação cerebral de serotonina e diminuição na densidade dos receptores de serotonina, porém com aumento da afinidade. Este último efeito pode explicar a alteração do ritmo de sono-vigília na encefalopatia hepática.

Zinco e manganês

Uma hipótese mais recente associa a deficiência de zinco e o depósito de manganês (devido à derivação portossistêmica e ao comprometimento da eliminação hepatobiliar) nos gânglios basais do cérebro, com encefalopatia hepática. Todavia, a suplementação a curto prazo com zinco oral não promoveu melhora da encefalopatia hepática.

Alcalose

Os pacientes com encefalopatia hepática freqüentemente apresentam alcalose, devido ao estímulo tóxico do centro respiratório pela amônia, administração de álcali ou hipopotassemia. Esta última tem sido associada a uma deterioração clínica e aumento dos níveis sangüíneos de amônia, independentemente da taxa de síntese alimentar de amônia.

Álcool

O álcool não apenas é conhecido pela sua capacidade de causar lesão hepática, como também se acredita que possa precipitar encefalopatia hepática, em virtude de suas propriedades neurodepressoras. Os alcoólatras também apresentam maior suscetibilidade a infecções devido à desnutrição subjacente, o que pode contribuir indiretamente para a encefalopatia.

Helicobacter pylori

A relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* (um microrganismo contendo urease) e hiperamonemia como fator precipitante da encefalopatia hepática não foi esclarecida e ainda é especulativa. Por conseguinte, a erradicação do *H. pylori* não pode ser recomendada como estratégia terapêutica nesse estágio.

Em resumo, uma variedade de metabólitos/substâncias tem sido considerada para explicar o(s) mecanismo(s) da encefalopatia hepática; todavia, todos eles ainda são, em sua maior parte, especulativos. Além disso, parece provável a existência de interações entre os vários fatores, e também é possível que as "anormalidades" relatadas possam constituir, na verdade, mais o efeito do que a causa da encefalopatia hepática.

Tratamento da encefalopatia hepática

Nos pacientes com doença hepática crônica em estágio terminal, o transplante de fígado ortotópico, quando possível, continua sendo o tratamento de escolha. Quando o transplante não é exeqüível, as metas recomendadas de tratamento são as seguintes:

Assistência de suporte

A assistência de suporte adequada, incluindo suporte nutricional, é crítica durante todos os estágios da encefalopatia hepática.

Identificação e remoção dos fatores precipitantes

O tratamento dos fatores precipitantes é de suma importância, incluindo sangramento GI, infecções, transtornos eletrolíticos, constipação, ingestão excessiva de proteína, sedativos e diuréticos, que podem contribuir para a precipitação e/ou exacerbação da encefalopatia hepática em até 80% dos pacientes.

Limpeza do intestino

A limpeza intestinal constitui uma medida terapêutica padrão para remover os precursores da amônia contendo nitrogênio e mostra-se particularmente importante para pacientes com sangramento gastrintestinal e constipação. Os métodos empregados para a limpeza do intestino incluem a lactulose (β-galactosido-frutose) e o lactilol (β-galactosido-sorbitol). Ambos são dissacarídeos não-absorvíveis, que são metabolizados pela flora colônica a ácido acético, lactato e ácido propiônico. Seu metabolismo resulta em diminuição do pH colônico, assimilação da amônia como fonte de nitrogênio pelas bactérias, diminuição da amônia no sangue porta e, em conseqüência, redução dos níveis periféricos e do reservatório corporal total de amônia. Além disso, pode ocorrer redução da absorção de amônia devido à acidez fecal, bem como diminuição das bactérias produtoras de amônia. Além disso, seus metabólitos ácidos levam a uma elevação da pressão osmótica na luz intestinal, exercendo um efeito laxativo e diminuindo o tempo de trânsito intestinal. Em geral, a lactulose é administrada por via oral, numa dose de 30–60 g (30–45 g de lactilol), suficiente para produzir 2–3 evacuações de fezes pastosas por dia. Os efeitos colaterais da lactulose consistem em flatulência, diarréia (que precisa ser evitada, visto que pode causar desidratação hipertônica e desequilíbrio eletrolítico, podendo agravar o estado mental do paciente) e cólica abdominal. Por outro lado, o lactilol possui menos efeitos colaterais e é mais saboroso.

Os agentes antibacterianos, como os aminoglicosídeos (neomicina), podem ser utilizados para limitar o crescimento das bactérias intestinais e são tão efetivos quanto os dissacarídeos; entretanto, estão associados a nefrotoxicidade e ototoxicidade. A neomicina também compromete a atividade da glutaminase das vilosidades intestinais, reduzindo a produção de amônia a partir da glutamina. Relatou-se que a nefrotoxicidade e a ototoxicidade dos aminoglicosídeos têm efeito cumulativo e são habitualmente irreversíveis, de modo que esses antibióticos não devem ser administrados por mais de um mês. O metronidazol é uma alternativa útil para a neomicina, afetando uma população bacteriana diferente. Todavia, é neurotóxico, sobretudo em pacientes com doença hepática grave, que compromete a depuração do fármaco.

Promoção de um estado nutricional ótimo

Ver seção sobre manejo Nutricional na doença hepática.

Estimulação do metabolismo da amônia

Os mecanismos predominantes de destoxificação da amônia são o ciclo da uréia no fígado e a conversão do glutamato em glutamina. Tanto o glutamato quanto o α-cetoglutarato promovem a produção de glutamina. A ornitina é um substrato no ciclo da uréia, e observou-se que a suplementação de ≥ 20 g de aspartato de ornitina aumenta a conversão da amônia em uréia. O aspartato também é um substrato para a síntese de glutamina através de transaminação em glutamato. Evidências preliminares com esses aminoácidos em estudos clínicos prospectivos duplo-cegos, controlados com placebo, randomizados e prospectivos documentaram uma melhora no estado mental.

Outras opções para o tratamento da encefalopatia hepática com desfechos questionáveis incluem o benzoato de sódio (que diminui a amônia através de sua excreção na urina), agentes antipsicóticos, transplante de fígado e colectomia ou derivação colônica (associada a uma alta taxa de mortalidade e raramente efetuada em pacientes não-candidatos a transplante) e modificação da flora intestinal por *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus fecium*.

11.5 Manejo nutricional na doença hepática

Os pacientes com cirrose hepática apresentam problemas nutricionais desde que a doença foi reconhecida pela primeira vez em torno de 400 a.C. Hipócrates ressaltou a importância da nutrição no tratamento dessa doença e acreditava que o principal problema podia ser atribuído a uma digestão deficiente. Apesar dos grandes avanços realizados no campo da nutrição clínica, nosso conhecimento relativo à influência da disfunção hepática sobre o estado nutricional do corpo é surpreendentemente pequeno, assim como nossa capacidade de efetivamente utilizar uma intervenção nutricional no tratamento de algumas das conseqüências da hepatopatia.

Na insuficiência hepática aguda, a desnutrição raramente constitui um problema. Todavia, nos pacientes com doença hepática crônica, a DPE mista é comum e está associada a um prognóstico sombrio. É importante separar o efeito da desnutrição do efeito da própria doença hepática quando se considera o prognóstico. Em conseqüência dessas áreas pouco definidas, o suporte nutricional ainda é objeto de debate em pacientes com cirrose hepática, a despeito de vários estudos mostrando um efeito positivo sobre a função hepática e o prognóstico.

Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional na doença hepática é complicada pelo efeito do comprometimento da função hepática sobre o metabolismo dos nutrientes e efeito da própria doença, bem como da ascite e retenção hídrica sobre as medidas antropométricas. A avaliação do estado nutricional deve considerar o aporte dietético e a história de perda de peso, detecção de edema e ascite, determinação das reservas somáticas de proteína e gordura corporal e manifestações de deficiências de micronutrientes. As proteínas séricas são utilizadas para determinar o comportamento visceral de proteínas, mas podem exibir melhor correlação com

o grau de insuficiência hepática e com o nível de estresse do que com o estado nutricional. O uso do índice de creatinina-altura é limitado nos pacientes com insuficiência renal; a impedância bioelétrica possui valor limitado na presença de ascite e edema, e o aparecimento de nitrogênio uréico pode fornecer dados não confiáveis sobre o equilíbrio do nitrogênio, devido à diminuição da síntese de uréia na doença hepática.

As técnicas mais recentes para medida da composição corporal incluem a absorciometria com raios X com carga dupla (DXA) e a impedância bioelétrica (BIA). Esta última é um método mais conveniente de avaliação da composição corporal; entretanto, sua acurácia na doença hepática é precária, devido aos estados variáveis de hidratação. A validade da DXA na avaliação da composição corporal de pacientes com doença hepática no estágio terminal e retenção hídrica tampouco foi determinada.

Todavia, o uso de alguns desses parâmetros (Quadro 11.9) tem sido útil na avaliação do estado nutricional de pacientes com hepatopatia alcoólica grave.

Prevalência e causas da desnutrição

A prevalência da desnutrição na doença hepática crônica varia de 0 a 100%. Grande parte dessa variação resulta das dificuldades de avaliação, devido à falta de diagnóstico padronizado e classificação da desnutrição nos pacientes com cirrose hepática. A desnutrição também é comum em pacientes com outros transtornos hepáticos, e foi relatada anergia a testes de hipersensibilidade cutânea em 60%, perda de peso acima de 20% do valor previsto em 14% dos pacientes e deficiências das vitaminas lipossolúveis em 40%. Por conseguinte, não é surpreendente que a desnutrição protéico-energética seja considerada por algumas autoridades como a complicação mais comum na doença hepática crônica.

Devido à coexistência de desnutrição semelhante ao kwashiorkor e marasmo na doença hepática, recomendou-se que a desnutrição na doença hepática seja definida como desnutrição protéico-energética (DPE). Todavia, a desnutrição protéica quase sempre tem sido um achado mais freqüente do que a desnutrição energética. Em pacientes hospitalizados com doença moderadamente grave, foram relatadas evidências de desnutrição protéica em 30–40% dos pacientes. Além disso, foi relatada desnutrição moderada a grave em 48% dos pacientes, sendo os déficits mais graves observados nas proteínas viscerais com meia-vida curta, como a pré-albumina e a proteína de ligação do retinol. Foram observados déficits menores na área muscular do meio do braço e espessura da prega cutânea. Na cirrose hepática, a DPE constitui uma complicação comum, e freqüentemente os pacientes apresentam baixo IMC ($< 18{,}5\ kg/m^2$), baixos níveis de albumina e incompetência imunológica com resposta anormal a testes cutâneos. Na cirrose hepática alcoólica, a ascite e a encefalopatia hepática são significativamente mais freqüentes em comparação com pacientes com cirrose hepática não-alcoólica. Outros estudos relataram a presença de anormalidades nutricionais em todos os pacientes com hepatite alcoólica moderada ou grave, com valores médios significativamente mais baixos para o índice de creatinina-altura, hemoglobina, colesterol e C4 do complemento na insuficiência hepática grave apenas em pacientes com cirrose alcoólica. Nos receptores de transplante hepático, ocorre desnutrição entre 18% e 65% dos pacientes.

A etiologia da desnutrição na doença hepática é de natureza multifatorial (Quadros 11.10 e 11.11) e acredita-se que se

Quadro 11.9 Parâmetros para avaliação do estado nutricional em pacientes com doença hepática

Parâmetros de estado nutricional	Invalidação
Peso corporal corrigido para edema e ascite	Edema, ascite, terapia diurética
Espessura da prega cutânea e reservas de gordura	Edema, variabilidade entre observadores
Tríceps	
Bíceps	
Subescapular	
Ilíaca	
Área muscular no meio do braço	
Índice creatinina-altura	Insuficiência renal
Proteínas viscerais	Comprometimento da função hepática
Albumina	
Transferrina	
Pré-albumina	
Proteína de ligação do retinol	
Aparecimento do nitrogênio uréico	Diminuição da síntese de uréia
Resposta de testes cutâneos a uma bateria de antígenos	Comprometimento não-nutricional
DXA	Não validado na doença hepática de estágio terminal

Wicks (2001); Mendenhall *et al.* (1995); Pomposelli e Burns (2002).

deva a uma diminuição do aporte dietético, aumento das perdas de nutrientes e alterações na utilização do substrato e gasto de energia. Independentemente de sua(s) causa(s), a European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) resumiu os efeitos da DPE sobre a evolução da cirrose hepática da seguinte maneira:

- O estado nutricional está correlacionado com a taxa de mortalidade no grupo total de pacientes com cirrose hepática e pacientes da categoria A e B de Child, quando analisados separadamente.
- A desnutrição é um fator preditivo independente do primeiro episódio de sangramento e sobrevida em pacientes com varizes esofágicas.
- A desnutrição está associada à ascite refratária.
- O estado nutricional pré-operatório está relacionado às complicações e mortalidade pós-operatórias.

Recomendações nutricionais para pacientes com doença hepática

Energia

O aporte adequado de energia é essencial para a regeneração do fígado e a prevenção do catabolismo protéico. As necessidades energéticas estão aumentadas na presença de ascite, má absorção e infecções. Foi observado um aumento do GER em pacientes com hepatite viral e cirrose, e continua havendo controvérsias quanto ao fato de o GER estar aumentado em todos os pacientes cirróticos. Em um estudo, foram observadas variações significativas em pacientes com doença hepática, com 18% sendo hipermetabólicos e 31% hipometabólicos, estando o hipermetabolismo mais correlacionado com fatores extra-hepáticos. Por conseguinte, o uso de fatores de estresse e as equações de energia para determinar as necessidades energéticas não são muito úteis, e a calorimetria indireta constitui um método mais acurado para estabelecer as necessidades de energia. Entretanto, para uso numa situação clínica, esse método infelizmente não é prático, e a ESPEN recomendou faixas de ingestão de energia baseadas no peso corporal (Quadro 11.12). O peso desejável do paciente ou, de preferência, o peso seco deve ser utilizado como base para calcular as necessidades energéticas. Deve-se assinalar que é preciso evitar a superalimentação do paciente desnutrido com insuficiência hepática metabolicamente estressado, visto que isso pode resultar em hiperglicemia, lipogênese, produção aumentada de dióxido de carbono e complicações sépticas.

Proteína

A ingestão de proteína para manter o balanço nitrogenado na presença de cirrose hepática é estimada em 1,0–1,2 g/kg/dia. Em um estudo de 271 pacientes com hepatopatia alcoólica grave, um aporte de 1,2 g/kg de proteína esteve associado a balanço nitrogenado positivo em todos os pacientes. Essa cota de proteína foi bem tolerada, a despeito da gravidade da doença hepática. Embora se tenha observado a ocorrência de encefalopatia em 20% desses pacientes, isso não foi correlacionado com a ingestão de proteína. Em outro estudo de 345 pacientes com hepatopatia alcoólica grave (115 indivíduos de teste e 230 controles), constatou-se que uma dieta rica em proteína (140 g/dia) e suplementada com vitaminas B esteve associada a melhora significativa da sobrevida (sobrevida de 65% *versus* 39% nos indivíduos do teste e de controle, respectivamente, em um ano). Embora não tenha sido um estudo randomizado, vários outros estudos de menor escala corroboram o conceito de que os pacientes toleram um aporte relativamente alto de proteína. Nos pacientes com doença hepática que não exibem qualquer sinal de coma iminente, a restrição protéica não é portanto recomendada, uma vez que

Quadro 11.10 Possíveis causas de emaciação em pacientes com doença hepática

Redução da ingestão de nutrientes	Perdas excessivas de nutrientes	Aumento das necessidades
Dor abdominal	Perda de sangue por sangramento GI	Ascite (aumento da taxa metabólica)
Anorexia	Purgação e diarréia	Infecções
Gastroparesia	Má absorção	Citocinas
Saciedade precoce	Drogas	Desnutrição
Varizes esofágicas	Esteatorréia	Drogas
Drogas	Vômitos	Custo energético do metabolismo do álcool
Náusea	Paracentese de grandes volumes	
Dieta restritiva/de paladar desagradável		
Vômitos		
Ascite refratária		
Encefalopatia hepática		
Deficiência de zinco		
Hiperglicemia		
Leptina (anorexia)		
Aumento do TNF-α, IL-1, IL-6		

Lochs e Plauth (1999); Whitney *et al.* (2001); Wicks (2001); Scolapio *et al.* (2002).

Quadro 11.11 Efeitos colaterais nutricionais de fármacos de uso comum em pacientes com doença hepática

Medicação	Indicação para uso	Efeitos colaterais
Agentes antidiabéticos	Hiperglicemia	Hipoglicemia Diminuição dos níveis séricos de folato e vitamina B_{12} Náusea, vômitos, flatulência Diarréia ou constipação
Anti-hipertensivos	Hipertensão porta	Depleção de piridoxina Hiperpotassemia Diarréia Boca seca, náusea e vômitos
Neomicina	Limpeza intestinal	Pode exigir vitamina K Nefrotoxicidade Anemia e fadiga
Antilipêmicos	Hiperlipidemia	Náusea, dispepsia, alteração do paladar Constipação Absorção diminuída de gordura, vitaminas lipossolúveis, folato, cálcio, ferro, zinco e magnésio
Acetato de megestrol	Estimulante do apetite	Náusea, vômitos
Dronibanol		Diarréia
Espironolactona	Diurético poupador de potássio	Níveis sangüíneos elevados de potássio, magnésio, glicose Náusea, vômitos, diarréia
Azatioprina	Transplante de fígado	Anemia macrocítica Úlceras da boca, faringite Náuseas, vômitos, anorexia Diminuição do paladar Diarréia
Ciclosporina	Imunossupressão	Retenção de sódio Hiperpotassemia Hiperlipidemia Hiperglicemia Hipomagnesemia Náusea, vômitos
Tacrolimo	Imunossupressão	Hipertensão Hiperglicemia Hiperpotassemia Diarréia/constipação Náusea, vômitos
Sirolimo	Imunossupressão	Possível hiperlipidemia Possível hiperglicemia Possíveis sintomas GI
Glicocorticóides	Imunossupressão	Retenção de sódio Hiperlipidemia Hiperglicemia Fome falsa Perda de proteínas Absorção diminuída de cálcio e de fósforo
Interferon		Náusea, vômitos Perda de peso Febre Fadiga Depressão
Lactulose	Limpeza intestinal	Eructação e cólicas, flatulência Diarréia
Penicilamina	Doença de Wilson	Alteração do paladar Anorexia, náusea e vômitos Diarréia Deficiência de vitamina B_6 Deficiência de ferro Proteinúria

Hasse e Matarese (2000); Whitney *et al.* (1998); Mahan e Escott-Stump (2000).

Quadro 11.12 Recomendações dietéticas para pacientes com doença hepática

Condição clínica	ENP (kcal/kg/dia)	Proteína (g/kg /dia)	Outros
Doença hepática compensada	25–35 ou GER × 1,3	1,0–1,2	*Álcool* Interromper durante 6–12 meses em caso de hepatite aguda
Complicações			*Gordura*
Ingestão inadequada	35–40 ou GER × 1,5	1,5	40–50% de ENP (25–40% ET)
Desnutrição			35–50% de ENP (NPT)
Ascite			Dieta com baixo teor de gordura + TCM (15 mL, 3–4 vezes ao dia) em casos de esteatorréia
Hipercatabólica			*Carboidrato*
Encefalopatia (grau 1–2)	25–35 ou GER × 1,3	Transitoriamente 0,5; a seguir, 1–1,5	60–50% da ENP
		Aumentar em 0,25–0,5 g/kg a cada 2 a 3 dias ou 10 g/dia a cada 2 a 3 dias	Hipoglicemia (refeições pequenas e freqüentes) Hiperglicemia (como para diabéticos)
		Se houver tolerância à proteína, utilizar proteína vegetal ou suplementos de BCAA (0,25 g/kg)	*Sódio* Restringir apenas quando necessário para controlar a ascite (habitualmente não < 2 g/dia)
		Aumentar a proteína em combinação com dissacarídeos não-absorvíveis	*Água* 1–1,5 L/dia se houver ascite (se o nível sérico de sódio < 120 mmol/L)
Encefalopatia (grau 3–4)	25–35 ou GER × 1,3	0,5–1,2 de solução de aminoácidos enriquecida com BCAA Aumentar como no grau 1 ou 2	*K, Mg, Ca, Zn, P* De acordo com as necessidades individuais Pode-se indicar uma suplementação Suplementação de CA (colestase, esteatorréia)
			Zinco Acetato de zinco (220 mg, 2 vezes ao dia, nos pacientes deficientes)
			Suplementos vitamínicos DPE e hepatopatia alcoólica (vitaminas do complexo B, folato, tiamina, vitamina B_6, B_{12} e C) Colestase e sangramento (vitamina K) Esteatorréia (vitaminas lipossolúveis)
			Freqüência das refeições 6–7 refeições pequenas e freqüentes, incluindo um lanche tarde à noite rico em carboidratos, são efetivas para aumentar a ingestão de alimento e melhorar o equilíbrio do N

Adaptado de Whitney et al. (2001); Blei et al. (2001); Iuchs e Plauth (1999); Scolapio et al. (2002); Pomposelli e Burns (2002).
ENP, energia não-protéica; ET, energia total; GER, gasto energético em repouso; NPT, nutrição parenteral total; BCAA, aminoácidos de cadeia ramificada; DPE, desnutrição protéico-energética.
Utilizar o verdadeiro peso seco para os cálculos.
Corrigir o peso corporal para ascite e edema.
Ascite: mínimo, 2,2 kg; moderada, 6 kg; grave, 14 kg.
Edema periférico: leve, 1 kg; moderado, 5 kg; grave, 10 kg.

pode contribuir para o aumento do catabolismo das proteínas, resultando em produção aumentada de amônia e maior suscetibilidade a infecções. Além disso, a degradação muscular concomitante observada com um baixo aporte de proteína está associada a uma redução do potencial extra-hepático de destoxificação da amônia.

Para pacientes com encefalopatia hepática, foi recomendado um tratamento agressivo com medidas padrões, como lactulose, antes de se considerar a restrição protéica. Nos pacientes que não toleram a proteína, o aporte deve ser inicialmente restrito para 0,5–0,6 g/kg/dia e aumentado em 0,25–0,5 g/kg/dia até atingir o nível-alvo ou até ocorrer progressão da encefalopatia (Quadro 11.12). A recomendação da ESPEN para o aporte de proteína em pacientes com encefalopatia hepática consiste na quantidade máxima passível de ser tolerada, atingindo habitualmente 1,2 g/kg/dia, com faixa de 1–1,5 g/kg/dia, sendo os maiores níveis reservados para pacientes com maior catabolismo.

Acredita-se também que a qualidade da proteína seja importante na precipitação e manejo da encefalopatia. Nesse aspecto, pode-se considerar uma ingestão aumentada de proteínas vegetais em pacientes que são incapazes de tolerar um aporte de proteína superior a 1 g/kg/dia, visto que, nesses pacientes, as proteínas vegetais parecem ser mais bem toleradas do que as proteínas animais. Em um estudo cruzado e randomizado de oito pacientes com cirrose e encefalopatia crônica, o balanço nitrogenado foi significativamente melhor com a dieta contendo proteína vegetal, em comparação com uma dieta de proteína animal isonitrogenosa e isocalórica, devido a redução da excreção urinária de nitrogênio. A graduação clínica da encefalopatia e os testes psicométricos, embora tenham permanecido anormais, também melhoraram com a dieta de proteína vegetal. O efeito benéfico das proteínas vegetais foi atribuído a:

- maior ingestão de fibras (que aceleram o tempo de trânsito gastrintestinal),
- composição mais favorável de aminoácidos, com menor conteúdo de AAA e metionina,
- redução do pH da luz intestinal semelhante aos dissacarídeos não-absorvíveis ao promover a fermentação por bactérias intestinais, e
- maior relação energia-nitrogênio.

Entretanto, as dietas que contêm mais de 50 g/dia de proteína vegetal são pouco toleradas por alguns indivíduos, devido aos efeitos colaterais relatados de distensão abdominal, saciedade precoce e flatulência.

Nos pacientes com intolerância à proteína, pode-se administrar BCAA por via oral, numa dose de 0,25 g/kg/dia, a fim de promover o balanço nitrogenado. Relatou-se que os BCAA são superiores à infusão de caseína isonitrogenosa; além disso, seu uso está associado a melhora do balanço nitrogenado, sem induzir encefalopatia. O uso de suplementação da dieta à base de BCAA e de caseína foi investigado em um estudo controlado duplo-cego randomizado de 64 pacientes com cirrose e encefalopatia hepática crônica. Trinta pacientes receberam BCAA, enquanto 34 receberam suplementação à base de caseína isonitrogenosa. Após três meses de tratamento, observou-se melhora significativa da encefalopatia nos pacientes que receberam suplementação com BCAA, mas não naqueles do grupo da caseína. Observou-se ainda que os pacientes tratados com caseína que receberam BCAA melhoraram rapidamente, estando as alterações da função neuropsicológica associadas a uma melhora do balanço nitrogenado.

Além disso, uma metanálise de cinco estudos clínicos controlados e randomizados que utilizaram soluções parenterais com teor elevado de BCAA mostrou uma melhora significativa na recuperação mental de pacientes com cirrose e encefalopatia hepática. Embora as evidências disponíveis sobre os possíveis benefícios dos BCAA no manejo da encefalopatia pareçam ser promissoras, não sustentam a recomendação não qualificada de soluções de BCAA, porque a segurança e a eficácia dessa prática nunca foram estabelecidas. Além disso, foi relatado que o impacto dessa prática sobre a taxa de mortalidade varia consideravelmente e os períodos de acompanhamento foram demasiado curtos. Embora a relevância clínica dos BCAA ainda não tenha sido definida no manejo da encefalopatia, seu uso pode ser benéfico em pacientes com intolerância à proteína.

Carboidratos e gorduras

Os lipídios são o combustível oxidativo preferido no estado pós-absortivo, sendo essa função mais pronunciada em pacientes com cirrose avançada. Todavia, essas alterações dependem da disponibilidade de substrato e são logo revertidas após suporte nutricional. Por conseguinte, não há necessidade de nenhuma recomendação específica para as diferentes quantidades de substrato. Em geral, os carboidratos devem fornecer um aporte de energia de 50–60%, ou menos de 5 mg/kg/minuto, e um lanche ao deitar pode ajudar a evitar a degradação da proteína durante uma noite de jejum. Deve-se fornecer pequenas refeições freqüentes a pacientes que apresentam hipoglicemia, e os pacientes com resistência à insulina ou diabetes melito devem seguir as diretrizes dietéticas para diabéticos.

A gordura constitui uma importante fonte de energia e também ajuda a tornar o alimento mais apetitoso, de modo que sua ingestão só deve ser restrita em pacientes com esteatorréia. Nesses casos, os triacilgliceróis de cadeia média podem substituir com segurança parte da gordura, mesmo em pacientes com encefalopatia hepática. Nos pacientes com cirrose hepática compensada, existe comprometimento na depuração dos triacilgliceróis intravenosos; todavia, podem ser removidas quantidades moderadas de gordura da corrente sangüínea, numa taxa normal. No caso da NPT, a energia não-protéica pode ser fornecida numa relação de 50–60% de carboidratos e 50–35% de gordura. Entre-

tanto, a gordura intravenosa não deve ultrapassar 1 g/kg ao dia, devendo ser administrada no decorrer de 24 h para evitar o desenvolvimento de hipertrigliceridemia e imunossupressão, visto que já se constatou que os lipídios IV nos seres humanos inibem a quimiotaxia dos neutrófilos. Quando se utilizam misturas de NPT numa proporção de 3 para 1, a dose mínima de lipídio deve ser de 20 g/L ou 2% da concentração final, porque as fórmulas de lipídios mais diluídas são instáveis na presença de glicose hipertônica e aminoácidos. Os níveis de triacilgliceróis devem ser monitorados durante todo o tempo em que o paciente estiver recebendo NPT.

Sódio e líquido

O tratamento dietético da ascite exige a restrição de sódio para 500–2.000 mg/dia, dependendo de sua gravidade. Entretanto, as dietas com teor muito baixo de sódio não são práticas e têm paladar desagradável, devendo ser evitadas se possível. A restrição hídrica só se torna necessária quando os níveis séricos de sódio caem abaixo de 120 mmol/L e o peso corporal continua aumentando em conseqüência da retenção de líquido. É importante que o tratamento da ascite não seja demasiado vigoroso (diurese de cerca de 0,5 kg/dia), visto que pode predispor o paciente ao desenvolvimento de encefalopatia e síndrome hepatorrenal.

Vitaminas

Ocorrem deficiências de micronutrientes em cerca de 50% dos pacientes cirróticos, sendo mais comum na hepatopatia alcoólica. Pode ser necessária a suplementação vitamínica em muitos pacientes com doença hepática avançada, uma vez que é comum haver deficiência de tiamina, folato, vitamina B_6 e riboflavina. Em um estudo recente de controle de casos, o estado das vitaminas (especificamente a tiamina e a riboflavina) foi fortemente correlacionado com as alterações metabólicas cerebrais, com base nos achados da espectroscopia de ressonância magnética com prótons. Uma importante consideração em pacientes alcoólatras e hipoglicêmicos é a necessidade de administração de tiamina antes da glicose, visto que esta última pode causar depleção das reservas de tiamina já limítrofes e precipitar a encefalopatia de Wernicke. Já foi relatada deficiência de vitaminas lipossolúveis na vigência de esteatorréia, e a deficiência de vitamina K está associada a um aumento do tempo de sangramento, com aumento subseqüente no risco de sangramento GI. Além disso, a capacidade do fígado de converter a vitamina D em sua forma mais ativa (25-OH-D_3) também está comprometida e pode contribuir para a osteodistrofia hepática, que geralmente não responde de modo satisfatório à suplementação com vitamina D.

Minerais

Sabe-se que ocorrem deficiências de minerais em pacientes com doença hepática decorrente de esteatorréia (cálcio), consumo excessivo de álcool, níveis elevados de aldosterona (potássio) e uso de diuréticos (potássio, cálcio, magnésio, zinco). Foi relatado o desenvolvimento de hipofosfatemia grave (> 0,32 mmol/L) após ressecção hepática de grande porte e em pacientes com insuficiência hepática fulminante, podendo resultar em alterações respiratórias, cardíacas, imunológicas, neurológicas, hematológicas e musculares. Além disso, pode haver depleção das reservas de zinco devido à lesão hepática. A deficiência de zinco pode resultar em diminuição da atividade das enzimas do ciclo da uréia, visto que duas das cinco enzimas que atuam neste ciclo dependem do zinco.

Já se demonstrou que a suplementação de zinco provoca aumento na síntese de uréia e melhora da tolerância à glicose. Em um estudo de 15 pacientes com cirrose avançada, antes e depois de suplementação oral (200 mg de sulfato de zinco, 3 vezes ao dia) durante 2–3 meses, os níveis de zinco retornaram à sua faixa normal e houve também uma melhora significativa da função hepática. Foi também constatada uma melhora nos níveis séricos de albumina, pré-albumina, proteína de ligação do retinol e IGF-1, embora os valores tenham permanecido abaixo do normal. As alterações no IGF-1 foram correlacionadas com melhora da tolerância à glicose após uma carga de glicose intravenosa e concluiu-se que o IGF-1 aumenta o processamento da glicose. Todavia, esses resultados não são controlados e precisam ser confirmados. Embora a dose e a duração ideais do tratamento com suplementos de zinco ainda não tenham sido estabelecidas, recomenda-se atualmente uma suplementação de zinco oral (220 mg de acetato de zinco, duas vezes ao dia) a pacientes com deficiência documentada de zinco

Agentes anabólicos

Recentemente, surgiu um interesse pelo uso de agentes anabólicos em associação à terapia nutricional para melhorar o estado nutricional de pacientes com doença hepática. O uso da oxandrolona foi investigado em um estudo de 273 pacientes do sexo masculino com hepatite alcoólica grave e algum grau de desnutrição protéico-energética. Os pacientes com desnutrição moderada que receberam oxandrolona apresentaram uma taxa de mortalidade de 9,4%, em comparação com 20,9% dos pacientes de controle, e observou-se melhora significativa na gravidade da lesão hepática e desnutrição. Entretanto, nos pacientes com desnutrição grave, não se observou nenhuma melhora significativa, e a oxandrolona não exerceu qualquer efeito na presença de um aporte energético inadequado.

Suporte nutricional

Nutrição enteral

A via oral é habitualmente a melhor escolha para suporte nutricional; todavia, a ocorrência de náusea, vômitos, saciedade precoce e encefalopatia pode impedir uma ingestão suficiente. Nos pacientes alimentados por via oral, pode ser útil fornecer refeições pequenas e a intervalos freqüentes para aumentar a

tolerância à alimentação, visto que os pacientes com cirrose hepática podem apresentar esvaziamento gástrico reduzido, tempo de trânsito lento e redução na acomodação e relaxamento gástricos. Nos pacientes que não conseguem alimentar-se o suficiente para suprir suas necessidades nutricionais aumentadas, é preciso considerar uma suplementação enteral, nutrição enteral parcial ou total e nutrição parenteral parcial ou total. Os pacientes sem DPE habitualmente toleram 5–7 dias de *nil per os* antes de ser iniciado o suporte nutricional. Todavia, os pacientes que previsivelmente não se alimentarão antes de 7 dias e aqueles com DPE ou > 15% de perda de peso devem receber um suporte nutricional o mais rápido possível, a fim de evitar as perdas de nitrogênio. As contra-indicações para a alimentação enteral incluem sangramento GI significativo, obstrução intestinal e pancreatite, bem como pacientes com ascite tensa que podem não ser capazes de tolerar o volume necessário de alimento enteral para suprir as necessidades de nutrientes.

A coagulopatia ou as varizes esofágicas não são uma contra-indicação absoluta para o uso prolongado de tubos nasogástricos. Entretanto, a realização de gastrostomia endoscópica percutânea em pacientes cirróticos é difícil e perigosa, devido a ascite e hipertensão porta. Há um consenso de que os pacientes sem grandes varizes esofágicas em geral são capazes de tolerar tubos de alimentação flexíveis e de pequeno calibre. Os pacientes com sangramento de varizes esofágicas podem ser incapazes de consumir alimentos por via oral e, com freqüência, recebem líquidos e eletrólitos por via intravenosa.

O efeito da nutrição enteral precoce nesse contexto clínico foi investigado em um estudo clínico controlado e randomizado de 22 pacientes com cirrose e sangramento de varizes esofágicas. Nesse estudo, todos os pacientes internados em conseqüência de sangramento agudo de varizes foram submetidos a escleroterapia de emergência ou laqueadura com ligadura elástica e infusão contínua de octreotida e foram randomizados em dois grupos: um deles foi tratado com nutrição enteral polimérica descontínua por cateter nasogástrico, enquanto o outro foi mantido com dieta zero. No dia 4 do estudo, todos os pacientes receberam dieta oral. Houve recidiva do sangramento em 33% dos pacientes alimentados por sonda nasogástrica, em comparação com apenas 10% dos pacientes que foram mantidos com dieta zero. Além disso, a alimentação enteral precoce não teve nenhum efeito benéfico sobre o estado nutricional ou a função hepática. Por conseguinte, com base nas evidências disponíveis, não se pode recomendar essa prática para esses pacientes.

Nutrição parenteral total (NPT)

Essa forma de suporte nutricional é reservada para pacientes com trato GI não-funcional ou para aqueles que não podem alimentar-se adequadamente por via oral ou enteral. Na maioria dos pacientes, recomenda-se o uso de soluções de aminoácidos padrões. As soluções de BCAA, quando disponíveis, são habitualmente reservadas para pacientes com encefalopatia e para aqueles que apresentam intolerância à proteína, devido a seus efeitos anticatabólicos relatados. Ainda não foi estabelecido se as soluções de BCAA são superiores às soluções convencionais. Embora as quantidades ideais de carboidratos e gordura nas misturas de NPT para esses pacientes ainda não tenham sido avaliadas de modo sistemático, sua composição é habitualmente estabelecida para manter uma euglicemia (infusão de glicose de 2 g/kg/dia) e níveis séricos de triacilgliceróis < 3 mmol/L. Os pacientes com sobrecarga hídrica e aqueles com hiponatremia devem ser tratados com soluções concentradas de NPT.

Nutrição no transplante de fígado

O transplante de fígado é o tratamento de escolha para a doença hepática terminal, com taxa de sobrevida de mais de 85% em um ano e de 70% em cinco anos após o transplante. A maioria dos pacientes que aguardam um transplante apresenta doença hepática crônica de estágio terminal, com probabilidade de desnutrição associada. Por outro lado, os pacientes com insuficiência hepática aguda não apresentam a emaciação associada à doença crônica, porém encontram-se num estado de grave catabolismo e, com freqüência, sepse, com estado nutricional em rápida deterioração.

A relação entre a desnutrição e a sobrevida dos pacientes após transplante de fígado foi avaliada por Shaw e colaboradores. Eles desenvolveram um escore de desnutrição com base na avaliação geral do estado nutricional e constataram que era uma das seis variáveis que estão altamente correlacionadas com a sobrevida dos pacientes. Um estudo prospectivo randomizado, conduzido por Reilly *et al.*, avaliou o benefício do suporte nutricional em pacientes imediatamente após a realização de transplante de fígado. Durante os primeiros 7 dias do pós-operatório, 28 pacientes foram distribuídos em três esquemas parenterais: solução glicosada intravenosa apenas (400 kcal/dia), NPT contendo 35 kcal/kg por dia de calorias não-protéicas e 1,5 g/kg/dia de fórmula padrão de aminoácidos, ou a mesma solução de NPT enriquecida com BCAA. Ambos os subgrupos que receberam NPT tiveram um balanço nitrogenado significativamente melhor e tendência a permanecer por um período mais curto de tempo na UTI. A fórmula com BCAA não foi superior aos aminoácidos padrões. Essa investigação sugere que o suporte nutricional pós-operatório precoce facilita a recuperação do paciente na unidade de terapia intensiva.

Mais recentemente, Wicks *et al.* demonstraram o uso seguro da alimentação enteral no período pós-operatório precoce, mostrando que não há necessidade da via parenteral na maioria dos pacientes.

Os poucos estudos controlados de intervenções nutricionais em pacientes submetidos a transplante de fígado enfocaram o período pós-operatório. Um estudo que investigou o efeito da nutrição antes do transplante mostrou uma melhora do cresci-

Quadro 11.13 Resumo dos estudos realizados sobre o efeito do suporte nutricional na doença hepática

Estudo	Indivíduos	Projeto	Intervenção	Desfecho
Ichida *et al.* 1995	96 pacientes com coma de grau II ou história de encefalopatia	Nenhum controle	BCAA	Melhora do perfil dos aminoácidos plasmáticos, albumina sérica, coma, qualidade de vida e desempenho Reações adversas em 17% (sintomas GI) Taxa de segurança de 90%
Tangkijvanich *et al.* 2000	Não definidos	Controlado	BCAA	Melhora da função hepática
Meng *et al.* 1999	Não definidos	Controlado	BCAA	Melhora da função hepática Menor permanência no hospital
Cabre *et al.* 1990	35 pacientes cirróticos com grave desnutrição	ECR	Nutrição enteral (BCAA, TCM, maltodextrina) Dieta oral padrão (isocalórica, isonitrogenosa)	Melhora da albumina sérica apenas no grupo de alimentação enteral Melhora do escore de Child apenas no grupo de alimentação enteral Menor taxa de mortalidade no grupo com alimentação enteral
Mezey *et al.* 1991	44 pacientes com hepatite alcoólica grave	ECR 1 mês Dieta hospitalar padrão	2 L de dextrose + AA vs dextrose apenas	Aumento significativo do balanço N no grupo experimental Nenhuma diferença na taxa de mortalidade, mudança do peso corporal, AMC, índice creatinina-altura e tríceps
Hirsch *et al.* 1993	55 pacientes com cirrose alcoólica descompensada	Estudo clínico controlado 1 ano	*Grupo experimental* Suplementação enteral de 1.000 cal e 34 g de proteína/dia (O aporte energético e de proteína foi significativamente maior no grupo experimental) *Controles* Cápsula de placebo	A freqüência de hospitalização, mas não o número total de permanência, foi significativamente menor no grupo experimental A taxa de mortalidade não foi diferente entre ambos os grupos Melhora da função hepática em ambos os grupos
Bonkovsky *et al.* 1991	39 pacientes com hepatite alcoólica moderada a grave	ECR Enfermaria metabólica 35 dias	Terapia padrão ou terapia padrão + oxandrolona ou terapia padrão mais 2 L de AA parenteral em solução glicosada ou terapia padrão + oxandrolona + AA parenteral em solução glicosada	A oxandrolona + suplementação parenteral + terapia padrão foi bem tolerada e resultou em melhora mais rápida da albumina sérica, transferrina, tempo de protrombina e volume hepático
Bonkovsky *et al.* 1991	Pacientes com hepatite alcoólica grave	ECR Enfermaria metabólica 35 dias	Terapia padrão ou terapia padrão + oxandrolona ou terapia padrão + 2 L de AA parenteral em solução glicosada ou terapia padrão + oxandrolona +AA parenteral em solução glicosada	A oxandrolona não aumentou o apetite, a ingestão de alimento ou o balanço nitrogenado A oxandrolona teve efeito favorável sobre os níveis séricos de pré-albumina e transferrina A ingestão de 125 g de proteína/dia não resultou em encefalopatia hepática nem em níveis aumentados de amônia

BCAA, aminoácidos de cadeia ramificada; GI, gastrintestinal; ECR, ensaio clínico controlado randomizado; TCM, triglicerídeos de cadeia média.

mento em termos de altura e peso corporal quando foi utilizada a suplementação com BCAA. Todavia, nos adultos, as soluções enriquecidas com BCAA no período pós-operatório não reduziram o tempo de permanência na ventilação mecânica ou na unidade de terapia intensiva, em comparação com as soluções de aminoácidos convencionais.

De acordo com a experiência clínica dos European Transplant Centers, o estado nutricional é avaliado nos candidatos a transplante sem critérios de exclusão definidos. Os centros concordam com a indicação de suporte nutricional após o transplante, dando preferência à via enteral, sempre que possível. A maioria dos centros administra uma nutrição normocalórica, e a relação de calorias não-protéicas de glicose:gordura assemelha-se àquela utilizada em outros pacientes cirúrgicos. No momento, existe apenas uma experiência limitada com a nutrição suplementada com novos substratos, como glutamina, arginina e ácidos graxos ômega-3. Todavia, a maioria dos agentes imunossupressores, incluindo ciclosporina, corticosteróides, azatioprina e tacrolimo, possui efeitos metabólicos que resultam em comprometimento da utilização dos nutrientes. São necessários mais estudos clínicos para avaliar a interação desses agentes imunossupressores com os substratos nutrientes.

Os problemas metabólicos a longo prazo após transplante de fígado incluem obesidade, hiperlipidemia, diabetes melito, osteoporose e disfunção renal. Por conseguinte, os receptores de transplante necessitam de avaliação nutricional regular para monitorar e tratar essas complicações à medida que surgem. A doença venoclusiva hepática é uma complicação comum após terapia citotóxica em alta dose para transplante de medula óssea. As principais alterações patológicas são observadas nos hepatócitos centrilobulares (zona 3) e endotélio adjacente. Ocorre depleção da glutationa após quimioterapia, e as evidências experimentais sugerem que a presença de níveis reduzidos predispõe a lesão dos hepatócitos centrilobulares e células endoteliais. Um estudo recente sugere que a infusão de glutamina durante o transplante de medula óssea preserva a função hepática.

11.6 Perspectivas futuras

Vários estudos (Quadro 11.13) documentaram uma melhora no estado nutricional e no prognóstico de pacientes que recebem suporte nutricional. Todavia, os benefícios do suporte nutricional na doença hepática ainda são controvertidos, em conseqüência de estudos inadequadamente controlados, pequeno número de pacientes, variações no estado nutricional dos pacientes recrutados nesses estudos clínicos, diferenças nos métodos empregados para avaliar a eficácia do suporte nutricional e falta de compreensão suficiente dos processos fisiopatológicos envolvidos. Os benefícios a longo prazo do suporte nutricional na doença hepática, a melhor via de alimentação e as melhores fontes de proteína ainda precisam ser confirmados por estudos mais bem controlados e de maior porte.

Referências e leituras sugeridas

Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. Hepatic encephalopathy. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001; 109(2): 52–60, 63.

Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S186–S190.

Arroyo V, Gines P, Planas R, Rodés. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Ascites in Cirrhosis. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizetto M, Rodés J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Arteel G, Marsano L, Mendez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 625–647.

Beckingham IJ, Ryder SD. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Investigation of liver and biliary disease. *BMJ* 2001; 322(7277): 33–36.

Berengeuer M, Wright TL. Viral Hepatitis. (Eds). In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Pathophysiology/Diagnosis/Management. London: Saunders, 2002.

Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004; 40: 327–330.

Blei AT, Cordoba J. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. Practice Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968–1976.

Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991a; 86: 1200–1208.

Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH *et al.* A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol* 1991b; 86: 1209–1218.

Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2004; 39: 278–285.

Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A *et al.* Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715–720.

Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical Liver Tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Pathophysiology/Diagnosis/Management. London: Saunders, 2002

Dusheiko G. Hepatitis B. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Erlinger S, Benhamou J-P. Cirrhosis: Clinical Aspects. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Farrell G. Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 124–138.

Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000; 60(6): 1353–1370.

Gerlich WH, Thomssen R. The Viruses of Hepatitis. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Gonzalez-Abraldes J, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Nitric oxide and portal hypertension. *Metab Brain Dis* 2002; 17(4): 311–324.

Hasse JM, Matarese LE. Medical Nutrition Therapy for Liver, Biliary System, and Exocrine Pancreas Disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy*. London: WB Saunders Company, 2000.

Hirsch S, Bunout D, de la Maza P *et al.* Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 119–124.

Ichida T, Shibasaki K, Muto Y, Satoh S, Watanabe A, Ichida F. Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1995; 11(2 Suppl): 238–244.

Leevy CM, Sherlock S, Tygstruo N, Zetterman R. Diseases of the Liver, and Biliary Tract. New York: Raven Press, 1994.

Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support – the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 345–349.

Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy*. 10 edn. London: WB Saunders Company, 2000.

Maher JJ. Alcoholic Liver Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Pathophysiology/Diagnosis/Management. London: Saunders, 2002.

Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH *et al.* Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(4): 258–265.

Meng WC, Leung KL, Ho RL, Leung TW, Lau WY. Prospective randomized control study on the effect of branched-chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 811–815.

Mezey E, Caballeria J, Mitchell MC, Pares A, Herlong HF, Rodes J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14(6): 1090–1096.

Morgan MY. Nutritional Aspects of Liver and Biliary Disease. In: Bircher J, Benhamon J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Pomposelli JJ, Burns DL. Nutrition support in the liver transplant patient. *Nutr Clin Pract* 2002; 17: 341–349.

Popper H. Viral Hepatitis 1. Acute Form. In: Netter FH, editor. *The Ciba Collection of Medical Illustrations*. Part III. Liver, Biliary Tract and Pancreas. Cincinatti: The Hennegan Company, 1964.

Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Pathophysiology/Diagnosis/Management. London: Saunders, 2002.

Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322(7279): 151–153.

Reilly J, Mehta R, Teperman L, Cemaj S, Tzakis A, Yanaga K *et al.* Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(4):386–391.

Scolapio JS. Nutrition therapy in liver disease. *Nutr Clin Pract* 2002; 17: 331–340.

Scolapio JS, Ukleja A, McGreevy K, Burnett OL, O'Brien PC. Nutritional problems in end-stage liver disease: contribution of impaired gastric emptying and ascites. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(1): 89–93.

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1993.

Shaw BW, Jr., Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5(4):385–393.

Stolz A. Liver Physiology and Metabolic Function. In: Feldman M FLSM, editor. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Pathophysiology/Diagnosis/Management. London: Saunders, 2002.

Tangkijvanich P, Mahachai V, Wittayalertpanya S, Ariyawongsopon V, Isarasena S. Short-term effects of branched-chain amino acids on liver function tests in cirrhotic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31(1): 152–157.

Whitney EN, Cataldo C, DeBruyne LK, Rolfes SR. Nutrition for Health and Health Care. 2 edn. London: Wadsworth, 2001.

Wicks C, Bray G, Williams R. Nutritional assessment in primary biliary cirrhosis. The effect of disease progression. *Clin Nutr* 1995; 14: 29–34.

Wicks C. Nutrition and Liver Disease. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D, editors. *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*. London: Greenwich Medical Media Limited, 2001.

12

Nutrição e o Pâncreas

Jean-Fabien Zazzo

Mensagens importantes

- O pâncreas é um órgão de função dupla, que consiste em células exócrinas e endócrinas. As células exócrinas constituem 90% do pâncreas. A doença do pâncreas pode resultar em diabetes melito, pancreatite (aguda ou crônica) ou ambos.
- No último século, houve uma mudança radical no manejo dietético do diabetes melito como resultado dos maiores conhecimentos sobre a fisiopatologia do diabetes e maior variedade e aprimoramento das insulinas disponíveis.
- A pancreatite representa um amplo espectro de doenças clínicas, envolvendo um processo inflamatório difuso do pâncreas, com comprometimento variável de outros tecidos locais e/ou sistemas orgânicos distantes.
- O metabolismo na pancreatite aguda envolve um estado de estresse muito semelhante àquele observado na sepse.
- Nem todos os pacientes acometidos de pancreatite aguda necessitam de suporte nutricional; entretanto, na pancreatite aguda grave, o suporte nutricional está indicado para suprir as demandas metabólicas, evitar a emaciação, procurar modular a resposta inflamatória, proteger a função da barreira intestinal e prevenir a translocação bacteriana.
- A nutrição parenteral total só deve ser considerada nos pacientes com pancreatite grave que não toleram a alimentação enteral ou quando não é possível obter um acesso enteral.
- São necessários ensaios clínicos controlados e randomizados de maior porte na pancreatite aguda grave, a fim de estudar o efeito do suporte nutricional sobre a morbidade e definir a composição e o momento ideais do suporte nutricional enteral.

12.1 Introdução

O pâncreas consiste em células exócrinas e endócrinas. O ducto pancreático une-se ao ducto colédoco para desaguar no duodeno na forma de um único ducto na ampola de Vater. As células exócrinas do pâncreas produzem enzimas digestivas, que são armazenadas nos grânulos secretores e liberadas quando estimuladas por vários hormônios, incluindo o polipeptídio intestinal vasoativo (VIP), a secretina e a colecistocinina (CCK). A função exócrina do pâncreas é controlada por mediadores tanto neurais quanto hormonais. A CCK é produzida por células na mucosa intestinal, em resposta à presença de gorduras, proteínas e aminoácidos. A seguir, estimula (através de vias nervosas) a secreção pancreática de enzimas e bicarbonato. As enzimas produzidas pelo pâncreas estão relacionadas no Boxe 12.1. O polipeptídio pancreático inibe a secreção pancreática através do nervo vago. A secretina é produzida em resposta ao quimo ácido que penetra o duodeno. Isso estimula a secreção pancreática de bicarbonato que neutraliza a acidez do conteúdo luminal.

As ilhotas de Langerhans encontram-se distribuídas por todo o pâncreas. Existem quatro tipos principais de células das ilhotas, que possuem diferentes grânulos secretores em seu citoplasma:

- As células β, o tipo mais comum, produzem insulina,
- As células α, que produzem glucagon,
- As células D, que produzem a somatostatina, e
- As células PP, que produzem o polipeptídio pancreático.

12.2 Diabetes melito

O diabetes melito é uma doença crônica causada pela deficiência herdada e/ou adquirida na síntese de insulina pelo pâncreas ou

Boxe 12.1 Enzimas produzidas pelo pâncreas

- Amilase
- Lipase
- Co-lipase
- Fosfolipase
- Tripsinogênio
- Quimiotripsinogênio

© 2005 Jean-Fabien Zazzo. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

pela ineficiência da insulina produzida. A deficiência de insulina resulta em níveis elevados de glicemia que, por sua vez, causam lesão de muitos sistemas orgânicos, particularmente dos vasos sangüíneos e nervos.

Existem duas formas principais de diabetes:

- No diabetes do tipo 1 (antigamente conhecido como insulino-dependente), o pâncreas é incapaz de produzir a insulina essencial para a sobrevida. Essa forma de diabetes desenvolve-se mais freqüentemente em crianças e adolescentes, porém está sendo cada vez mais observada numa idade mais avançada.
- O diabetes do tipo 2 (antigamente denominado não-insulino-dependente) resulta da incapacidade do organismo de responder apropriadamente à ação da insulina produzida pelo pâncreas. É muito mais comum do que o tipo 1 e responde por cerca de 90% de todos os casos de diabetes no mundo inteiro. Ocorre mais freqüentemente em adultos, porém está sendo também observado cada vez mais em adolescentes.

Foi constatado que certos marcadores genéticos aumentam o risco de desenvolvimento do diabetes do tipo 1. O diabetes do tipo 2 é fortemente familiar, porém só recentemente alguns genes foram consistentemente associados a um risco aumentado de diabetes do tipo 2 em certas populações. Ambos os tipos de diabetes são doenças complexas, causadas por mutações em mais de um gene, bem como por fatores ambientais. O diabetes que surge na gravidez pode ter vários desfechos adversos, incluindo malformações congênitas, aumento do peso ao nascimento e risco elevado de mortalidade perinatal. O controle metabólico estrito pode reduzir esses riscos para o nível de mães não-diabéticas.

Como o diabetes do tipo 2 foi considerado nos Caps. 3 e 5, este capítulo só irá tratar do diabetes do tipo 1.

Sintomas e diagnóstico

Os sintomas do diabetes podem ser pronunciados, moderados ou até mesmo ausentes. No diabetes do tipo 1, os sintomas clássicos consistem em secreção excessiva de urina (poliúria), sede (polidipsia), perda de peso e cansaço. A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou recomendações sobre os valores diagnósticos dos níveis de glicemia. O nível diagnóstico de glicemia em jejum foi modificado pela última vez em 1999. Os métodos e critérios empregados para o diagnóstico do diabetes melito são apresentados no Boxe 12.2.

O diagnóstico de diabetes possui implicações legais e médicas para o paciente, de modo que é essencial estar certo do diagnóstico. Nunca se deve estabelecer um diagnóstico com base apenas na glicosúria ou numa leitura da glicose em amostra de sangue de punção digital, embora esses testes possam ser úteis para fins de triagem. A determinação da HbA1c também não é atualmente recomendada para o diagnóstico de diabetes. O Diabetes UK recomenda que o diagnóstico seja confirmado por uma determinação da glicose efetuada em laboratório credenciado, numa amostra de plasma venoso, embora a OMS também forneça valores para o sangue total. Isso significa que há menos necessidade de efetuar um teste de tolerância à glicose oral na maioria da população, embora a glicose em jejum no indivíduo idoso e em alguns grupos étnicos possa não constituir um indicador confiável de diabetes. Para esse grupo de pacientes, e na ausência de sintomas de diabetes, recomenda-se freqüentemente a determinação da tolerância à glicose como segundo teste definitivo.

Boxe 12.2 Métodos e critérios para o diagnóstico de diabetes melito (OMS, 2002)

(1) Sintomas de diabetes (isto é, poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicado) mais medida aleatória da concentração de glicose no plasma venoso ≥ 11,1 mmol/L **ou** concentração plasmática de glicose em jejum ≥ 7,0 mmol/L (sangue total ≥ 6,1 mmol/L) **ou** concentração plasmática de glicose de 2 h ≥ 11,1 mmol/L após a administração de 75 g de glicose anidra no teste de tolerância à glicose oral (TTGO).

(2) Na ausência de sintomas, o diagnóstico deve basear-se numa única determinação da glicose; todavia, exige uma determinação confirmatória no plasma venoso. Pelo menos um resultado de um teste de glicose adicional em outro dia, com obtenção de um valor na faixa diabética, é essencial, seja em jejum, de uma amostra aleatória ou em 2 h após uma carga de glicose. Se os valores em jejum ou na amostra aleatória não forem diagnósticos, deve-se utilizar o valor de 2 h.

Tratamento

A insulina foi isolada por Frederic Banting e Charles Best, em 1921, no Canadá. Esse avanço revolucionou o tratamento do diabetes e a prevenção de suas complicações, transformando o diabetes tipo 1, que era fatal, numa doença em que se tornou possível obter uma sobrevida a longo prazo. Em geral, os diabéticos tipo 1 dependem totalmente de injeções diárias de insulina para sua sobrevida. A insulina não está disponível nem é fornecida em muitos países pobres, apesar de ser considerada pela OMS como droga essencial. Por conseguinte, a obtenção de insulina por pacientes que necessitam dela é objeto de muita preocupação das organizações internacionais de saúde e autoridades sanitárias nacionais.

Complicações associadas ao diabetes melito

Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é uma importante causa de cegueira e comprometimento visual. O diabetes melito está associado a uma lesão dos pequenos vasos sangüíneos na retina, resultando em perda da visão. Os achados, congruentes com os estudos realizados, permitem sugerir que, após 15 anos de diabetes, cerca de 2% dos pacientes tornam-se cegos, enquanto cerca de 10% desenvolvem distúrbios visuais graves. A perda da visão, em decorrência de certos tipos de glaucoma e cataratas, também pode ser mais comum nos diabéticos do que nos indivíduos

sem a doença. O controle metabólico adequado pode retardar o início e a progressão da retinopatia diabética. A perda da visão e a cegueira em diabéticos podem ser evitadas por detecção precoce e tratamento da retinopatia: exames oftalmológicos regulares e intervenção com tratamento com laser no momento apropriado ou cirurgia nos casos de retinopatia avançada. Há evidências de que, mesmo nos países desenvolvidos, uma grande proporção de pacientes não está recebendo a assistência necessária, devido a uma falta de conhecimento público e reconhecimento profissional, bem como a uma ausência de recursos para o tratamento. Nos países em desenvolvimento, em muitos dos quais o diabetes é atualmente comum, essa assistência é inacessível para a maioria da população.

Nefropatia

O diabetes está entre as principais causas de insuficiência renal; todavia, sua freqüência varia entre populações e também está relacionada à gravidade e duração da doença. Foram identificadas várias medidas para interromper a evolução da lesão renal, incluindo controle dos níveis elevados de glicemia, controle da pressão arterial elevada, intervenção farmacológica no estágio inicial da lesão renal e restrição da proteína dietética. A triagem e a detecção precoce da doença renal diabética constituem formas importantes de prevenção.

Cardiopatia

A cardiopatia é responsável por cerca de 50% de todas as mortes entre pacientes com diabetes nos países industrializados. Os fatores de risco de cardiopatia em indivíduos com diabetes incluem tabagismo, pressão arterial elevada, níveis séricos elevados de colesterol e obesidade. O diabetes anula a proteção contra a cardiopatia apresentada por mulheres pré-menopáusicas sem diabetes. O reconhecimento e o manejo dessas condições podem retardar ou evitar o desenvolvimento de doença cardíaca em pacientes com diabetes.

Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é, provavelmente, a complicação mais comum do diabetes. Os estudos realizados sugerem que até 50% dos diabéticos são acometidos em certo grau. Os principais fatores de risco para a neuropatia diabética incluem o nível e a duração das concentrações elevadas de glicemia. A neuropatia pode resultar em perda sensitiva e lesão dos membros. Constitui também uma importante causa de impotência em homens diabéticos.

Pé diabético

O pé diabético decorrente de alterações nos vasos sangüíneos e nervos freqüentemente provoca ulceração e subseqüente amputação do membro. Trata-se de uma das complicações mais onerosas do diabetes, sobretudo em comunidades com calçados inadequados. Resulta de processos tanto vasculares quanto neurológicos. O diabetes constitui a causa mais comum de amputação não-traumática dos membros inferiores, que pode ser evitada mediante inspeção regular e cuidados apropriados dos pés.

12.3 Manejo nutricional do diabetes tipo 1

No último século, houve uma mudança radical no manejo dietético do diabetes, como resultado dos maiores conhecimentos da fisiopatologia da doença e maior variedade e aprimoramento das insulinas disponíveis. Houve um abandono das dietas consagradas pelo uso da década de 1980, quando listas estritas de permuta de carboidratos e até mesmo de gordura estavam na moda. Hoje em dia, o manejo passou a ter como objetivo orientar e ajudar as pessoas a modificar o seu comportamento, de modo que possam manter mais adequadamente os níveis de glicose e de lipídios e aprimorar ao máximo a qualidade de vida. A base de evidências para as recomendações nutricionais atuais foi extensamente revisada pela European Association for the Study of Diabetes (EASD) e pela American Diabetic Association (ADA), bem como pelo Diabetes UK. A seguir, apresentamos uma breve sinopse das recomendações atuais para indivíduos com diabetes. Para maiores informações sobre esse tópico, o leitor deve consultar os *websites* relacionados no final do capítulo.

Peso corporal

Os diabéticos do tipo 1 devem ser estimulados a manter um peso corporal saudável, com IMC na faixa de 18,5–25 kg/m^2. A circunferência da cintura é uma medida simples para determinar se a deposição de gordura é central ou visceral, e o procedimento ideal é medir ambas nas consultas (ver Caps. 3 e 5 para maiores detalhes sobre a medida da circunferência da cintura).

Atividade física

A atividade física regular melhora a resistência à insulina e o perfil dos lipídios (redução dos níveis de triacilgliceróis e aumento da concentração de lipoproteína de alta densidade [HDL]) e diminui a pressão arterial a longo prazo. Além disso, foi constatado que diminui a taxa de mortalidade no diabetes tipo 1.

A maioria dos diabéticos deve ser incentivada a exercer pelo menos 20–30 minutos de atividade física na maioria dos dias. A atividade física varia de acordo com a idade e o condicionamento do indivíduo.

O conteúdo de energia da dieta deve ser suficiente para manter o crescimento nas crianças, prevenir ou corrigir a obesidade nos adultos e manter o peso corporal em pacientes doentes. Recomenda-se a ingestão de gordura monoinsaturada (GMI) como principal fonte de gordura dietética, por sua menor suscetibilidade à peroxidação lipídica e, conseqüentemente, menor potencial aterogênico. Há também maior liberalização no consumo

de sacarose em relação às recomendações anteriores, com preferência por alimentos contendo carboidratos com baixo índice glicêmico.

A educação dietética é um processo interativo entre o paciente e o profissional de saúde, e não se pode esperar que seja alcançada numa única seção.

A hemoglobina glicosilada (HbA1c) é um indicador de controle a médio e longo prazos da glicemia, tendo-se constatado que ela melhora após acompanhamento dietético regular numa base ambulatorial.

Índice glicêmico

Muitos fatores afetam a resposta glicêmica aos alimentos, incluindo a quantidade de carboidrato consumida, a composição do carboidrato (conteúdo de glicose, frutose, sacarose, amido resistente etc.) e os efeitos do cozimento ou processamento.

O índice glicêmico é uma ferramenta útil no manejo dos níveis de glicemia; todavia, é importante lembrar que a quantidade de carboidrato nas refeições e lanches tem uma influência muito maior sobre a glicemia do que a sua fonte ou tipo.

A introdução de novos sistemas de insulina, como o sistema de infusão basal, que utiliza insulinas convencionais ou análogos de ação curta, bem como a disponibilidade de bombas de insulina e glicômetros de ação rápida, permitiu maior flexibilidade nos horários de refeições e variação na ingestão de carboidratos. É importante lembrar que o manejo efetivo desses ajustes depende dos conhecimentos e da motivação do indivíduo.

Álcool

Deve-se aconselhar à população geral um consumo de álcool dentro de limites razoáveis. Os principais problemas relacionados com o uso de álcool no indivíduo diabético são:

- sua capacidade de reduzir a glicemia e de causar perda da percepção de um evento hipoglicêmico,
- seu conteúdo de energia para aqueles com peso corporal excessivo e
- sua capacidade de causar ou agravar a hipertriacilglicerolemia.

Informações mais detalhadas sobre as recomendações nutricionais para pessoas com diabetes podem ser encontradas na lista de leituras sugeridas no final deste capítulo.

12.4 Pancreatite

A pancreatite representa um amplo espectro de doenças clínicas envolvendo um processo inflamatório difuso do pâncreas, com comprometimento variável de outros sistemas de órgãos. Os pacientes com pancreatite leve respondem por 80% das internações para pancreatite. Em geral, esses pacientes podem receber suporte com reidratação intravenosa e analgesia, retornando rapidamente para uma dieta oral. A pancreatite grave é diferenciada dos casos leves pela presença de insuficiência orgânica ou evidências de necrose na TC. Esse grupo é responsável por 20% das admissões hospitalares para pancreatite, está associado a maior taxa de mortalidade (cerca de 5–10%) e tem mais tendência a exigir suporte nutricional. Os cálculos biliares constituem a causa mais comum de pancreatite aguda no mundo inteiro. Outros fatores de risco incluem consumo de álcool, hiperlipidemia, hipercalcemia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e traumatismo. Em 10–25% dos pacientes com pancreatite aguda não se observa nenhum fator de risco óbvio.

12.5 Patogenia da pancreatite aguda

A taxa de mortalidade da pancreatite aguda caiu de cerca de 30–40% para 5–10% nas últimas duas décadas; todavia, a taxa de mortalidade pode aproximar-se de 50% em pacientes com pancreatite grave que apresentam mais de 50% de necrose. A morte precoce está relacionada à presença de condições comórbidas e ao desenvolvimento de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e falência de múltiplos órgãos (FMO), que ocorrem principalmente nas formas de pancreatite necrosante.

A primeira fase caracteriza-se por SRIS, durante a qual podem ocorrer FMO e morte (Fig. 12.1).

Na pancreatite aguda grave, o choque induz isquemia intestinal, perda da função da barreira intestinal e, a seguir, contribui para a SRIS, que leva finalmente à FMO. Há evidências crescentes de que a lesão intestinal pode resultar na transformação do intestino em um órgão gerador de citocinas. O aumento precoce da permeabilidade também foi demonstrado em pacientes acometidos de pancreatite aguda. Essa permeabilidade aumentada correlaciona-se com a gravidade da doença, sendo significativamente maior nos ataques graves. De forma semelhante, foram detectados níveis significativamente maiores de endotoxemia em pacientes que desenvolveram FMO ou que morreram. A menos que esse processo seja detido e revertido por defesas naturais ou mediante intervenção terapêutica, sobrevém a segunda fase.

A segunda fase caracteriza-se por complicações locais, como necrose pancreática infectada, que habitualmente torna-se evidente na segunda semana da doença.

A flora bacteriana relacionada com a infecção necrótica é dominada por bactérias entéricas, indicando que o intestino pode desempenhar um importante papel na patogenia da infecção relacionada à pancreatite. Na fase inicial, após a indução de pancreatite experimental, verifica-se a redução persistente da motilidade intestinal, com proliferação bacteriana no íleo e no cólon e translocação bacteriana para os linfonodos mesentéricos.

Na pancreatite aguda, o intestino pode constituir a origem primária das bactérias encontradas na necrose infectada. Foi

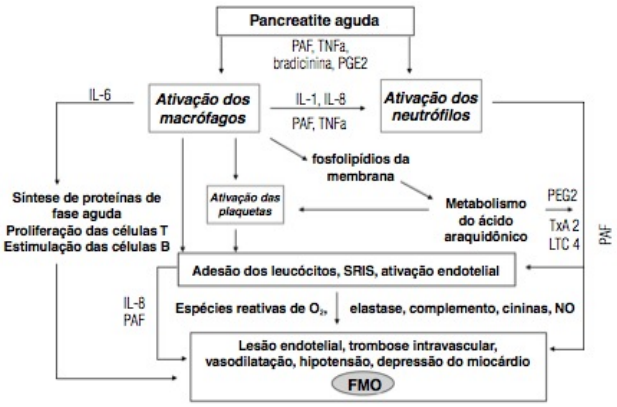


Fig. 12.1 Vias na pancreatite aguda que levam a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e falência de múltiplos órgãos (FMO). Adaptada de Neoptolemos *et al.* (1998).

sugerida a translocação bacteriana como mecanismo de sepse em pacientes criticamente doentes e particularmente na pancreatite. A diminuição da motilidade intestinal e do trânsito provoca aumento nas contagens intraluminais de bactérias. A motilidade intestinal pode ser agravada pela administração de morfina, que é freqüentemente utilizada para controlar a dor nesses pacientes. Estudos experimentais sugeriram que esta pode constituir uma causa de translocação das bactérias. Em modelos de pancreatite aguda em ratos, o intestino é a fonte primária de infecção. As bactérias entéricas no intestino e nos linfonodos mesentéricos adjacentes aumentaram com a diminuição do trânsito intestinal.

12.6 Escores de gravidade

A pancreatite aguda pode ser uma doença fatal, com taxa de mortalidade relatada de até 20–25%. Essa mortalidade depende da gravidade da doença, e a gravidade, por sua vez, depende da presença ou não de necrose pancreática. É preciso distinguir entre formas leves e graves, lesões necróticas e edematosas, visto que a pancreatite aguda em sua forma grave exige tratamento urgente numa unidade de terapia intensiva.

Na admissão, o exame clínico não é confiável para antecipar a gravidade da pancreatite. Os autores procuraram elaborar uma combinação de critérios para prever a gravidade. Três deles são utilizados na literatura: o Escore de Ranson (Quadro 12.1), o Escore de Glasgow (Quadro 12.2) e a Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II. A monitoração de pacientes com pancreatite grave deve incluir uma TC contrastada basal, que é repetida a intervalos de pelo menos uma semana ou até haver melhora. A presença de necrose aumenta a morbidade e a mortalidade. As complicações da pancreatite aguda ocorrem, em sua maioria, em pacientes cujo diagnóstico inicial é baseado em acúmulos peripancreáticos de líquido (grau D ou E), e foi estabelecida uma excelente correlação entre a demonstração de necrose na TC e o desenvolvimento de complicações e morte. Foi constatado que os pacientes com necrose pancreática apre-

Quadro 12.1 Fatores prognósticos na pancreatite aguda de acordo com o escore de Ranson

Na internação	
Idade	> 55 anos
Contagem de leucócitos	> 16,000/mm³
Glicose	> 11 mmol/L
LDH	> 700 UI ou 1,5 N
ASAT	> 250 UI/L ou 6 N
Em 48 h após a internação	
Queda do hematócrito	> 10%
Elevação da uréia sangüínea	> 5 mg/L ou 1,8 mmol/L
Cálcio sérico	< 8 mg/L ou 2 mmol/L
PaO_2	< 60 mmHg ou 8kPa
Déficit de base	> 4 mmol/L
Seqüestro líquido	> 6 L

Reproduzido de Ranson *et al.* (1974), com permissão do *Journal of the American College of Surgeons*.

Quadro 12.2 Fatores prognósticos na pancreatite aguda de acordo com o escore de Glasgow

Idade	> 55 anos
Contagem de leucócitos	> 15.000/mm³
Glicose	> 10 mmol/L
Elevação da uréia sangüínea	> 16 mmol/L
Pao_2	< 8 kpa
Cálcio sérico	< 2 mmol/L
Albumina sérica	< 32 g/L
LDH	> 1,5 N

Reproduzido de Blamey *et al.* (1984), com permissão do BMJ Publishing Group.

sentam uma morbidade de cerca de 82% e uma mortalidade de 23%, enquanto aqueles sem necrose exibem uma morbidade de 6% e mortalidade de 0%.

12.7 Conseqüências metabólicas da pancreatite aguda

O metabolismo da pancreatite aguda envolve um estado de estresse muito semelhante àquele observado na sepse, caracterizado por alterações hiperdinâmicas, hipermetabolismo e hipercatabolismo. Essas alterações são importantes quando se considera uma alimentação apropriada.

As alterações no metabolismo dos carboidratos podem resultar da secreção aumentada de cortisol e catecolaminas. Verifica-se um aumento da gliconeogênese, enquanto a oxidação da glicose está diminuída. Esse contexto, juntamente com a resistência à insulina, leva a uma intolerância à glicose, que pode exigir o uso de insulina mesmo no paciente não-diabético. As alterações no metabolismo da gordura são menos freqüentes. A lipólise e a oxidação dos lipídios estão habitualmente aumentadas; entretanto, a depuração do sangue pode estar reduzida, com conseqüente hiperlipidemia e hipertriacilglicerolemia.

Na pancreatite aguda, a proteólise no músculo esquelético e a liberação de aminoácidos estão associadas a um aumento no consumo de aminoácidos circulantes. Isso resulta em depleção dos aminoácidos, aumento da ureagênese e excreção de nitrogênio, que pode atingir mais de 30 g por dia. Foi constatado que as concentrações plasmáticas totais de aminoácidos nos pacientes com pancreatite aguda são mais baixas que as de controles normais. Os aminoácidos envolvidos na gliconeogênese, como alanina, treonina e serina, estão particularmente baixos. A concentração de glutamina pode cair para níveis de apenas 55% do normal. Ocorre depressão da glutamina e alanina no plasma, a despeito da liberação aumentada de ambos os aminoácidos do músculo esquelético. Essas importantes alterações sugerem que a administração de soluções de aminoácidos pode ser benéfica para prevenir a emaciação através do suprimento exógeno de aminoácidos.

As anormalidades minerais mais comuns descritas na pancreatite aguda são hipocalcemia e hipomagnesemia, ocorrendo sobretudo em pacientes alcoólatras.

As espécies reativas de oxigênio e a lesão oxidativa relacionada foram implicadas no desenvolvimento da pancreatite aguda. Observou-se uma correlação significativa entre a gravidade da doença e o estado antioxidante endógeno de pacientes com pancreatite leve ou grave. Os marcadores de estresse oxidativo incluem vitaminas antioxidantes (alfa-tocoferol, ácido ascórbico), quimioluminescência amplificada por lucigenina e substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico.

12.8 Nutrição artificial

Nem todos os pacientes que apresentam pancreatite aguda necessitam de suporte nutricional. Na pancreatite leve, a maioria dos pacientes (80%) tende a reassumir uma dieta oral em 7 dias. A reintrodução precoce da alimentação é habitualmente bem tolerada e só leva à exacerbação do processo mórbido numa pequena percentagem de pacientes. Foi constatado que as concentrações séricas elevadas de lipase na véspera da reintrodução da alimentação estão associadas a maior risco de recidiva da dor.

Na pancreatite aguda grave, assim como em outras situações críticas, o suporte nutricional está indicado para suprir as demandas metabólicas, prevenir a emaciação, modular (se possível) a resposta inflamatória, proteger a função de barreira do intestino e evitar a translocação bacteriana.

Dados experimentais recentes sugeriram que a função do intestino como barreira contra a sepse pode estar afetada na pancreatite. A terapia nutricional pode influenciar a função dessa barreira.

Num modelo murino de pancreatite aguda, a administração jejunal de nutrição enteral mantém a resposta imunológica e a integridade do intestino e reduz a translocação bacteriana e/ou de endotoxinas, em comparação com a nutrição parenteral total, porém sem melhora do desfecho. Nos animais, a comida e uma dieta enteral complexa mantêm um equilíbrio normal entre as citocinas estimuladoras e inibidoras de imunoglobulina A (IgA), preservando a imunidade antibacteriana e antiviral normal. Esses dados são compatíveis com um grave comprometimento da imunidade da mucosa observado com a nutrição parenteral total (NPT) e comprometimento parcial com a NPT intragástrica e fornecem uma explicação mediada por citocinas para a redução da imunidade da mucosa induzida por dieta. Alguns dados sugerem que a manutenção da barreira intestinal e da função imune local através de intervenção nutricional pode melhorar potencialmente o desfecho na pancreatite, como foi sugerido em outras situações críticas.

Nutrição parenteral

Em alguns estudos experimentais, a glicose por via parenteral revelou suprimir a função pancreática, o que não ocorre com as soluções de aminoácidos. Uma série de estudos controlados refutou esses relatos preliminares, demonstrando que a infusão parenteral de ácidos graxos não estimula a secreção exócrina do pâncreas nos seres humanos.

Em estudos de animais e alguns relatos de casos em seres humanos com fístula pancreática externa, os resultados sugeriram que a infusão intravenosa de aminoácidos, glicose ou emulsão de gordura, isoladamente ou em combinação, não estimula a secreção pancreática exócrina e, algumas vezes, diminui a capacidade de secreção das enzimas pancreáticas. A

secreção pancreática nunca foi estudada de modo prospectivo na pancreatite necrótica grave.

Experiência clínica com a nutrição parenteral

O único estudo randomizado disponível incluiu apenas a pancreatite aguda leve. Em 24 h após a sua internação, os pacientes foram randomizados para receber NPT ou líquido intravenoso (cristalóides ou colóides). Em comparação com o grupo de controle, os pacientes que receberam NPT precoce ficaram mais tempo hospitalizados (16 *versus* 10 dias). Não houve nenhuma diferença nos dias necessários para suspender a dieta líquida, normalizar os níveis de amilase ou as complicações globais. Todos os outros estudos foram retrospectivos ou de relatos de casos (Quadro 12.3). Na ausência de estudos clínicos randomizados, prospectivos e apropriadamente conduzidos, ainda não se demonstrou se a NPT possui qualquer benefício clínico sobre o desfecho da doença, a não ser a capacidade de suprir as necessidades nutricionais dos pacientes nas formas graves.

Para suprir as demandas metabólicas aumentadas e "repousar" o pâncreas, a NPT através de um cateter venoso central foi a primeira via utilizada em pacientes com pancreatite necrosante aguda.

Vários estudos clínicos ou relatos demonstraram a segurança da administração de lipídios intravenosos a pacientes com pancreatite aguda grave, nos quais a hipertriacilglicerolemia não constitui um fator etiológico (Quadro 12.3). A tolerância à emulsão de gorduras deve ser avaliada duas vezes por semana através da determinação da triacilglicerolemia, em 4 h após a interrupção da infusão. Os níveis plasmáticos devem ser inferiores a 2 g/L.

Nutrição enteral

A controvérsia quanto ao uso de alimentos enterais na pancreatite deve-se aos riscos potenciais de estimular o pâncreas inflamado. A transposição do estômago constitui uma maneira de evitar esse evento. Existe uma escassez de estudos em seres humanos sobre os efeitos da nutrição enteral sobre a secreção pancreática. Em voluntários sadios alimentados com dieta elementar ou homogeneizado de alimentos através de um tubo nasojejunal, os estudos indicaram que este último tem maior efeito estimulador sobre a secreção da lipase pancreática e da quimiotripsina do que a dieta elementar. A osmolalidade das soluções infundidas não parece ser importante. A infusão de uma alta carga calórica no jejuno exerce um efeito inibitório sobre as secreções pancreáticas. Os nutrientes que penetram o duodeno não interrompem os ciclos de secreção das enzimas. Os estudos clínicos randomizados conduzidos nessa área, embora em números limitados, sugerem que não existe nenhuma diferença no volume das secreções pancreáticas ou no conteúdo de bicarbonato, proteína ou amilase entre pacientes que recebem nutrição parenteral ou nutrição enteral através de jejunostomia com cateter de agulha.

Experiência clínica com a nutrição enteral

O primeiro relato de nutrição enteral através de jejunostomia cirúrgica data de 1967. Os estudos de casos subseqüentes sugerem algum benefício da nutrição enteral precoce, porém apenas um estudo de pequeno porte comparou a nutrição enteral ($n = 13$) *versus* ausência de suporte nutricional ($n = 14$) na pancreatite aguda grave.

Quadro 12.3 Ensaios clínicos de nutrição intravenosa com ou sem lipídios em pacientes com pancreatite aguda

Estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Gravidade	Tipo de nutrição	Observações
Hyde, 1984	21	PR	NA	Glicose ou glicose + AA ou glicose + AA + lipídio a 10%	BT, segura em termos de lipídios
Durr, 1985	31	PR	Leve	Lipídios IV (1,5 g/kg/dia) *versus* dieta zero	BT, segura em termos de lipídios
Sax, 1987	54	PR	Leve	Glicose + AA + lipídio a 10% 2×/semana	BT, segura em termos de lipídios
Silberman, 1982	11	PNR	NA	Glicose + AA + Intralipid®	BT, segura em termos de lipídios
Grant, 1984	73	PNR	38% ER > 3	Glicose + AA + lipídio 10%	BT, segura em termos de lipídios
Van Gossum, 1988	18	R	ER médio = 5,6	30 kcal/kg/dia de energia não-protéica-lipídio = 55%	Triglicerídio + intolerância à glicose prevista desfecho insatisfatório
Sitzmann, 1989	73	PNR	50% ER > 3	Glicose + lipídio 2×/semana ou lipídio diariamente ou glicose	BT, segura em termos de lipídios Mortalidade × 10 se houver equilíbrio N negativo
Steininger, 1989	4	PNR	NA	Glicose + dipeptídio + lipídio	BT, segura em termos de lipídios
Robin, 1990	156	R	29% ER > 3	Glicose + lipídio 1×/semana	BT, segura em termos de lipídios
Kalfarentzos, 1991	67	PNR	ER médio = 3,8	Glicose + AA + lipídio (20–30% das calorias na forma de gordura)	BT, segura em termos de lipídios

PR, prospectivo, randomizado; PNR, prospectivo não-randomizado; R, retrospectivo; ER, escore de Ranson; IV, intravenosa; BT, bem tolerada; NA, não disponível; AA, aminoácido.

Suporte nutricional precoce

Os relatos clínicos e os três estudos randomizados efetuados sugerem que, contrariamente à sabedoria convencional, a alimentação enteral precoce é tanto exeqüível quanto desejável no manejo de pacientes com pancreatite aguda. Os benefícios devem-se, primariamente, a uma redução das taxas de complicações infecciosas e globais e aos custos reduzidos. Todavia, o benefício do suporte nutricional precoce (nutrição parenteral ou enteral) em termos de desfecho na pancreatite grave ainda não foi estabelecido. O papel da nutrição enteral deve ser objeto de maior avaliação prospectiva, sobretudo no subgrupo de pacientes com pancreatite aguda grave.

A nutrição enteral pode não ser possível em virtude da presença de estase gastrintestinal, aspirado gástrico alto ou complicações da pancreatite. O aporte enteral é freqüentemente mais baixo do que aquele prescrito, devido a vômitos, diarréia, interrupção do procedimento ou problemas com o tubo. Nesses casos, indica-se a nutrição parenteral.

Mesmo quando há necessidade de NPT, é provavelmente útil fornecer uma pequena quantidade de alimentação enteral para impedir a translocação bacteriana e melhorar a função imunológica do hospedeiro.

Substratos

Necessidades energéticas

Os pacientes com pancreatite exibem uma ampla distribuição do gasto energético de repouso. Observou-se que 10% dos pacientes são hipometabólicos, 38% são normometabólicos e apenas 52% são hipermetabólicos. As necessidades energéticas de pacientes com pancreatite aguda mostra-se variável, devido à gravidade da doença, presença de infecção e tratamento (controle da dor, sedação, miorrelaxantes). Embora o gasto energético basal (GEB) seja mais freqüentemente estimado através da fórmula de Harris-Benedict modificada por fatores de estresse para considerar a gravidade da doença, o método mais acurado de estimativa das necessidades calóricas é a determinação do gasto energético de repouso (GER) por calorimetria indireta. Todavia, numa população criticamente doente, mostrou-se que a fórmula de Harris-Benedict superestima as necessidades energéticas, quando comparada com o GER medido por calorimetria. Como o equipamento utilizado na determinação da calorimetria indireta é de alto custo e nem sempre está disponível, são utilizadas com mais freqüência fórmulas preditivas para calcular o gasto energético basal e ajudar a prevenir a hiper ou a subalimentação nesse grupo de pacientes (ver Cap. 8).

A glicose deve fornecer 60–70% das necessidades calóricas não-protéicas totais, mas nunca ultrapassar a capacidade endógena máxima de oxidação da glicose (4–5 mg/kg/minuto). Se os níveis séricos de triacilglicerol estiverem normais, 30% da energia não-protéica podem ser fornecidos na forma de gordura, porém sem nunca exceder 1 g/kg por dia para evitar a colestase. Na pancreatite, todos os estudos foram conduzidos com o uso de triacilglicerol de cadeia longa. As vantagens teóricas das novas emulsões (triacilglicerol de cadeia média, lipídios estruturados, azeite de oliva ou *n*-3) não foram testadas na pancreatite.

Necessidades de proteínas

As necessidades de proteínas não diferem daquelas de pacientes em estado crítico. Em estudos de nutrição parenteral, os autores forneceram 0,25–0,30 g/kg/dia de nitrogênio. Nas doenças graves, pode haver deficiência relativa de glutamina, porém o valor da suplementação de glutamina em seres humanos com pancreatite aguda grave ainda não foi confirmado.

Micronutrientes

Devem-se administrar soluções de múltiplas vitaminas e oligoelementos precocemente quando se prescreve o suporte nutricional. As cotas dietéticas recomendadas não cobrem as necessidades durante a pancreatite aguda, devido a deficiência prévia (pancreatite alcoólica), SRIS ou infecção (estresse oxidativo). Uma suplementação com zinco, selênio e vitaminas C, A e E pode ser útil.

Diretrizes práticas

A Fig. 12.2 fornece um algoritmo mostrando o processo de tomada de decisão relativo à alimentação na pancreatite aguda. Se a meta for melhorar o desfecho clínico, ainda não foi estabelecido se a alimentação enteral é superior à ausência de terapia nutricional. Revisões recentes, ou declarações de consenso, propõem diversas recomendações para suporte nutricional na pancreatite. Podem ser resumidas da seguinte maneira:

- Os pacientes com pancreatite leve podem alimentar-se normalmente e não se beneficiam de um suporte nutricional artificial.
- Os pacientes com pancreatite aguda grave (escore de Ranson ≥ 3 ou APACHE ≥ 8) estão em estado crítico e devem ser nutridos, a fim de evitar a emaciação e promover uma resposta metabólica ao estresse.
- O momento exato para iniciar a alimentação ainda não foi estabelecido; todavia, com base nas informações disponíveis, recomenda-se a alimentação enteral precoce.
- Os pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica devem ter tubos jejunais na sala de operação.
- A composição ideal da forma nutricional ainda não é conhecida.
- A alimentação enteral precoce por via jejunal é a forma preferida de suporte nutricional. Quando a nutrição enteral não é possível, deve-se considerar a NPT.

12.9 Pancreatite crônica

Os pacientes com pancreatite crônica (PC) estão habitualmente subnutridos. As principais razões incluem dor crônica exacer-

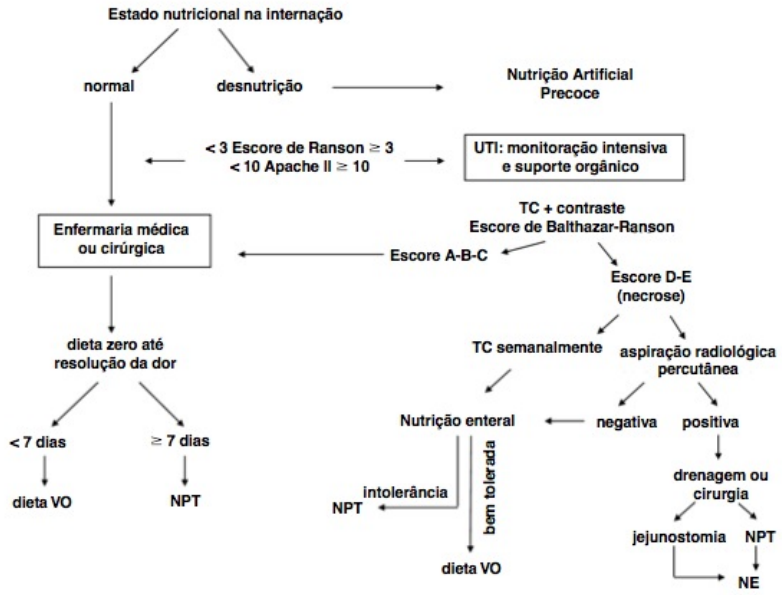


Fig. 12.2 Diretrizes para suporte nutricional.

bada pela alimentação, insuficiência pancreática resultando em má digestão, particularmente das gorduras, intolerância à glicose (de 40 a 90%, com desenvolvimento de diabetes exigindo o uso de insulina em 20–30% dos casos) e recidiva da pancreatite aguda induzida por álcool. Os pacientes também podem apresentar doença hepática secundária ao consumo excessivo de álcool, podendo contribuir ainda mais para a desnutrição.

Estado nutricional e deficiências

Os pacientes com PC correm risco de deficiência de muitos nutrientes. Foram encontrados baixos níveis de antioxidantes em pacientes com PC, em comparação com controles sadios. Verifica-se uma redução significativa dos níveis de vitamina E, vitamina A, selênio, glutationa e carotenóides (betacaroteno, xantina, betacriptoxantina e licopeno), mas não nos níveis de zinco ou cobre. Essas deficiências ocorrem apesar de um aporte dietético adequado, e acredita-se que estejam relacionadas à má absorção ou ao estresse oxidante aumentado da doença. Em conseqüência dessas deficiências, os pacientes com PC podem correr risco de maior lesão pancreática em conseqüência de recidivas ou de progressão para a carcinogênese.

As conclusões de um estudo clínico controlado randomizado sugeriram que a suplementação com antioxidantes em pacientes com PC pode reduzir a demanda de analgesia com opiáceos, freqüência de internações para as exacerbações dolorosas e necessidade de cirurgia pancreática. Pode ocorrer também deficiência de vitamina B_{12}, devido à ausência de uma enzima proteolítica que normalmente cliva um competidor de ligação a proteínas do fator intrínseco.

Nutrição artificial na pancreatite crônica

Na maior parte do tempo, os pacientes com PC não necessitam de suporte nutricional; todavia, torna-se algumas vezes necessário em situações nas quais os pacientes devem ser submetidos a cirurgia ou desenvolvem complicações relacionadas à pancreatite crônica.

As principais metas da terapia nutricional consistem em atingir e manter um peso corporal ideal ao melhorar a absorção de gordura e de proteína com a administração de enzimas pancreáticas. O aconselhamento dietético pode ajudar o paciente a melhorar o seu estado nutricional. A gordura constitui um forte estimulante da secreção pancreática e pode agravar a dor abdominal. Se este for o caso, a gordura não deve exceder 30–40% das calorias totais. O grau de perda de gordura (esteatorréia) depende do grau de disfunção exócrina e da quantidade de gordura na dieta do paciente. A ingestão de enzimas pancreáticas pode corrigir a má absorção de proteína e de gordura. A dose necessária mínima de lipase é de 28.000 UI por refeição.

A má absorção de proteína pode resultar em hipoalbuminemia e desnutrição protéico-energética clinicamente evidente. Com freqüência, é difícil para os pacientes com PC compensar a perda de proteína, visto que o aumento do aporte calórico freqüentemente resulta em agravamento da dor abdominal. A própria dor pode resultar em anorexia e agravar a perda de peso. Neste caso, indica-se o suporte nutricional. O triacilglicerol de cadeia média deve ser utilizado como principal fonte de gordura na nutrição enteral.

Em um estudo para determinar o GER de pacientes com pancreatite crônica não complicada relacionada ao álcool, o GER medido por calorimetria indireta foi significativamente maior do que o gasto energético previsto calculado com a equação de Harris-Benedict. Foi observada a ocorrência de hipermetabolismo em 48,5% dos pacientes com PC. A percentagem atingiu 65% no subgrupo de pacientes com pancreatite crônica subnutridos. Nos pacientes subnutridos, verifica-se um maior gasto energético por quilograma de massa sem gordura. Esses dados sugerem que a perda de peso durante a pancreatite crônica é acompanhada de hipermetabolismo. Esse hipermetabolismo pode contribuir para a emaciação e deve ser considerado no cálculo da carga calórica durante o suporte nutricional.

O aporte de proteína deve ser de 1,0–1,5 g/kg por dia. Deve-se efetuar também uma reposição de vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, bem como de micronutrientes.

Manejo nutricional das complicações relacionadas à pancreatite crônica

Ascite pancreática

A ascite pancreática resulta da ruptura do ducto pancreático ou do extravasamento de um pseudocisto pancreático na cavidade peritoneal. Recomenda-se o tratamento com análogos da somatostatina, isoladamente ou em combinação com nutrição parenteral (NP). A NP é a forma mais freqüentemente utilizada de suporte nutricional; entretanto, a nutrição enteral é possível se os alimentos forem fornecidos através do jejuno, a fim de evitar a estimulação da secreção pancreática.

Fístulas pancreáticas

As fístulas pancreáticas são habitualmente tratadas com somatostatina, isoladamente ou em combinação com NP. O único ensaio clínico prospectivo, controlado e multicêntrico randomizou 40 pacientes com fístulas digestivas para NP isoladamente ou NP em combinação com somatostatina. Não foi observada diferença significativa entre esses tratamentos quanto à percentagem de fechamento das fístulas; todavia, nos pacientes que receberam NP em combinação com a somatostatina, ocorreu fechamento das fístulas em um período de tempo significativamente mais curto. Além disso, esse tratamento foi associado a uma morbidade significativamente menor.

Pseudocistos

Em geral, os grandes pseudocistos exigem cirurgia e drenagem percutânea ou endoscópica. Todavia, até 80% dos pseudocistos podem ser tratados com sucesso por NP ou nutrição enteral.

12.10 Perspectivas futuras

Conforme assinalado neste capítulo, ainda são necessários estudos clínicos controlados e randomizados de maior porte na pancreatite aguda para investigar o efeito:

- do suporte nutricional *versus* ausência de suporte nutricional,
- da nutrição enteral *versus* nutrição parenteral e
- da composição ótima da nutrição enteral e parenteral.

Esses estudos devem ser orientados, em particular, para pacientes com formas mais graves da doença. Todavia, para demonstrar uma redução significativa na taxa de mortalidade, os estudos clínicos necessitam de grandes números de pacientes, que freqüentemente não são realistas nem práticos.

Outros parâmetros de avaliação potenciais, como tempo de permanência na UTI, falência de órgãos e taxa de infecção necrosante, exigiriam um menor número de pacientes para demonstrar um efeito.

Referências e leituras sugeridas

American Diabetes Association Position Statement. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications *Diabetes Care* 2002; 25: S50–S60.

Anon. Review of acute and chronic pancreatitis – the nutritional management. *Nutr Clin Pract* February 2004; 19.

Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J *et al.* Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340–1346.

Connor H, Annan F, Bunn E *et al.* The implementation of nutritional advice for people with diabetes. Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. *Diabetes Medicine* 2003; 20: 786–807.

DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746.

Diabetes and Nutrition study group of the European Association for the Study of Diabetes. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 253–255.

Durr GH, Schaefers A, Maroske D, Bode JC. A controlled study on the use of intravenous fat in patients suffering from acute attacks of pancreatitis. *Infusionsther Klin Ernahr* 1985; 12: 128–133.

Grant JP, James S, Grabowski V, Trexler KM. Total parenteral nutrition in pancreatic disease. *Ann Surg* 1984; 200: 627–631.

Hyde D, Floch MG. The effect of peripheral nutritional support and nitrogen balance in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 1119.

Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N *et al.* Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665–1669.

Kalfarentzos FE, Karavias DD, Karatzas TM *et al.* Total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 156–162.

McClave SA, Greene LM, Snider HL *et al.* Comparison of the safety of early enteral versus parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 14–20.

Meier R, Beglinger C, Layer P *et al.* Consensus statement. ESPEN Guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21: 173–183.
Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, *et al.* Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524–2536.
Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998; 42: 886–891.
Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF *et al.* Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69–81.
Robin AP, Campbell R, Palani CK. Total parenteral nutrition during acute pancreatitis: clinical experience with 156 patients. *World J Surg* 1990; 14: 572–579.
Sax HC, Warner BW, Talamini MA. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987; 153: 117–124.
Silberman H, Dixon NP, Eisenberg D. The safety and efficacy of a lipid-based system of parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 494–497.
Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate sustrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 311–317.
Steininger R, Karner J, Roth E, Langer K. Infusion of dipeptides as nutritional substrates for glutamine, tyrosine, and branched-chain amino acids in patients with acute pancreatitis. *Metabolism* 1989; 38: 78–81.
Tesinsky P. Nutritional care of pancreatitis and its complications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 395–398.
Van Gossum A, Lemoyne M, Greig PD, Jeejeebhoy KN. Lipid-associated total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 250–255.
Vidon N, Pfeiffer A, Franchisseur C *et al.* Effect of different caloric loads in human jejunum on meal-stimulated and non-stimulated biliopancreatic secretion. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 400–405.
WHO. *Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
Windsor AC, Kanwar S, Li AG *et al.* Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431–435.

Websites de interesse

Diabetes UK. www.diabetes.org.uk/
American Diabetes Association. www.diabetes.org/home.jsp
European Association for the Study of Diabetes. www.easd.org/
European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. www.espen.org/

13

O Rim

Gianfranco Guarnieri, Roberta Situlin e Gabriele Toigo

Mensagens importantes

- As funções do rim consistem em eliminar os produtos de degradação, controlar o volume e a composição dos líquidos corporais, produzir eritropoetina, renina e prostaglandinas e regular o metabolismo da vitamina D e das proteínas de pequeno peso molecular.
- Na doença renal, essas funções estão comprometidas, resultando em desenvolvimento da síndrome urêmica.
- A terapia dietética desempenha um importante papel na doença renal para controlar os sintomas e as conseqüências metabólicas da disfunção renal.
- A desnutrição protéico-energética (DPE) é um achado clínico comum na doença renal e tem uma influência negativa sobre a qualidade de vida, a morbidade, a mortalidade e a taxa de progressão da doença.
- A DPE também pode ter efeitos negativos sobre a função renal, o que, por sua vez, exacerba a desnutrição já existente.

13.1 Introdução

A terapia nutricional clínica (TNC) é essencial no manejo da doença renal. Para entender a interação entre disfunção nutricional e renal, é importante conhecer a fisiologia normal do rim. O rim é essencialmente um órgão excretor, mas que também está envolvido na regulação do volume e da composição dos líquidos corporais, além de exercer funções metabólicas e endócrinas específicas. A unidade funcional é o néfron, cujo número é de aproximadamente 1 milhão em cada rim. A função e a ação de um néfron são apresentadas na Fig. 13.1.

Um grande volume de sangue — cerca de 1,3 L — passa pelos néfrons a cada minuto. A taxa de ultrafiltração, denominada taxa de filtração glomerular (TFG), é de aproximadamente 125 mL/min. Este valor varia de acordo com a idade e o sexo. O filtrado formado no glomérulo passa inicialmente pelo túbulo contornado proximal e, a seguir, segue pela alça de Henle e pelo túbulo contornado distal até os ductos coletores. Durante esse processo, o filtrado é modificado de acordo com as necessidades do organismo através de reabsorção e secreção pelos túbulos (Fig. 13.1b).

Se a excreção não for ótima em conseqüência de doença renal, os níveis séricos de uréia e de eletrólitos podem tornar-se elevados, e o paciente pode tornar-se sintomático. A intervenção dietética é importante porque regula o aporte de proteína, líquidos, sódio, potássio e fosfato. Os níveis plasmáticos de uréia e eletrólitos podem ser mantidos dentro de limites aceitáveis. Deve-se considerar o estado nutricional do paciente, devendo-se suprir quantidades adequadas de energia, proteína, macronutrientes e micronutrientes, sobretudo em crianças, para maximizar o crescimento e evitar a desnutrição, que é comum nesse grupo de pacientes.

Este capítulo é organizado de acordo com o tipo de doença renal, visto que o manejo nutricional difere muito em cada situação (Boxe 13.1).

13.2 Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome clínica, caracterizada por uma rápida perda da função renal (diminuição da função glomerular e tubular), com acúmulo de produtos finais do metabolismo normalmente excretados pelos rins. Os níveis plasmáticos elevados de uréia, creatinina, íons hidrogênio, potássio e ácido úrico representam algumas das conseqüências metabólicas da IRA.

A prevalência da IRA foi estimada em 5% de todos os pacientes no contexto hospitalar, sendo a sua incidência de até 25% na unidade de terapia intensiva. A taxa de mortalidade global é de cerca de 40–60%, a despeito dos avanços recentes no tratamento e

© 2005 Gianfranco Guarnieri, Roberta Situlin e Gabriele Toigo. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

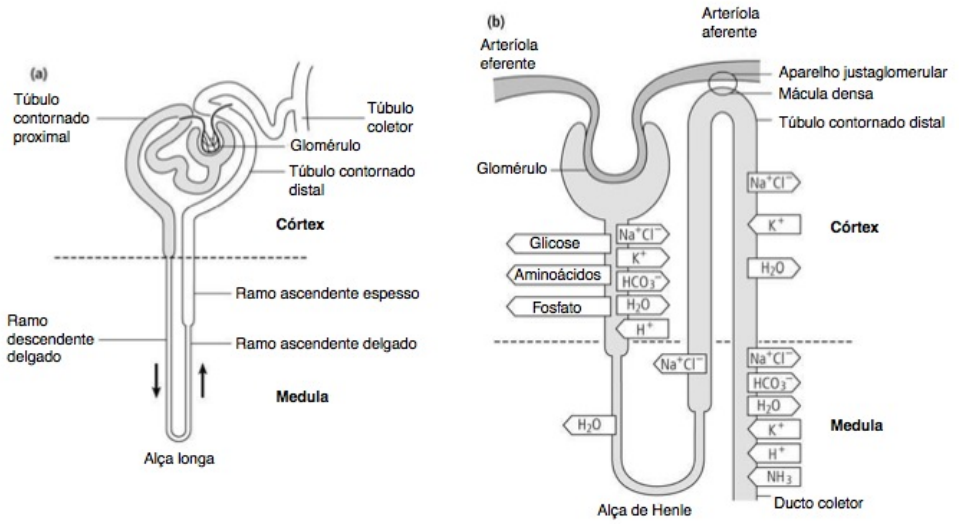


Fig. 13.1 (a) As principais partes do néfron. (b) Locais de remoção ou adição de eletrólitos no líquido tubular. Redesenhada de Kumar e Clark (1998), com permissão da Elsevier.

na terapia de reposição renal. Os pacientes com choque ou sepse apresentam prognóstico mais sombrio (taxa de mortalidade de até 90%), enquanto os pacientes com afecções clínicas e traumatismo têm prognóstico mais satisfatório (30% e 50%, respectivamente). A IRA obstétrica é rara hoje em dia, mas os idosos formam o grupo de pacientes que apresentam uma freqüência crescente de IRA. A taxa de mortalidade também tem sido relacionada à pressão arterial sistólica, ventilação assistida, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sepse e disfunção gastrointestinal. Outros determinantes do desfecho incluem a presença e o grau de hipercatabolismo, a necessidade de diálise (sobretudo tratamento contínuo) e o grau de biocompatibilidade das membranas de diálise.

Alterações metabólicas

Catabolismo das proteínas

A IRA caracteriza-se por catabolismo intenso, com balanço nitrogenado muito negativo. O hipercatabolismo na IRA foi definido com base em aumentos diários da uréia sangüínea (> 11 mmol/L), relação entre uréia sangüínea e creatinina (> 10) ou aparecimento de nitrogênio uréico, UNA (> 10 ou > 15 g/dia) (Boxe 13.2). O Boxe 13.3 fornece uma lista das principais causas de hipercatabolismo em pacientes com IRA.

O hipercatabolismo provoca um grave balanço nitrogenado negativo, com perdas de nitrogênio de até 150–200 g/dia. Ocorre aumento da gliconeogênese (insensível à infusão de glicose exógena) e da ureagênese em resposta a esse hipercatabolismo protéico. As anormalidades endócrinas (Boxe 13.3) são características da IRA grave e podem ser responsáveis, em parte, pela gliconeogênese aumentada, proteólise e renovação acelerada das proteínas. A secreção dos hormônios contra-reguladores, como catecolaminas, glucagon e cortisol, aumenta e leva ao desenvolvimento de resistência à insulina. Pode ocorrer também hiperparatireoidismo na IRA.

A exemplo dos pacientes com uremia crônica, a acidose metabólica pode ser responsável pelo comprometimento da atividade da insulina, degradação das proteínas, aumento da secreção de cortisol e baixos níveis plasmáticos de albumina. Com freqüência, a terapia de reposição torna-se necessária em pacientes com IRA, embora a diálise em si seja considerada um forte estímulo catabólico, devido à perda de nutrientes (aminoácidos, peptídios e vitaminas) durante o procedimento e devido à produção e liberação de citocinas e proteases dos monócitos durante o contato

Boxe 13.1 Tipos de doença renal

- Insuficiência renal aguda (IRA) – o início da insuficiência renal é rápido
- Insuficiência renal crônica (IRC) – o início da insuficiência renal desenvolve-se ao longo de um maior período de tempo
- Síndrome nefrótica – síndrome específica, em que o paciente perde quantidades excessivas de proteínas na urina
- Insuficiência renal terminal (IRT) – o paciente necessita de alguma forma de terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante

Boxe 13.2 Equações utilizadas no cálculo do aparecimento do nitrogênio uréico e alteração no nitrogênio uréico corporal

O aparecimento do nitrogênio uréico (UNA) pode ser calculado com a seguinte fórmula:

UNA (g/dia) = nitrogênio uréico urinário (g/dia) + alteração do nitrogênio uréico corporal (g/dia)

A alteração no nitrogênio uréico corporal (g/dia) é calculada com a seguinte fórmula:

Alteração = $(NUS_f - NUS_i$, g/dia) × 0,60 × PC_i (kg) + $(PC_f - PC_i$, kg/dia) × NUS_f (g/L)

Onde NUS é o nitrogênio uréico do soro (g/L), PC é o peso corporal (kg), os subscritos i e f indicam os valores iniciais e finais para o período da medição, e 0,60 é a estimativa da fração do peso corporal que corresponde à água corporal.

Boxe 13.3 Fatores responsáveis pelo hipercatabolismo na insuficiência renal aguda

- Anormalidades endócrinas
  - Elevação do glucagon
  - Elevação do cortisol
  - Elevação das catecolaminas
  - Elevação do paratormônio
  - Resistência à insulina
- Imobilização
- Acidemia
- Toxinas urêmicas
- Perda de nutrientes
- Sangramento
- Eventos associados (SRIS, queimaduras, choque etc.)
- Aumento da atividade das proteases
- Aumento da atividade das citocinas
- Redução da ingestão de nutrientes
- Resistência aos fatores de crescimento
- Terapia de reposição renal

do sangue com as membranas de diálise. Em alguns casos, as interações sangue-membrana podem exercer um estímulo catabólico, produzindo maior liberação de aminoácidos do músculo. Essa perda pode ser reduzida com o uso de membranas de maior biocompatibilidade.

Metabolismo das proteínas

As anormalidades metabólicas, a diminuição da função renal ou a perda dos aminoácidos através das membranas de diálise podem indicar que os aminoácidos considerados não-essenciais para indivíduos sadios (p. ex., histidina, arginina, tirosina, serina e cisteína) tornam-se condicionalmente essenciais em pacientes com IRA.

Já foram descritos desequilíbrios dos aminoácidos plasmáticos e intracelulares na IRA. A taxa de eliminação dos aminoácidos do plasma encontra-se alterada em pacientes com uremia aguda, e pode haver acúmulo de alguns aminoácidos, como fenilalanina e metionina. Pode ser necessária a suplementação dos aminoácidos não-essenciais envolvidos no ciclo da uréia (p. ex., arginina e ornitina) em pacientes com IRA tratados com nutrição artificial.

Metabolismo dos lipídios

O metabolismo dos lipídios está bastante comprometido na IRA. Os níveis plasmáticos e a depuração dos lipídios estão alterados. As concentrações plasmáticas de triglicerídeos (TG), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) estão habitualmente elevadas em pacientes com doença renal, enquanto os níveis de colesterol e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) costumam estar baixos. A principal razão disso reside no comprometimento da lipólise, visto que as atividades das enzimas essenciais do metabolismo dos lipídios (lipoproteína lipase pós-heparínica, triglicerídeo lipase hepática e lipoproteína lipase periférica) estão alteradas tanto nos níveis periféricos quanto hepáticos. Devido a capacidade reduzida de utilizar os lipídios exógenos, a cota de lipídios administrada a pacientes com IRA deve ser mais baixa que aquela utilizada para pacientes não-urêmicos.

Tratamento nutricional na insuficiência renal aguda

Ainda não foi claramente demonstrada a possibilidade de a intervenção nutricional melhorar o desfecho na IRA. Isso pode dever-se ao fato de que os pacientes apresentam etiologia, gravidade da doença e tratamento muito variáveis, dificultando a realização de ensaios clínicos prospectivos randomizados. Além disso, a composição ideal das fórmulas para nutrição parenteral e enteral ainda não foi claramente estabelecida. Entretanto, a experiência clínica indica que os tratamentos podem ter benefícios clínicos importantes, mesmo quando é difícil demonstrar cientificamente esses benefícios. O balanço nitrogenado muito negativo, que é comum nos pacientes com acometimento mais grave, e o seu prognóstico sombrio sugerem a importância de um tratamento nutricional bem planejado, com aporte ótimo de energia, nitrogênio e outros nutrientes.

Demandas energéticas

A IRA em si não está associada a aumento da demanda de energia. Pelo contrário, os pacientes com IRA não complicada podem ter um gasto energético mais baixo do que os controles sadios. A doença coexistente (p. ex., sepse, cirurgia ou traumatismo) é que determina a energia necessária para esses pacientes. Alguns autores demonstraram que pacientes com hipercatabolismo que recebem uma quantidade moderada de energia (26 kcal/kg/dia) apresentam um desfecho mais satisfatório do que aqueles com aporte mais alto de energia (35 kcal/kg/dia). A medida ou o cálculo do gasto energético com base no peso seco estimado é útil para evitar a superalimentação. Em geral, recomenda-se uma quantidade de energia que não deve ultrapassar 1,3 vez a taxa metabólica basal (isto é, 25–35 kcal/kg/dia) nesses pacientes, sendo a maior quantidade reservada para pacientes com hiper-

catabolismo, que apresentam níveis plasmáticos mais elevados de uréia e balanço nitrogenado muito negativo. Raramente, há necessidade de quantidades de energia > 35 kcal/kg/dia.

Em algumas condições, a terapia de reposição é responsável por alguma perda de calor, que deve ser considerada no cálculo das demandas energéticas. A glicemia precisa ser cuidadosamente monitorada, por causa do risco de hiperglicemia decorrente de resistência à insulina, aumento da gliconeogênese e acidose. Devido à capacidade reduzida de metabolizar lipídios exógenos, a sua ingestão deve limitar-se a 20–25% da energia total, e os níveis séricos de TG devem ser monitorados a intervalos freqüentes.

Demandas de nitrogênio

As demandas de nitrogênio de pacientes com IRA são determinadas por diversos fatores, incluindo:

- grau de comprometimento renal,
- prognóstico da insuficiência renal,
- doença subjacente,
- necessidade de terapia de reposição e
- estado nutricional.

A diálise permite a administração de proteínas ou aminoácidos, enquanto mantém baixos níveis sangüíneos de uréia. Entretanto, a terapia de reposição pode, por si só, constituir uma causa de aumento do catabolismo. Os pacientes com IRA derivada de comprometimento renal primário (mais freqüentemente induzido por drogas ou contrastes) exibem baixo grau de catabolismo (UNA < 6 g/dia), com duração esperada curta da insuficiência renal: em geral, podem alimentar-se espontaneamente por via oral e, no início, podem ser tratados com dieta hipoprotéica (0,6 g/kg/dia); essa quantidade pode ser aumentada progressivamente para 0,8-1,0 g/kg/dia, mantendo um nível sangüíneo de uréia < 100 mg/dL (~36 mmol/L). Nos pacientes agudamente enfermos com IRA, as demandas de nitrogênio são maiores: em geral, sugere-se um aporte de 1,0–1,5 g/kg/dia de proteína, dependendo do grau de catabolismo protéico. A ingestão mais elevada de nitrogênio pode não promover um balanço nitrogenado mais satisfatório, mas pode resultar em níveis mais altos de uréia. Todavia, são necessárias maiores quantidades nos pacientes altamente catabólicos com terapia de reposição renal contínua.

Sempre que possível, os pacientes com IRA devem receber uma dieta oral, com ou sem suplementos nutricionais. Em situações em que isso não é possível, e o paciente não é capaz de suprir as demandas nutricionais totais por via oral em 5–7 dias, o suporte nutricional torna-se necessário. Se o estado nutricional do paciente estiver muito comprometido e/ou houver hipercatabolismo, deve-se iniciar o suporte nutricional mais cedo. A nutrição enteral é preferível à nutrição parenteral, porém nem sempre é possível, particularmente em alguns dos pacientes mais doentes.

Demandas de vitaminas

As grandes moléculas de vitamina A não são filtradas, de modo que, com o decorrer do tempo, pode haver aumento de suas concentrações sangüíneas. Por esse motivo, deve-se evitar a suplementação de vitamina A. A vitamina C não deve exceder 30–50 mg/dia. Recentemente, tem havido muito interesse no papel dos nutrientes antioxidantes. As demandas de vitaminas K, E, D, B_6 e folato estão aumentadas na IRA, e são necessários suplementos.

13.3 Insuficiência renal crônica

Princípios básicos e metas da terapia nutricional

A TNC na insuficiência renal crônica (IRC) tem as seguintes metas: prevenção da desnutrição, retardo na progressão da doença renal e controle do hiperparatireoidismo secundário, dos fatores de risco de doença cardiovascular e dos sintomas de uremia.

Retardo na progressão da doença renal

A doença renal crônica caracteriza-se por uma natureza progressiva, que leva a perda inexorável da função renal, mesmo quando os fatores patogênicos que causaram a lesão original são tratados com sucesso. Isso é, a princípio, a conseqüência dos mecanismos adaptativos. Os néfrons funcionais remanescentes (néfrons remanescentes) sofrem hipertrofia com o aumento do fluxo plasmático glomerular e da pressão hidráulica glomerular transcapilar. Essas alterações hemodinâmicas permitem um aumento da TFG renal total, apesar da massa renal reduzida. Entretanto, a longo prazo, os glomérulos tornam-se escleróticos, e a função renal declina progressivamente.

Na IRC, foram envidados muitos esforços para identificar as melhores intervenções, tanto nutricionais quanto não-nutricionais, para controlar os fatores envolvidos na progressão da doença renal e retardar a necessidade de tratamento de reposição renal.

Aporte de proteínas

As proteínas induzem alterações hemodinâmicas e estruturais no rim, que são mediadas por diversos mecanismos, incluindo aumento da secreção de hormônios (glucagon, GH, corticosteróides, fator de crescimento semelhante à insulina), síntese aumentada de angiotensina II, prostaglandinas e óxido nítrico, ativação dos fatores de crescimento e componentes do complemento, indução de citocinas e maior produção de espécies reativas de oxigênio.

A efetividade de uma dieta hipoprotéica nos estágios iniciais da IRC para retardar a progressão da doença renal foi demonstrada, a princípio, em modelos animais e, a seguir, foi extensamente investigada em pacientes com IRC. O nível de restrição protéica utilizado nos estudos clínicos variou em relação ao estágio da IRC, desde dietas hipoprotéicas (DBTP), de cerca de 0,6 g/kg de peso corporal ideal por dia, até dietas de teor muito baixo

de proteínas (DTMBP), de cerca de 0,3 g/kg por dia, suplementadas com aminoácidos essenciais ou seus análogos ceto. As dietas hipoprotéicas também são restritas em fósforo, visto que os dois nutrientes estão associados aos mesmos tipos de alimento.

Todavia, ainda não se sabe ao certo se a restrição de proteína e de fosfato pode diminuir a taxa de perda da função renal na insuficiência renal progressiva (Boxe 13.4). Alguns estudos randomizados, entre os quais o Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) é o maior e mais sofisticado, sugerem que a restrição de proteína e de fósforo tem a capacidade de retardar o agravamento da doença renal progressiva para a doença renal terminal e relatam um efeito benéfico pequeno ou moderado sobre a TFG de pacientes com insuficiência renal avançada. Nos pacientes com insuficiência renal no estágio inicial, tratados com DBTP, observou-se uma redução de 28% no agravamento da TFG, em comparação com pacientes mantidos com dieta protéica normal. Numa análise subseqüente dos dados, a DTMBP suplementada mostrou ter um efeito benéfico sobre a insuficiência renal na doença renal avançada (TFG < 25 mL/min). O grau de proteinúria foi o principal determinante do controle da pressão arterial na progressão da insuficiência renal.

Apesar dessas análises positivas, ainda não se demonstrou de modo inequívoco o efeito benéfico de uma dieta com baixo teor de proteínas e de fósforo. Isso se deve principalmente ao fato de que, nos primeiros quatro meses de dieta, os pacientes tratados com DBTP apresentaram uma diminuição mais rápida da TFG. Os autores sugeriram que isso provavelmente resulta de ajustes hemodinâmicos, mais do que de uma lesão renal estrutural. Todavia, o efeito foi significativo o suficiente para complicar os resultados dos estudos clínicos.

Foi constatado que a proteína de soja é mais efetiva na redução da progressão da doença renal do que a caseína do leite.

Aporte de fosfato

O aporte de fosfato também é considerado responsável pela lesão renal, independentemente da proteína, mais provavelmente através do depósito de precipitados de fosfato de cálcio no parênquima, na presença de hiperfosfatemia, e por alterações no metabolismo do cálcio intracelular, que podem modificar a hemodinâmica renal e os fatores de crescimento mesangiais. Um baixo aporte diário de fosfato também permite uma melhora no metabolismo de íons divalentes, nas funções do paratormônio (PTH) e no hiperparatireoidismo.

Gordura dietética

A gordura da dieta também pode participar na progressão da insuficiência renal. A hipercolesterolemia pode causar ativação excessiva dos monócitos e macrófagos. Tanto a hiperlipemia quanto a modificação oxidativa intramesangial das LDL podem ser responsáveis pela lesão glomerular. A combinação de hipertensão e hiperlipemia pode ter uma relevância prognóstica muito negativa. A qualidade da gordura dietética também pode influenciar a produção de eicosanóides envolvidos nos processos inflamatórios. As dietas suplementadas com ácidos graxos poliinsaturados *n*-3 em condições experimentais têm efeitos benéficos sobre a função renal, a proteinúria, a progressão da insuficiência renal e a sobrevida. Entretanto, os dados dos estudos clínicos foram inconsistentes, à exceção da nefropatia por imunoglobulina A (IgA).

Boxe 13.4 Razões pelas quais ainda não há certeza se a restrição de proteína e de fósforo pode retardar a taxa de perda da função renal na insuficiência renal progressiva

Planejamento do estudo
- Populações heterogêneas
- Diferentes taxas de progressão da doença renal
- Diferentes parâmetros finais de avaliação

Abordagem metodológica
- Dificuldades na medida da perda da função renal
- Dificuldades na medida da adesão do paciente à dieta

Fatores de interferência
- Outros fatores responsáveis pela progressão
- Composição dietética global
- Interferência de drogas

Proteinúria

A proteinúria favorece a deposição de proteínas filtradas em excesso no mesângio, causando lesão das células tubulares e fibrose intersticial. A proteinúria foi definida como um fator de risco independente na progressão da IRC.

Hiperglicemia

Em diabéticos, as metas da dieta incluem a manutenção de um controle estrito da glicose, visto que a hiperglicemia está associada a uma taxa acelerada de insuficiência renal.

Hipertensão

O papel da hipertensão na determinação da taxa de progressão da IRC já está bem estabelecido. Por conseguinte, o bom controle da pressão arterial precisa estar associado a modificações dietéticas.

Tipo de nefropatia

O declínio da TFG é mais rápido em pacientes com doença renal policística autossômica dominante e glomerulonefrite crônica.

Evitar a desnutrição

Além da eficácia das dietas baixas e muito baixas em proteínas sobre a progressão da insuficiência renal, é também importante considerar a segurança e exeqüibilidades desses esquemas. Muitos autores confirmaram que estas dietas, quando suplementadas,

podem manter um bom estado nutricional. Entretanto, existe uma preocupação em relação às dietas com restrição de proteína-fósforo na gênese da DPE em pacientes cronicamente urêmicos, com base na observação de anormalidades do estado nutricional (aporte reduzido de nutrientes, diminuição do peso corporal, da percentagem de gordura corporal, da área muscular do braço e dos níveis séricos de proteína) e do metabolismo muscular após tratamento a longo prazo.

Controle dos sintomas de uremia

Os sintomas representam a conseqüência do acúmulo de produtos de degradação nitrogenados, incluindo uréia e creatinina e outras toxinas urêmicas, bem como das alterações hormonais (níveis elevados de PTH, ausência de vitamina D ou eritropoetina). Nos estágios mais avançados, os pacientes desenvolvem sintomas mais graves de uremia, que podem ser melhorados a curto prazo mediante uma restrição adicional no aporte de proteína e fosfato; entretanto, a terapia substitutiva (TRS) geralmente precisa ser iniciada a curto prazo.

Em resumo, as diretrizes atuais para TNC na insuficiência renal crônica sugerem uma restrição de proteína e de fosfato e recomendam fortemente uma vigilância estrita e contínua do risco de DPE.

Desnutrição protéico-energética (DPE)

O estado nutricional influencia tanto a qualidade de vida quanto o desfecho do paciente. A DPE é um indicador prognóstico negativo de IRC. O resumo dos estudos que mediram a prevalência da DPE em pacientes com IRC no Quadro 13.1 mostra que a DPE é um achado clínico freqüente.

Na IRC, a DPE torna-se geralmente evidente quando a TFG é inferior a 10–20 mL/min, mesmo apesar da presença de anormalidades bioquímicas e teciduais nas fases mais iniciais da lesão renal. O achado de DPE em pacientes que começam a diálise resulta freqüentemente de um estado nutricional inadequado durante a fase pré-diálise.

Causas de desnutrição

As causas da desnutrição são multifatoriais e estão ilustradas na Fig. 13.2.

Redução da ingestão de alimentos

Uma das causas mais relevantes e comuns de DPE é uma ingestão dietética inadequada. O aporte de energia é particularmente baixo nos pacientes com IRC e tem sido considerado um dos fatores mais importantes na síndrome de emaciação da uremia.

A anorexia é uma manifestação comum de pacientes com TFG inferior a 60 mL/min. Algumas das causas da anorexia estão relacionadas no Boxe 13.5. Recentemente, foram observados níveis plasmáticos elevados de leptina na IRC, tanto em pacientes antes da diálise quanto naqueles submetidos à hemodiálise, e ainda mais em pacientes com diálise peritoneal. Esse elevado nível de leptina pode estar relacionado a uma redução da depuração renal do polipeptídio, à hiperinsulinemia ou à inflamação crônica. Em particular, é interessante assinalar que a relação leptina/gordura corporal é inversamente relacionada ao aporte de proteína em pacientes submetidos à diálise peritoneal e, por conseguinte, pode estar diretamente envolvida na gênese da anorexia.

Acidose metabólica

A acidose metabólica (AM) desempenha um papel etiológico muito importante na DPE. Atua como toxina urêmica: favorece diretamente o catabolismo protéico ao aumentar a oxidação dos ácidos graxos de cadeia ramificada, ao estimular a secreção de cortisol e ao promover a atividade das enzimas proteolíticas e o mRNA do músculo para a síntese de ubiquitina e proteasoma. Os mecanismos metabólicos adaptativos normais são inibidos pela AM, que possui um efeito negativo independente sobre os níveis plasmáticos de albumina. Os efeitos finais da AM associada

Quadro 13.1 Prevalência da desnutrição protéico-energética em pacientes com insuficiência renal crônica

Estudo	Número e estudos de grupos de pacientes	Percentagem de pacientes com valores abaixo da referência ou escore
Guarnieri *et al.*, 1989a	IRC (18); HD (19); DPAC (19)	PCT (64); CMB (36); Alb (87); Transf (40)
Guarnieri *et al.*, 1989b	IRC por CBTP de 5 (12) e 10 (9) anos	PCT (10); CMB (22); Alb (0); Transf (14) PCT (12); CMB (0); Alb (71); Transf (14)
Young *et al.*, 1991	DPAC (224)	AGS (41): DPE Mod = 33; DPE G = 8
Cianciaruso *et al.*, 1995	DPAC (224)	AGS, 18-64 anos: DPE L-Mod = 65; DPE G = 5 > 65 anos: DPE L-Mod = 36; DPE G = 11 AGS, 18-64 anos: DPE L-Mod = 30,3; DPE G = 3 > 65 anos: DPE L-Mod = 43; DPE G = 8
Qureshi *et al.*, 1998	HD (128)	AGS (< 65 anos, 46; > 65 anos, 68), (DPE L = 51; DPE Mod-G = 13)
Heimburger *et al.*, 2000	IRC avançada (115)	AGS (48)

Os números entre parênteses são as percentagens de pacientes com valores abaixo das referências ou escores.
IRC, insuficiência renal crônica; HD, hemodiálise; DPAC, diálise peritoneal ambulatorial contínua; DBTP, dieta com baixo teor de proteína; PCT, espessura da prega cutânea do tríceps; CMB, circunferência do músculo do braço; Trans, transferrina, Alb, albumina; DPE, desnutrição protéico-energética; L, leve; Mod, moderado; G, grave; AGS, Avaliação Global Subjetiva.

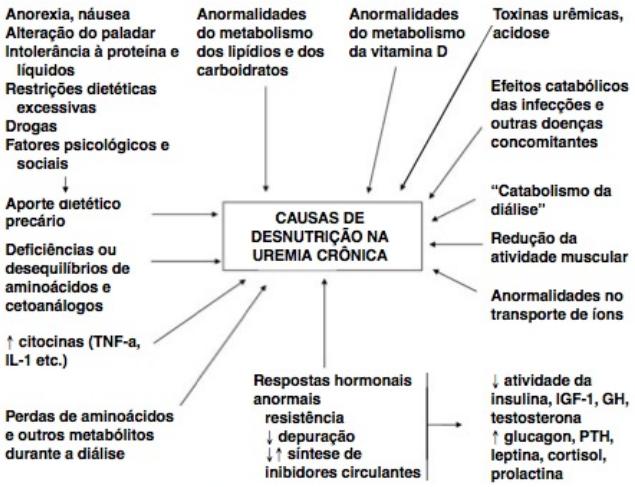


Fig. 13.2 Causas de desnutrição na uremia crônica.

a uma redução do aporte de proteína consistem em balanço nitrogenado negativo e debilitação muscular. A correção da acidose pode diminuir a taxa de renovação das proteínas corporais totais e melhorar o balanço nitrogenado, a sensibilidade à insulina e a resposta do PTH.

Alterações no metabolismo dos nutrientes

- *Metabolismo dos carboidratos* A hiperinsulinemia e a resistência à insulina têm sido bem documentadas em pacientes com insuficiência renal, e a presença de ambas pode estar envolvida na gênese da aterosclerose acelerada na uremia. Muitas outras causas podem ser responsáveis, incluindo acidose metabólica, hiperparatireoidismo secundário e toxinas urêmicas gerais. O aumento das concentrações plasmáticas de glucagon e de PTH promove a gliconeogênese e o catabolismo das proteínas. O efeito negativo da IRC sobre o metabolismo da glicose é demonstrado pelo achado de uma concentração intracelular elevada de glicose livre, enquanto a concentração de glicogênio está baixa. A atividade da fosfofrutocinase está baixa no músculo esquelético e é inibida pelo ultrafiltrado do soro urêmico. Ocorre comprometimento da tolerância metabólica ao acetato e piruvato.
- *Metabolismo dos lipídios* O tipo mais freqüente de dislipidemia observado na IRC, tanto na fase de pré-diálise quanto durante o período de diálise, é a hipertrigliceridemia, com níveis elevados de VLDL rica em Apo-B e IDL. As causas da dislipidemia também são múltiplas, e foram descritos defeitos das enzimas envolvidas no metabolismo dos lipídios (LCAT, lipoproteína lipase e lipase hepática). As recomendações dietéticas de um elevado aporte de carboidratos podem exacerbar os níveis séricos elevados de triglicerídeos, particularmente se a ingestão de fibras solúveis for baixa.
- *Metabolismo das proteínas* Nos pacientes urêmicos, foi observado um grave comprometimento nas concentrações plasmáticas e intracelulares de aminoácidos. A relação entre aminoácidos essenciais e aminoácidos não-essenciais no plasma é mais baixa do que nos indivíduos normais. A concentração dos aminoácidos de cadeia ramificada, particularmente valina, e de tirosina, treonina e lisina encontra-se reduzida. Em contrapartida, são observados níveis plasmáticos aumentados de glicina,

Boxe 13.5 Causas de anorexia em pacientes com insuficiência renal crônica

- Toxinas urêmicas
- Doenças concomitantes crônicas
- Doenças superpostas agudas (por exemplo, peritonite subaguda em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua)
- Hiperleptinemia
- Transtornos afetivos ou sociais (depressão, indigência, ignorância, solidão)
- Idoso
- Alterações relevantes nas prescrições dietéticas
- Múltiplas medicações
- Hospitalização
- Infecção e resposta inflamatória
- Diálise inadequada
- Instabilidade cardiovascular
- Absorção de glicose e aminoácidos dos líquidos de diálise
- Distensão abdominal

cistina, metionina, aspartato e citrulina. Nos músculos, foram observados níveis normais de leucina e isoleucina, enquanto a valina, a treonina, a taurina, a lisina e a histidina estão baixas. A histidina e a tirosina são consideradas essenciais na uremia crônica, devido ao comprometimento metabólico específico.

A depleção de proteína e a emaciação muscular que são características de pacientes urêmicos podem ser conseqüentes ao aumento de degradação muscular ou à diminuição da síntese de proteína, com desequilíbrio entre os dois processos. Tanto a relação RNA: DNA no músculo quanto a relação de proteína solúvel em álcali: DNA (que constituem, respectivamente, expressões da capacidade da célula de sintetizar proteína e do tamanho da célula) estão reduzidas em pacientes com uremia crônica. Os estudos experimentais e clínicos de renovação da proteína corporal total e da proteína do músculo esquelético mostraram, em geral, uma redução da síntese protéica, enquanto a degradação de proteína foi normal ou reduzida.

Tanto a síndrome urêmica quanto a desnutrição podem ser responsáveis por esses mecanismos adaptativos. Com efeito, os mecanismos adaptativos de indivíduos normais a uma redução do aporte dietético de proteína são preservados a curto e a longo prazo em pacientes com uremia recebendo uma dieta baixa em proteínas.

O achado de uma correlação direta entre a creatinina plasmática e a taxa de aparecimento da leucina sugere um efeito regulador do grau de insuficiência renal sobre a renovação das proteínas corporais totais. Além disso, foi demonstrado recentemente um efeito estimulador direto da acidose sobre o catabolismo protéico. A acidose aumenta a oxidação dos ácidos graxos de cadeia ramificada, intensifica a secreção de cortisol e promove a síntese de enzimas proteolíticas.

Papel da inflamação

A inflamação pode influenciar o gasto energético, o aporte de nutrientes e o metabolismo. Foram observados níveis elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e de interleucina I (IL-1) no plasma de pacientes com IRC. A partir de nossas observações pessoais, os pacientes com IRC apresentam uma secreção aumentada de TNFα, que está associada a níveis circulantes mais elevados de receptores de TNFα solúveis, diretamente relacionados com o nível sérico de creatinina.

O risco de desenvolvimento de aterosclerose na IRC pode estar ligado à interação entre a DPE, a inflamação e o estresse oxidativo.

Efeitos da desnutrição sobre a função renal

Não apenas a doença renal tem impacto sobre o estado nutricional de um paciente, como o baixo aporte de proteína e a DPE também podem exercer efeitos negativos sobre a função renal, o que, por sua vez, pode exacerbar a desnutrição existente. Esses efeitos incluem:

- As alterações na capacidade de concentração da urina podem resultar dos níveis mais elevados de prostaglandina E2 (PGE2). Além disso, um baixo aporte de proteína diminui os níveis de uréia na medula renal necessários para criar um gradiente osmótico adequado, podendo comprometer a atividade do hormônio antidiurético (ADH).
- Acidose devido a uma menor capacidade de acidificação da urina. O baixo aporte de proteína pode reduzir as atividades das enzimas envolvidas no processo, enquanto um baixo aporte de fosfato diminui a excreção de cargas ácidas.
- Freqüência aumentada de infecções do trato urinário hospitalares.

Avaliação do estado nutricional

A avaliação nutricional deve ser efetuada de modo regular em pacientes com IRC a fim de identificar os pacientes com risco de desnutrição. Essa avaliação deve incluir antropometria, determinações bioquímicas, avaliação clínica e adesão do paciente à dieta (ver Cap. 2).

Os sinais de DPE surgem habitualmente com uma TFG em torno de 60 mL/min. Nesse estágio, a avaliação nutricional deve ser conduzida a cada 6–12 meses. Com maior declínio da TFG para menos de 30 mL/min, é melhor que o acompanhamento do paciente seja efetuado a intervalos de 1–3 meses (National Kidney Foundation, 2001). A padronização de métodos de triagem pode ajudar no reconhecimento precoce dos riscos nutricionais. Devem-se utilizar múltiplos métodos de avaliação para obter dados mais confiáveis.

Métodos subjetivos

Os métodos subjetivos de triagem e avaliação nutricionais devem incluir uma história clínica orientada para a nutrição, a fim de obter informações sobre doenças pregressas e atuais, drogas, ingestão de suplementos de vitaminas e minerais, peso corporal, apetite e alterações do paladar e fatores sócio-econômicos e psicológicos passíveis de interferir na nutrição adequada. A Avaliação Global Subjetiva (AGS) do estado nutricional integra a história clínica com os dados do exame físico e foi validada em pacientes com IRC.

Avaliação do aporte de nutrientes

A avaliação da ingestão dietética na IRC é importante, visto que muitos pacientes têm dificuldades em seguir esquemas restritivos a longo prazo. Recomendam-se entrevistas dietéticas com nutricionistas bem treinados. Os registros de alimentos também podem ser úteis para avaliar os hábitos alimentares e monitorar a adesão do paciente à dieta.

Medidas antropométricas

As medidas antropométricas incluem o peso corporal, o índice de massa corporal (IMC), a espessura da prega cutânea e a circunfe-

rência do braço ou da perna. Todas são de execução fácil e seguras, e a maioria necessita de um equipamento simples e prontamente disponível. A retenção hídrica nos estágios terminais da insuficiência renal pode limitar a confiabilidade dos índices antropométricos. Por conseguinte, o estado do equilíbrio deve ser sempre considerado quando se efetuam essas medidas.

Índices bioquímicos

Concentração sérica de proteína

A concentração de proteínas séricas é um índice do estado das proteínas viscerais, que são principalmente sintetizadas pelo fígado. A albumina é uma proteína com meia-vida longa de 21 dias, que serve de marcador da DPE. Entretanto, seus níveis séricos são influenciados por diversos fatores, incluindo:

- perdas extracorpóreas maciças (síndrome nefrótica, queimaduras),
- alterações da permeabilidade vascular associadas à inflamação, com desvio da albumina do espaço intravascular para o espaço extravascular,
- sobrecarga de líquido,
- hipercatabolismo protéico e
- disfunção hepática.

Na IRC, os baixos níveis séricos de albumina estão associados a um prognóstico sombrio. Hoje em dia, a determinação da albumina é considerada como forma de avaliar o desfecho, mais do que como índice do estado nutricional. Em virtude de sua meia-vida mais curta de 9 dias, a transferrina sérica é um índice mais sensível de desnutrição; todavia, é importante assinalar que a sua concentração também é sensível ao estado do ferro, bem como a doenças infecciosas e inflamatórias. A pré-albumina possui uma meia-vida muito curta e, por conseguinte, pode permitir a detecção de alterações a curto prazo no estado das proteínas viscerais. Todavia, em pacientes na fase de pré-diálise, sua determinação não é útil. A concentração sérica da proteína é influenciada pelo nível de função renal e elevações na IRC, independentemente do estado nutricional. Recentemente, o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) também foi proposto como índice sensível de DPE.

Concentrações plasmáticas de aminoácidos

Em pacientes com uremia crônica, o padrão de aminoácidos livres no plasma e músculo esquelético exibe anormalidades peculiares, que podem ser causadas pela própria uremia ou pela desnutrição. Entretanto, o valor das concentrações plasmáticas de aminoácidos como marcadores confiáveis e sensíveis do estado nutricional é baixo. Em contrapartida, o achado de alterações específicas dos aminoácidos intracelulares no músculo esquelético tem sido útil no tratamento da uremia por soluções nutricionais adaptadas para nutrição enteral ou parenteral.

Uréia sangüínea e balanço nitrogenado

Nos pacientes com uremia crônica estável, a uréia sangüínea correlaciona-se com o aporte de proteínas. Entretanto, é preciso sempre considerar que os valores da uréia sangüínea também são influenciados por um agravamento da insuficiência renal (em pacientes na fase de pré-diálise), pela adequação do tratamento com diálise em pacientes dialisados ou pelo grau de catabolismo protéico.

O aparecimento do nitrogênio uréico (UNA) é uma medida do aporte de proteínas em pacientes clinicamente estáveis. Pode ser calculado a partir da fórmula fornecida no Boxe 13.2. As alterações na uréia sangüínea (g/dia) podem ser calculadas com a fórmula fornecida no Boxe 13.2, e o balanço nitrogenado pode ser obtido a partir da diferença entre o aporte de nitrogênio e o UNA.

Os estudos do balanço nitrogenado, com medida direta da maioria das perdas de nitrogênio, podem fornecer uma medida mais precisa das alterações no teor de nitrogênio/proteína do corpo e são freqüentemente utilizados para fins de pesquisa. Entretanto, é possível introduzir uma tendenciosidade através de coletas de amostras inacuradas.

Um balanço nitrogenado neutro não indica necessariamente um estado nutricional ou terapia ideais, mas mostra um estado de equilíbrio dinâmico do nitrogênio corporal: o balanço neutro é alcançado, porém a custa de uma redução dos reservatórios viscerais e musculares de proteína. Na presença de desnutrição grave, um balanço nitrogenado neutro pode ser alcançado com menor aporte de proteína. Além disso, o balanço nitrogenado também é sensível ao aporte adequado de outros nutrientes, como energia ou alguns micronutrientes.

Índices imunológicos

A contagem total de linfócitos e os componentes do complemento freqüentemente estão baixos em pacientes com IRC desnutridos. Todavia, podem ser também influenciados por toxicidade urêmica e doença renal imunologicamente mediada. Foram descritos muitos efeitos da uremia sobre a função imunológica, porém a importância relativa da uremia e da desnutrição não está bem esclarecida. A imunidade celular e os subgrupos de células T estão alterados na uremia crônica, e tanto o número quanto a função das células T são preditivos do prognóstico. A presença de níveis mais elevados de citocinas tem sido associada a desnutrição e mortalidade em pacientes submetidos à diálise. O metabolismo e a função dos leucócitos também estão comprometidos na uremia. A imunodepressão é parcialmente responsável pela estreita relação entre a desnutrição e a infecção em pacientes com doença renal crônica.

Medidas da composição corporal

Foram desenvolvidas várias técnicas para medir a composição corporal com diferentes níveis de precisão, acurácia, segurança

e custos. Essas técnicas são discutidas com mais detalhes no Cap. 2 de *Introdução à Nutrição Humana* desta série.

Terapia nutricional clínica

A terapia nutricional clínica (Quadro 13.2) da IRC envolve múltiplas metas e, portanto, pode ser difícil de compreender e seguir por muitos pacientes. Por conseguinte, a educação e motivação dos pacientes e suas famílias são fatores essenciais para promover a adesão à dieta. Além disso, a necessidade de acompanhamento a longo prazo para evitar a desnutrição exige um conhecimento específico, compromisso, cooperação e recursos adequados.

Aporte de proteínas

A prescrição de uma dieta com teor reduzido de proteína exige a seleção:

- do paciente capaz de beneficiar-se de um esquema de restrição protéica,
- do momento de início da dieta e
- da quantidade e da qualidade das proteínas.

Não existe nenhum consenso geral sobre o melhor momento para começar uma dieta de restrição protéica. As seguintes diretrizes foram publicadas pela European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) em 2000 (www.espen.org). Em geral, se for estabelecido o diagnóstico de nefropatia, porém o paciente tiver uma TFG > 70 mL/min (isto é, na ausência de insuficiência renal), o aconselhamento nutricional consiste em limitar o aporte de proteína para o nível recomendado em indivíduos normais (0,8–1 g/kg por dia). Na presença de agravamento da função renal (TFG entre 25 e 70 mL/min), o aporte de proteína deve ser reduzido para 0,55–0,6 g/kg de peso corporal ideal por dia (75% de origem animal, proteína de alto valor biológico, AVB). Esta é a quantidade de proteína necessária para manter o balanço nitrogenado em indivíduos normais quando são utilizadas proteínas de AVB. As proteínas de AVB fornecem a melhor quantidade e proporção de aminoácidos essenciais necessários para a síntese de proteínas. Por conseguinte, as dietas com ingestão mais baixa de proteína devem incluir pelo menos 75% de proteínas de AVB e, ao mesmo tempo, assegurar um aporte energético adequado para evitar um balanço nitrogenado negativo.

A aceitação desses tipos de dietas também depende dos hábitos alimentares do paciente. Quando as proteínas vegetais constituem uma importante parte da dieta habitual (por exemplo, massas, pão, pizza, arroz, legumes), a adesão a uma dieta com baixo teor de proteína pode ser menos satisfatória. Existem produtos alimentares vegetais aprotéicos, porém o seu sabor e textura nem sempre são aceitos pelos pacientes.

Quando ocorre maior deterioração da função renal para uma TFG < 20–25 mL/min, pode-se manter a mesma DBTP. Entretanto, esse esquema pode ser inadequado para controlar os sintomas urêmicos. Nesse momento, dispõe-se de duas opções: (a) adotar uma redução mais estrita do aporte de proteínas, ou (b) iniciar o tratamento com diálise. A segunda opção torna-se obrigatória se o paciente exibir sinais de desnutrição, visto que esta condição possui prognóstico negativo em termos de sobrevida a curto prazo. Além disso, a anorexia constitui um achado comum na uremia avançada. A primeira opção, que habitualmente pode ser adotada em pacientes selecionados apenas por um curto período de tempo, é uma DTMBP (0,28 g/kg por dia), sem nenhum limite quanto à qualidade, suplementada com aminoácidos essenciais ou seus cetoanálogos. Esse esquema permite a manutenção de um balanço nitrogenado, contanto que o aporte de energia seja adequado. Entretanto, os suplementos de aminoácidos não são disponíveis em todos os países.

Quadro 13.2 Diretrizes para tratamento dietético de pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a terapia conservadora

	ESPEN (Toigo *et al.*, 2000)	K/DOQI, 2000	Kopple *et al.*, 2004
Proteína, g/kg de peso corporal[a]/dia			
TFG > 70 mL/min	0,8–1,0	–	Para TFG de 25–70 mL/min, apenas em pacientes com evidências de declínio contínuo da TFG
Insuficiência renal precoce/moderada (TFG 25–70 mL/min)	0,55–0,6 (75% de AVB)	–	0,55–0,6 a 0,75 (pelo menos 50% de AVB)[b]
Insuficiência renal avançada (TFG < 25 mL/min)	0,55–0,6 (75% de AVB) ou DTMBP[c]	0,55–0,6 a 0,75 (pelo menos 50% de AVB)[b]	0,55–0,6 a 0,75 (pelo menos 50% de AVB)[b]
Energia, kcal/kg de peso corporal por dia[a]	35 (± 25% em pacientes obesos ou desnutridos)	35	35
		30–35 (se > 60 anos de idade) (com TFG < 25 mL/m)	30–35 (se >60 anos de idade), a não ser que o peso seja > 120% do peso relativo ou o paciente esteja ganhando peso inadequado

[a]Peso corporal. ESPEN = peso corporal ideal, de acordo com as tabelas de Metropolitan Life Insurance; Kopple = peso relativo, determinado a partir dos valores de NHANES II, 1984.
[b]0,75 g/kg de peso corporal/dia de proteínas se o paciente não aderir às dietas mais restritivas ou for incapaz de manter um aporte energético adequado.
[c]Uma dieta com teor muito baixo de proteína fornece 0,28 g/kg/dia + suplementos de aminoácidos essenciais (AAE) ou cetoanálogos de aminoácidos e suplementos de AAE. Esses suplementos não são disponíveis no mundo inteiro. A DTMBP pode ser prescrita apenas para pacientes altamente selecionados, com TFG mais baixa (10–20 mL/min), maior adesão a um aporte energético adequado e sob monitoração nutricional estrita.
AVB, alto valor biológico; DTMBP, dieta com teor muito baixo de proteína.

O paciente submetido a qualquer nível de restrição protéica necessita de uma cuidadosa monitoração para assegurar que não haja deterioração no estado nutricional.

O National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) publicou, em 1994, diretrizes (www.niddk.nih.gov) que são ligeiramente menos restritivas. As indicações para aporte de proteína são de 0,8 g/kg por dia (60% de AVB) com uma TFG acima de 55 mL/min e de 0,6 g/kg por dia (60% de AVB) com uma TFG situada entre 55 e 25 mL/min. No ano de 2000, a National Kidney Foundation (NKF) Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative (KDOQI) (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm) forneceu indicações para reduzir o aporte de proteína para 0,6 g/kg por dia (50% de AVB) apenas em pacientes com TFG inferior a 25 mL/min que ainda não iniciaram a diálise e naqueles cujo aporte diário de energia atinge 35 kcal/kg. Nas demais situações, e se o paciente não for capaz de manter a dieta de 0,6 g/kg por dia, recomenda-se o consumo de 0,75 g de proteína/kg por dia.

Na presença de níveis mais elevados de TFG, não são fornecidas indicações específicas. Kopple *et al.* (2004) aconselham manter o aporte de proteína em 0,6 g/kg por dia (pelo menos 50% de AVB) ou em 0,75 g/kg por dia nos pacientes que não aderem à dieta, começando a partir de valores da TFG < 70 mL/min e seguindo as mesmas indicações do KDOQI em pacientes com TFG < 30 mL/min.

A Fig. 13.3 fornece uma representação esquemática de diferentes níveis de prescrição de proteína dietética durante a evolução clínica de um paciente com insuficiência renal crônica.

Aporte energético

De acordo com as Diretrizes da ESPEN, a manutenção de um balanço nitrogenado exige um aporte de energia de cerca de 35 kcal/kg por dia em pacientes com peso corporal normal. Essa quantidade deve ser adaptada em 25% nos pacientes abaixo do peso e obesos. As NKF K/DOQI Nutrition Guidelines sugerem um aporte de 35 kcal/kg por dia na presença de TFG < 25 mL/min com dieta com baixo teor de proteína, visto que a utilização do nitrogênio é aumentada com um aporte energético maior. Essa quantidade pode ser ligeiramente mais baixa no idoso e nos indivíduos mais sedentários (≥ 60 anos de idade), ou em indivíduos com peso acima do normal ou com medo de ganhar peso em excesso. Observou-se que é difícil obter um aporte de energia com um esquema com baixo teor de proteínas.

A orientação dos pacientes na seleção dos alimentos apropriados para obter um baixo aporte de proteína, juntamente com aporte energético adequado, é de suma importância. A gordura da dieta deve corresponder a 30% do aporte energético total ou 35% nos indivíduos com hipertrigliceridemia. Pode ser necessário aplicar as indicações do Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm) para controlar o risco cardiovascular aumentado.

Aporte de minerais e vitaminas

A DBTP também limita o aporte de fosfato, visto que os alimentos ricos em proteínas também são ricos em fosfato. O aporte de fosfato deve estar na faixa de 8–10 g/kg por dia na presença de TFG entre 25 e 70 mL/min, enquanto pode ser reduzido para a faixa de 5–10 g/kg por dia se a TFG for < 25 mL/min. Podem ser necessários agentes de ligação do fosfato para controlar a concentração de fosfato. A limitação dos laticínios para evitar um excesso de proteína ou de fosfato pode comprometer o aporte de cálcio. Por conseguinte, a suplementação de cálcio torna-se necessária para atingir uma quantidade de 1.400–1.600 g/dia. Pode-se verificar o desenvolvimento de deficiência de zinco e de selênio em conseqüência da DBTP a longo prazo; todavia, em geral, não se recomenda o uso de suplementos.

As dietas com baixo teor de proteínas também aumentam o risco de deficiências das vitaminas hidrossolúveis (principalmente riboflavina, tiamina, piridoxina, folato e vitamina C). Por

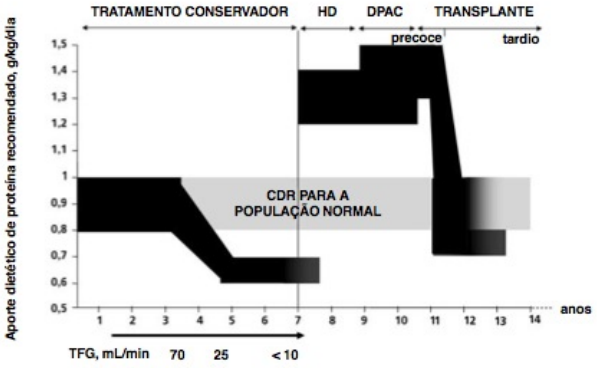


Fig. 13.3 Representação esquemática de diferentes níveis de prescrição dietética de proteína durante a evolução clínica de um paciente com insuficiência renal crônica. As modificações acentuadas nas recomendações do aporte de proteínas podem não ser seguidas de adaptação metabólica ou de adesão adequada do paciente à dieta. DPAC, diálise peritoneal ambulatorial contínua; HD, hemodiálise; CDR, cota dietética recomendada.

conseguinte, essas vitaminas podem exigir suplementação. O aporte de piridoxina deve estar na faixa de 5 mg/dia, visto que o metabolismo dessa vitamina está alterado nos pacientes com IRC. A suplementação de vitamina C deve ser mantida abaixo de 60 mg/dia para evitar o risco de oxalose. As demandas de folato são maiores durante o primeiro período de terapia com eritropoetina. A suplementação pode ser necessária nesse momento e, possivelmente, em pacientes com níveis elevados de homocisteína.

A suplementação de 1,25-diidroxicolecalciferol (calcitriol) (0,25 μg a cada dia ou em dias alternados) ajuda a prevenir o hiperparatireoidismo. É preciso monitorar cuidadosamente o risco de desenvolvimento de hipercalcemia.

13.4 Nefropatia diabética

A nefropatia diabética pode complicar o diabetes tipo 1 e tipo 2. As manifestações clínicas consistem em microalbuminúria nos estágios iniciais, que progride para a proteinúria, hipertensão e IRC progressiva. O tratamento tem por objetivo o controle estrito da glicemia e pressão arterial. A questão da oportunidade de prescrever uma DBTP ainda não está totalmente resolvida. Muitos estudos experimentais demonstram que as DBTP possuem efeito protetor sobre a função renal ao diminuir a proteinúria e reduzir a taxa de deterioração da TFG na nefropatia diabética. Em pacientes com diabetes tipo 1, o uso de uma dieta com baixo teor de proteína (0,6 g/kg por dia) e baixo teor de fósforo (500–1.000 mg/dia) foi capaz de retardar a deterioração da TFG de 0,0168 para 0,0043 mL/min por mês. Houve também uma redução da excreção de albumina com a DBTP.

Uma metanálise dos estudos realizados em pacientes com diabetes melito tipo 1 concluiu que os dados dos estudos disponíveis "não constituem uma forte justificativa para o uso de restrição dietética de proteína na prática clínica de rotina. Entretanto, com base em critérios clínicos, deve-se recomendar uma restrição da proteína dietética em pacientes diabéticos selecionados" (Toigo G *et al.*, 2000). Recentemente, foi descrito um efeito semelhante sobre a TFG e a taxa de excreção de albumina em pacientes com diabetes melito tipo 2.

13.5 Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica é uma condição caracterizada pela perda de grandes quantidades de proteína (> 3 g/dia) na urina. As manifestações clássicas da síndrome nefrótica incluem:

- Proteinúria (> 3 g/dia)
- Hiperlipidemia
- Hipoalbuminemia
- Edema

Os pacientes com síndrome nefrótica freqüentemente estão desnutridos: tipicamente, apresentam baixos níveis plasmáticos de albumina e alteração das concentrações plasmáticas de lipídios (níveis plasmáticos elevados de VLDL, LDL e IDL). Todavia, foi também descrito um grave comprometimento do metabolismo muscular. No passado, o tratamento nutricional da síndrome nefrótica consistia num alto aporte de proteína. A teoria sustentava que um aumento do aporte de nitrogênio na dieta poderia compensar a perda maciça de proteínas na urina. Todavia, em modelos experimentais, os aportes mais altos de proteínas induziram um aumento na síntese de albumina e produziram aumento da proteinúria, balanço nitrogenado negativo e agravamento da hipoalbuminemia.

A redução do aporte de proteína em pacientes com síndrome nefrótica diminui a proteinúria, provavelmente pela produção reduzida de renina e sua expressão gênica. Em alguns pacientes nefróticos sem insuficiência renal, observou-se que a DTMBP suplementada com aminoácidos essenciais exerce um efeito positivo sobre a evolução clínica da doença. Recentemente, foi constatado que os pacientes nefróticos tratados com dietas que fornecem 0,8 g/kg por dia são capazes de manter um balanço nitrogenado positivo através de uma redução no catabolismo das proteínas e estimulação da síntese protéica.

Em resumo, uma dieta com teor relativamente baixo de proteína (0,8–1,0 g/kg por dia) sem reposição da proteinúria e 35 kcal/kg por dia ou mais, de acordo com os níveis de atividade física, exercem o melhor efeito protetor sobre a função renal, sem nenhum risco de desnutrição. Nos indivíduos com insuficiência renal, submetidos a uma restrição protéica de 0,6 g/kg por dia, recomenda-se que a proteína dietética seja suplementada com 1 g de proteína de AVB para cada grama de proteína perdida na urina. A dieta deve ser rica em carboidratos complexos, porém com baixo teor de gordura e sódio.

13.6 Terapia substitutiva renal

Quando a TFG cai abaixo de cerca de 10 mL/min, os pacientes são habitualmente considerados como tendo doença renal terminal (DRT) e, em geral, necessitam de terapia renal substitutiva (TRS). A TRS pode ser na forma de hemodiálise ou de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). A TRS modifica as demandas de proteína, energia, minerais e vitaminas do paciente.

Relatou-se a ocorrência de desnutrição em 10–70% dos pacientes submetidos à hemodiálise e em 18–51% daqueles tratados com DPAC.

Causas de desnutrição

O início da diálise exige mudanças no aporte de proteínas e líquidos. Essas modificações podem ser de implementação difícil para alguns pacientes e podem ocasionar uma redução global no aporte de nutrientes e energia. Alguns pacientes também parecem restringir a ingestão de nutrientes nos dias em que não há diálise com medo de um ganho ponderal excessivo.

Além disso, o tratamento com diálise pode agravar a DPE por várias razões. Uma única sessão de hemodiálise provoca uma perda significativa de aminoácidos livres (de 4 a 9 g por sessão) e peptídios (2–3 g por sessão). O tratamento com diálise pode causar catabolismo das proteínas; entretanto, o mecanismo exato envolvido permanece desconhecido. O uso de membranas de cuprofano bioincompatíveis, em comparação com as membranas sintéticas mais biocompatíveis, e a reutilização dos filtros de diálise parecem ser, pelo menos em parte, responsáveis por essas alterações metabólicas. A lesão das células sangüíneas causada pelas membranas pode levar a liberação de enzimas leucocitárias proteolíticas ou de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas em altos níveis têm sido associadas a anorexia, catabolismo das proteínas, desnutrição, inflamação, aterosclerose e cardiopatia isquêmica.

Em pacientes submetidos a DPAC, as perdas de proteínas do peritônio são maiores que as dos pacientes tratados com hemodiálise, variando de 5 a 15 g/dia, enquanto os aminoácidos e peptídios no líquido de diálise são mais baixos (1,2–3,4 g/24 h). Se houver desenvolvimento de peritonite leve ou grave, pode ocorrer um aumento de duas vezes na perda de proteínas. A anorexia pode ser agravada pela absorção contínua de glicose a partir do peritônio. A distensão abdominal em conseqüência da presença de líquidos da DPAC no abdome pode reduzir ainda mais a ingestão de alimentos. Os pacientes tratados com DPAC também tendem a ser fisicamente inativos, devido ao tempo consumido na troca do líquido de diálise. Em conseqüência de um aporte energético relativamente alto e do balanço nitrogenado negativo, pode-se verificar o desenvolvimento de desnutrição grave semelhante ao kwashiorkor, exigindo um acompanhamento nutricional freqüente.

A manutenção de um estado nutricional adequado em pacientes com TRS está relacionada à adequabilidade das sessões de diálise. Foi constatado que uma diálise insuficiente está associada a um baixo aporte de proteína. Por conseguinte, a prescrição da dose e qualidade de diálise deve ser individualizada e monitorada, por exemplo, com o cálculo da relação entre a depuração de uréia do dialisador (k) multiplicada pelo tempo total de tratamento (t) e volume de distribuição da uréia corporal total (V), isto é, kt/V.

Os pacientes submetidos a TRS também exibem distúrbios gastrintestinais e alterações nos hormônios envolvidos na regulação da energia, com níveis aumentados de leptina e de colecistocinina (CCK). As condições co-mórbidas, como diabetes melito, doença cardiovascular, depressão, condições estressantes, fatores sócio-econômicos desfavoráveis e medicações podem contribuir para um aporte inadequado de nutrientes. A presença de inflamação constitui outro fator capaz de influenciar não apenas o estado nutricional, como também a eficácia do tratamento. A desnutrição protéico-energética (DPE) e a inflamação muitas vezes ocorrem concomitantemente em pacientes submetidos a TRS, e a associação entre as duas afecções foi denominada síndrome de complexo de desnutrição-inflamação (SCDI). Os pacientes com níveis elevados de proteína C reativa apresentam concentrações mais baixas de albumina, maior perda de peso e resposta diminuída a intervenções nutricionais e ao tratamento com diálise. Além disso, a SCDI pode ser responsável por um risco aumentado de doença aterosclerótica cardiovascular, hiporresponsividade à eritropoetina e maior taxa de hospitalização e mortalidade.

Avaliação do estado nutricional

Índices nutricionais

Para avaliar o estado nutricional, pode-se recorrer ao conjunto habitual de índices clínicos, antropométricos, bioquímicos e funcionais. A NKF recomenda a aplicação da AGS na avaliação do estado nutricional de pacientes submetidos a TRS. A AGS mostrou uma relação direta com vários componentes do estado nutricional. A reprodutibilidade do teste é adequada, assim como a capacidade de discriminar entre indivíduos bem nutridos e desnutridos; todavia, possui baixa sensibilidade na detecção dos níveis de gravidade da DPE. Recentemente, vários estudos sugeriram modificações da AGS, como o DMS (*Dialysis Malnutrition Score*, Escore de Desnutrição da Diálise) e o MIS (*Malnutrition and Inflammation Score*, Escore de Desnutrição e Inflamação), que também incluem dados laboratoriais ou medidas da composição corporal para superar as limitações decorrentes de uma análise clínica subjetiva.

Os níveis de pré-albumina na IRC são modificados pela função renal e, portanto, não representam indicadores úteis do estado nutricional de pacientes na fase de pré-diálise. Quando ocorre perda da função renal, como em pacientes submetidos a TRS, a pré-albumina pode ser utilizada como marcador nutricional. Os valores < 30 mg/dL indicam DPE. É preciso assinalar que esse valor de ponto de corte é mais baixo do que nos indivíduos com função renal normal (10–40 mg/dL).

Considerações especiais na avaliação nutricional de pacientes submetidos a TRS

Muitos fatores relacionados à TRS podem afetar os resultados da avaliação nutricional e precisam ser considerados para se obterem resultados confiáveis.

Como a sobrecarga de líquido pode afetar o peso corporal e o cálculo do IMC, a medida do peso deve ser sempre feita no final da sessão de hemodiálise ou após esvaziamento da cavidade peritoneal em pacientes com DPAC (peso seco). Como o aporte energético pode ser excessivo em pacientes com DPAC, devido à absorção da glicose do líquido de diálise, a presença de gordura corporal normal ou aumentada pode mascarar a perda de massa muscular ou celular corporal. Por conseguinte, nessas situações, pode ser útil efetuar uma avaliação da composição corporal para definir o estado nutricional.

Nos pacientes submetidos à diálise, calcula-se o UNA durante o intervalo entre sessões de diálise (Boxe 13.2).

Nos pacientes submetidos a TRS, todos os índices bioquímicos devem ser medidos antes da sessão de hemodiálise ou após a fase de equilíbrio na DPAC. Nos pacientes dialisados, como não há excreção renal, o nível sérico de creatinina, determinado antes da diálise, fornece um índice de aporte de alimentos ricos em creatina e da produção endógena no músculo. Por conseguinte, um baixo nível de creatinina antes da diálise pode refletir uma emaciação muscular, como também um baixo aporte de proteína dietética. Os baixos níveis séricos de colesterol também podem constituir um índice de desnutrição e/ou baixa ingestão dietética.

Relevâncias dos índices nutricionais para o prognóstico

Vários índices nutricionais possuem valor prognóstico em pacientes submetidos a TRS (Boxe 13.6).

Tanto o IMC quanto os índices de composição corporal constituem fortes indicadores de mortalidade. O efeito protetor de um maior IMC é observado em pacientes com massa muscular normal ou alta. Em pacientes submetidos à diálise, os níveis séricos de albumina exibem pouca correlação com os índices de estado nutricional, incluindo massa corporal sem gordura ou AGS e apresentam uma correlação negativa com a proteína C reativa, o diabetes e as doenças cardiovasculares. Por conseguinte, a albumina sérica não deve ser utilizada como marcador nutricional na TRS, embora seja um índice de prognóstico sensível. Foi constatado um risco progressivamente crescente de mortalidade na diálise com níveis plasmáticos de albumina que variam desde valores normais (4,0–4,5 g/dL) a níveis muito baixos (< 2,5 g/dL). O prognóstico mais sombrio está associado a níveis de albumina inferiores a 3 g/dL, embora os valores situados entre 3,0 e 3,5 g/dL também estejam associados a um desfecho sombrio. Foi também constatada uma correlação das concentrações de carnitina com os parâmetros clínicos de desfecho.

Boxe 13.6 Fatores nutricionais relacionados ao desfecho de pacientes submetidos à terapia de reposição renal

- Redução da ingestão de nutrientes
- Baixos níveis de proteínas de fase aguda negativa (albumina sérica, transferrina, pré-albumina)
- Níveis aumentados de índices de inflamação (proteína C reativa sérica, amilóide, citocinas)
- Creatinina sérica pré-diálise (como índice de massa muscular)
- Baixos níveis plasmáticos de uréia ou aparecimento do nitrogênio uréico (como índices de aporte de proteínas)
- Baixos níveis séricos de colesterol
- Redução da contagem total de linfócitos
- Alterações da composição corporal (redução do IMC, espessura da prega cutânea, circunferência do músculo do braço, massa corporal sem gordura, massa de gordura)
- Agravamento dos escores nutricionais, como AGS, Índice Nutricional Prognóstico (INP) etc.

Durante o tratamento com diálise, os pacientes com UNA acima de 80% dos valores normais de referência apresentam uma probabilidade 4,1 vezes menor de morte em 12 meses, em comparação com pacientes com nitrogênio corporal inferior a 80%. A determinação da força de preensão da mão e a massa corporal sem gordura medida por absorciometria com raios X com carga dupla (DXA) mostraram ter valor prognóstico nos homens, mas não nas mulheres.

Início da TRS e estado nutricional

A terapia renal substitutiva pode agravar a DPE que se desenvolve durante a fase de pré-diálise. Por conseguinte, a presença de DPE constitui um fator de prognóstico desfavorável para pacientes que começam a TRS. Tanto a qualidade de vida quanto a sobrevida são menores em pacientes que apresentam:

- baixo aporte de proteína e energia,
- baixo peso corporal,
- baixa massa muscular,
- níveis reduzidos de proteínas séricas, ou
- comprometimento da função imunológica.

Por conseguinte, é importante manter o estado nutricional de pacientes com insuficiência renal avançada antes da TRS, a fim de prevenir o desenvolvimento de DPE grave.

Em geral, a TRS é iniciada com uma TFG de 5–10 mL/min. O prognóstico mais sombrio apresentado por pacientes que começam a TRS com DPE sugere o início da diálise com TFG > 20 mL/min se houver evidência de agravamento do estado nutricional, na ausência de outras causas concomitantes de desnutrição e a despeito de uma intervenção nutricional correta. Em 2000, a National Kidney Foundation forneceu essas diretrizes acerca dos níveis de DPE considerados de risco:

(1) Redução involuntária de mais de 6% do peso corporal usual sem edema ou para menos de 90% do peso corporal padrão (de acordo com NHANES II) em < seis meses.
(2) Redução da albumina sérica igual ou superior a 0,3 g/dL ou para menos de 4 g/dL, na ausência de infecção ou inflamação aguda.
(3) Agravamento do escore de AGS em uma categoria.

Terapia nutricional clínica para pacientes submetidos a TRS

O início da diálise exige mudanças dietéticas importantes, particularmente no aporte de proteínas. As principais diretrizes são apresentadas no Quadro 13.3.

Prescrição dietética para pacientes tratados com hemodiálise

Aporte de proteína

Foi observada uma associação freqüente entre a DPE e a baixa ingestão de proteína. Todavia, as demandas exatas de proteínas

Quadro 13.3 Diretrizes para tratamento dietético de pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a tratamento com diálise

	ESPEN (Toigo G *et al.*, 2000)	K/DOQI (2000)	Kopple *et al.* (2004)
Hemodiálise			
Energia, kcal/kg de peso corporal/dia	35 ou mais em pacientes subnutridos	35 30–35 (se idade > 60 anos)	35 30–35 (se idade > 60 anos)
Proteína, g/kg de peso corporal/dia	1,2–1,4 (50% de AVB)	1,2 (≥ 50% de AVB)	1,2 (≥ 50% de AVB) 1,3 em pacientes com doença aguda
Diálise peritoneal			
Energia, kcal/kg por dia, incluindo energia do dialisato	30–35 adaptadas, se o paciente tiver peso acima ou abaixo do normal	35	35
Proteína, g/kg/dia	1,2–1,5 (ou mais se houver peritonite)	1,2–1,3 (≥ 50% de AVB)	1,2–1,3 (≥ 50% de AVB)

AVB, alto valor biológico.

para pacientes submetidos à hemodiálise ainda não foram estabelecidas (Quadro 13.3). Os estudos de balanço nitrogenado nem sempre consideram as perdas de nitrogênio não medidas, a qualidade da administração de nitrogênio ou o aporte energético. Os dados disponíveis parecem indicar que a ingestão de 1–1,2 g/kg por dia (pelo menos 50% de AVB) mostra-se adequada para manter um balanço nitrogenado neutro na maioria dos pacientes. As Diretrizes do ESPEN recomendam um aporte de proteína de 1,2–1,4 g/kg de peso corporal ideal por dia (50% de AVB). As Diretrizes do K/DOQI sugerem um aporte de 1,2 g/kg por dia (pelo menos 50% de AVB), com maior ingestão de até 1,3 g/kg por dia, em pacientes agudamente doentes. Se o aporte de proteínas for inferior a 1,2 g/kg por dia, o risco de desenvolvimento de DPE aumenta, e o estado nutricional deve ser rigorosamente monitorado. Se houver desenvolvimento de DPE, o aconselhamento dietético deve ser aumentado e/ou deve-se iniciar o suporte nutricional.

Aporte energético

O aporte energético para pacientes com IMC normal deve ser de 30–35 kcal/kg por dia, em relação ao nível de atividades diárias. De acordo com o K/DOQI, o aporte de energia deve ser mantido numa faixa mais baixa a partir dos 60 anos de idade. A presença de hipertrigliceridemia pode exigir uma redução do aporte de energia a partir dos carboidratos e maior aporte de gordura (até 35–40% da energia total), com limitação dos açúcares simples. A exemplo dos pacientes com IRC, pode ser necessário aplicar as indicações do Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCPE) Expert Panel para controlar o risco cardiovascular (http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm).

Aporte hidroeletrolítico e de vitaminas

O volume de líquido deve ser restrito para 500–800 mL/dia (incluindo a água contida nos alimentos), juntamente com uma quantidade igual à diurese residual. A ingestão de sódio deve limitar-se a 60–100 mEq/dia. Enquanto ainda houver alguma função renal residual, o aporte de potássio só precisa ser moderadamente restrito. É preciso dispensar a devida atenção para os fatores passíveis de resultar em níveis séricos elevados de potássio (hipercalemia), como ingestão excessiva, uso de certos fármacos (p. ex., antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)), acidose metabólica ou estresse catabólico. Em geral, o potássio dietético deve ser mantido em torno de 60–70 mEq/dia ou < 1 mEq/kg por dia, com níveis plasmáticos elevados na fase de pré-diálise (> 6 mEq/L).

Os alimentos ricos em potássio incluem muitas frutas e vegetais, incluindo batatas, e naturalmente o substituto de sal que contém cloreto de potássio. O conteúdo de potássio dos vegetais pode ser reduzido ao fervê-lo em água, que deve ser descartada após o cozimento. A ingestão de fosfato deve ser mantida baixa (8–17 mg/kg de peso corporal ideal). Não é possível efetuar maior restrição do aporte de fósforo devido à maior necessidade de proteína desses pacientes (os alimentos ricos em proteínas também são ricos em fosfato). Mesmo com esse nível de restrição de fosfato, é habitualmente necessária a administração de agentes de ligação do fosfato. Com o uso de agentes de ligação do fosfato contendo cálcio, a ingestão dietética de cálcio deve ser mantida abaixo de 1 g/dia, e pode ser necessário um dialisato com menor teor de cálcio. Com o uso de agentes de ligação de fosfato sem cálcio, a ingestão de cálcio precisa estar em torno de 1.200–1.600 mg/dia. Os níveis de cálcio e de fosfato exigem monitoração cuidadosa e freqüente.

A hemodiálise provoca perda de vitaminas hidrossolúveis. As vitaminas C e B_6 e o ácido fólico devem ser suplementados para atingir um aporte total de 60–90 mg, 10 mg e 1 mg ou mais/dia, respectivamente.

Carnitina

Além disso, em pacientes tratados com diálise, o nível plasmático de carnitina está freqüentemente baixo. A carnitina é necessária para o transporte de ácidos graxos até os locais de beta-oxidação no interior das mitocôndrias. Por conseguinte, aventou-se a hipótese de um papel para a deficiência de carnitina na patogenia da dislipidemia. Os resultados da suplementação de carnitina em relação ao padrão lipídico de pacientes com IRC não são

unívocos. Entretanto, alguns estudos recentes verificaram que a suplementação de carnitina tem um efeito positivo sobre o metabolismo oxidativo durante o exercício, com melhora da fraqueza muscular e da qualidade de vida. As doses recomendadas são de 10–20 mg/kg por via IV, no final de cada sessão de diálise, três vezes por semana, ou 0,5 g/kg por dia por via oral. Entretanto, a biodisponibilidade por via oral pode ser inadequada.

Prescrição dietética para pacientes tratados com DPAC

Os esquemas dietéticos para pacientes tratados com DPAC são ligeiramente diferentes daqueles prescritos para pacientes submetidos à hemodiálise.

Aporte de proteínas

A ingestão protéica deve ser de 1,2–1,5 g/kg por dia, pelo menos com 50% de proteína de alto valor biológico (AVB), de acordo com o estado nutricional e a quantidade de proteínas perdidas no dialisato. Pode ser necessário prescrever uma quantidade adicional de 0,1–0,2 g/kg por dia se houver inflamação peritoneal. De acordo com as indicações do NKFK-DOQI, a ingestão diária de proteína deve ser de pelo menos 1,2 g/kg de peso corporal, a fim de assegurar um suprimento adequado na maioria dos indivíduos.

Aporte energético

É preciso levar em consideração a absorção de glicose do líquido do dialisato. A demanda energética total, como em pacientes tratados com a hemodiálise, é de 35 kcal/kg por dia, incluindo a energia absorvida do dialisato. A absorção de glicose pode estar na faixa de 100–200 g/dia. Trata-se de um dos fatores causais da hipertrigliceridemia grave, que é freqüentemente observada nesses pacientes. Nesses casos, pode-se aumentar o suprimento de gordura para 35–40% do aporte energético total, enquanto os açúcares simples devem ser restritos. Pode ser necessário utilizar um dialisato menos hipertônico nos pacientes obesos.

Aporte hidroeletrolítico e de vitaminas

As indicações assemelham-se àquelas de pacientes tratados com hemodiálise. Recomendam-se os suplementos de piridoxina e de vitamina C.

Suporte nutricional em pacientes submetidos a TRS

Ver também o Cap. 8. Deve-se considerar o suporte nutricional para pacientes abaixo do peso ou que apresentam demandas metabólicas aumentadas (infecções, cirurgias etc.). Podem-se utilizar suplementos orais, nutrição enteral ou nutrição parenteral.

Os suplementos dietéticos podem constituir uma maneira fácil de aumentar a ingestão de nutrientes. Entretanto, embora a sua utilidade tenha sido avaliada em estudos retrospectivos, não foi conduzido nenhum estudo randomizado para confirmar sua eficácia clínica.

Dispõe-se, no comércio, de suplementos nutricionais especiais, especificamente planejados para pacientes com IRC em tratamento conservador ou submetidos à diálise, que podem constituir uma fonte ótima de energia ou de proteína. Todavia, o custo desses suplementos nem sempre é coberto pelo sistema de saúde e, com freqüência, os pacientes queixam-se do sabor pouco agradável dos produtos.

A administração parenteral de nutrientes concentrados pode ser necessária em pacientes submetidos à diálise, que são incapazes de receber nutrição enteral ou oral completa. Recentemente, a American Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN) publicou as diretrizes para a administração de NPT a pacientes dialisados com uremia crônica. O aporte de energia e o aporte de nitrogênio são calculados com base no grau de hipercatabolismo e estado nutricional. O volume de líquido precisa ser limitado e ajustado para a perda de líquido que ocorre durante a diálise. A ingestão de gordura deve estar em torno de 20–30% da energia total. É preciso monitorar cuidadosamente as concentrações plasmáticas de eletrólitos (particularmente potássio, fósforo e cálcio), que são ajustadas de acordo. Pode haver perda de vitaminas hidrossolúveis durante a sessão de diálise, e essas vitaminas devem ser determinadas, se possível, e suplementadas. Várias vitaminas lipossolúveis exigem uma consideração específica (risco de acúmulo da vitamina A, necessidade de suplementação a longo prazo com vitamina D, administração semanal de vitamina K).

Nos pacientes tratados com hemodiálise, além da NPT, os nutrientes podem ser fornecidos por nutrição parenteral intradialítica (NPID). As indicações para esse tratamento incluem, além da ingestão inadequada de nutrientes e de um peso corporal < 90% do normal, perda progressiva de peso e níveis séricos de albumina < 3,4 g/dL. Como a NPID é administrada durante a sessão de hemodiálise, os nutrientes só podem ser fornecidos durante 3–4 h, três vezes por semana. Podem-se infundir 50 g de aminoácidos e 1.000 kcal (50–60% de glicose) ou mais durante uma única sessão; em geral, são bem tolerados, contanto que seja possível evitar a sobrecarga hídrica, a hiperglicemia e a hiperlipidemia através de ultrafiltração apropriada e monitoração metabólica. Essa quantidade de nitrogênio e de energia claramente não supre as demandas nutricionais totais e só deve ser administrada como suplemento da nutrição oral e/ou enteral. Evidentemente, as demandas nutricionais totais não são supridas por essa quantidade de nitrogênio e de energia, que só devem ser utilizados como suplemento da nutrição oral e/ou enteral. Os progressos no estado nutricional, a imunocompetência e a sobrevida foram descritos em estudos controlados e não controlados, bem como em revisões retrospectivas. Todavia, a longo prazo, não existem estudos bem controlados.

Nos pacientes submetidos a DPAC, a alimentação pode ser sustentada por nutrição intraperitoneal. A infusão intraperitoneal de aminoácidos foi testada no início da década de 1980, porém os resultados foram decepcionantes. Hoje em dia, dispõe-se de

novas soluções (fórmula de aminoácidos a 1,1%, 40 mmol/L lactato), e foram relatados bons resultados com uma melhora do balanço nitrogenado e dos níveis plasmáticos de proteínas. O tratamento com soluções de aminoácidos por via intraperitoneal parece constituir um tratamento nutricional muito promissor. No futuro, são necessários novos estudos para identificar mais apropriadamente os pacientes que podem beneficiar-se da maioria dessas intervenções.

13.7 Transplante

O transplante renal restabelece em grande parte ou parcialmente a função renal, e as restrições dietéticas impostas a pacientes durante o período de diálise não são mais necessárias. Entretanto, os pacientes urêmicos imediatamente antes e depois da cirurgia precisam ser cuidadosamente acompanhados do ponto de vista nutricional. As indicações para o manejo nutricional desses pacientes são fornecidas no Quadro 13.4.

Manejo nutricional no período pré-transplante

No período pré-transplante, é muito importante proceder a uma triagem do paciente, a fim de identificar os fatores de risco passíveis de reduzir a sobrevida ou a probabilidade de um transplante bem-sucedido. Em particular, os pacientes diabéticos, obesos e idosos devem ser adequadamente avaliados e monitorados. A desnutrição grave deve ser corrigida, se necessário, através de suporte nutricional. Deve-se dispensar particular atenção ao tratamento da hipertensão e da dislipidemia. Nos pacientes diabéticos, o controle da glicemia deve ser ótimo, e os pacientes devem ser motivados a abandonar o fumo de cigarros. Pode-se incentivar o controle do aporte de energia nos pacientes obesos.

O metabolismo ósseo, que pode rapidamente ser comprometido pela terapia com esteróides no período pós-transplante, deve ser avaliado por densidade do mineral ósseo (DXA) e determinação dos níveis de calcemia, fósforo e PTH. Deve-se prescrever um programa de exercício físico regular para melhorar o metabolismo da glicose e dos lipídios, a pressão arterial e a densidade óssea.

Quadro 13.4 Diretrizes para tratamento dietético de pacientes submetidos a transplante renal

	ESPEN (Toigo *et al.*, 2000)	ASPEN (2002)
Pré-transplante		
Aporte de energia e proteínas	Para corrigir a desnutrição	
Período pós-transplante inicial		
Energia, kcal/kg/dia	30–35	35[a]
Proteína, g/kg/dia	1,3–1,5	1,5–2[b]
Período pós-transplante tardio		
Energia, kcal/kg por dia	Para manter o peso corporal ideal	
Proteína, g/kg por dia	1,0	

[a]As demandas podem aumentar transitoriamente em conseqüência de sepse ou rejeição aguda.
[b]A demanda de proteína pode diminuir para 1 g/kg/dia, quando a dose de corticosteróides é reduzida para o nível de manutenção.

Manejo nutricional no período pós-transplante inicial

Trata-se da fase mais delicada para o prognóstico tanto do paciente quanto do rim transplantado. Embora a cirurgia habitualmente produza um leve grau de traumatismo, pode-se verificar o desenvolvimento de um estado de DPE grave em conseqüência da existência de um estado nutricional previamente comprometido e/ou terapia com esteróides. Por esse motivo, é preciso monitorar cuidadosamente o estado nutricional do paciente transplantado. Em geral, não é necessário iniciar a nutrição artificial, visto que a função intestinal retorna rapidamente, e o paciente pode alimentar-se espontaneamente por via oral. O desenvolvimento da síndrome de Cushing pode ser retardado com uma dieta hiperprotéica. Apesar da rápida restauração da função renal, a correção da desnutrição preexistente é muito lenta. Em de três meses após o transplante, o músculo ainda demonstra as alterações típicas da uremia, e, depois de um ano, ainda são observadas as alterações eletrolíticas e do metabolismo das proteínas típicas da uremia crônica. Somente depois de alguns anos é que o metabolismo do músculo parece se normalizar.

O aporte energético, nesse estágio, deve situar-se na faixa de 30–35 kcal/kg por dia e deve ser ajustado para o paciente com desnutrição ou obesidade. A ingestão de proteínas deve ser moderadamente alta, devido ao hipercatabolismo observado após a cirurgia, e, portanto, são geralmente necessários 1,3–1,5 g de proteína/kg de peso corporal ideal por dia ou mais nos pacientes altamente catabólicos.

O desenvolvimento freqüente do diabetes melito após transplante renal deve-se, principalmente, ao uso da corticoterapia, podendo ser necessárias medidas dietéticas apropriadas (ver Cap. 12). Com freqüência, o diabetes ou o comprometimento da tolerância à glicose desaparecem em um ano após o transplante renal.

Devido aos freqüentes níveis plasmáticos baixos de fósforo, é conveniente ter uma ingestão dietética normal ou alta de fosfato na fase pós-transplante imediata. Além disso, deve-se dar atenção aos baixos níveis de magnésio induzidos por algumas medicações, como as ciclosporinas.

Manejo nutricional no período pós-transplante tardio

Durante esse período, a função renal estabiliza-se, e ocorre normalização do metabolismo das proteínas. Entretanto, o paciente pode permanecer hipercatabólico, sobretudo se o tratamento com corticosteróides prosseguir. Nesse estágio, recomenda-se habitualmente um aporte de proteína dentro dos limites normais (1 g/kg por dia). O aporte de energia deve ser adaptado para a idade e o nível de atividade física do paciente, a fim de manter um peso corporal ideal.

O problema metabólico mais freqüente nessa fase consiste na hiperlipidemia, caracterizada principalmente por um aumento do colesterol das LDL. Isso depende de múltiplas causas, como insuficiência renal, proteinúria, peso acima do normal, tipo de dieta, falta de atividade física e uso de terapia imunossupressora. As recomendações dietéticas do National Cholesterol Education Program e o aumento da atividade física podem constituir uma abordagem adequada.

Além da modificação da gordura dietética e da redução do peso corporal, a ingestão de óleo de peixe rico em *n*-3 é efetiva na redução das concentrações elevadas de lipídios em pacientes transplantados, assim como a simvastatina.

13.8 Perspectivas futuras

Há necessidade de aprimorar ainda mais os instrumentos de triagem e avaliação do estado nutricional para a identificação precoce da DPE e a previsão do desfecho. As metas da TNC devem ser orientadas para retardar o progresso da doença renal, melhorar a DPE e reduzir a morbidade e a mortalidade da doença cardiovascular e da insuficiência renal. As novas abordagens terapêuticas precisam ser testadas, porém oferecem novas possibilidades no processo de assistência de pacientes renais. Os aspectos que necessitam de maior investigação incluem o papel dos lipídios (quantidade e qualidade) sobre a progressão da insuficiência renal e os possíveis efeitos das manipulações dietéticas dos ácidos graxos sobre a inflamação e as resposta imunológicas. A relação entre a hiper-homocisteinemia e a ingestão de folato e das vitaminas B_{12} e B_6 no controle da doença cardiovascular também necessita de mais estudos clinicamente controlados. Os estudos dos efeitos dos agentes anabólicos ou antiinflamatórios sobre o estado nutricional já forneceram resultados promissores.

Agentes anabólicos

Foram testados diversos agentes anabólicos para tratar pacientes com catabolismo, apesar da TNC aparentemente adequada. O hormônio de crescimento recombinante (rhGH) constitui uma terapia bem estabelecida para crianças cronicamente urêmicas com atraso do crescimento, e os efeitos colaterais de sua administração são limitados. O rhGH também foi sugerido para melhorar o metabolismo protéico em pacientes desnutridos: foi descrita a ocorrência de transporte mais rápido dos aminoácidos, estimulação da síntese de proteína e inibição da oxidação dos aminoácidos. Todavia, os possíveis efeitos positivos do rhGH em pacientes adultos com uremia, tratados com hemodiálise ou diálise peritoneal, ainda não foram definitivamente demonstrados e encontram-se em fase de investigação.

Nos pacientes submetidos à hemodiálise, a administração de rhGH foi associada a um balanço nitrogenado mais favorável. De forma semelhante, nos pacientes com DPAC, a administração de rhGH produziu uma resposta anabólica sustentada, conforme sugerido pela diminuição do nível sangüíneo de uréia e do aparecimento do nitrogênio uréico, bem como pelo aumento das concentrações plasmáticas de arginina, histidina, lisina, treonina, triptofano e valina. Na hemodiálise, a administração do rhGH produziu um aumento na síntese de proteína muscular, sem afetar o catabolismo do músculo. Entretanto, em pacientes não-urêmicos e agudamente enfermos tratados com rhGH, foi descrito um aumento da taxa de mortalidade. Esse aumento foi possivelmente causado por uma diminuição mediada pelo hormônio do crescimento na disponibilidade de glutamina para a síntese protéica nos tecidos com rápida renovação celular. Por essas razões, não se recomenda atualmente a suplementação de GH para pacientes com uremia e agudamente enfermos.

Os resultados observados em pacientes submetidos à hemodiálise em termos dos efeitos sobre o metabolismo do colágeno ósseo e o conteúdo de mineral após tratamento prolongado com rhGH não são unívocos. Ocorre resistência à administração de GH e IGF-1 em pacientes urêmicos com acidose não corrigida. A expressão alterada dos genes do receptor hepático de GH e do IGF-1, bem como a síntese aumentada de proteínas de ligação do IGF, pode estar relacionada à resistência ao GH e ao IGF-1 na uremia crônica. Em pacientes submetidos a DPAC, houve melhora do metabolismo das proteínas com a administração de grandes doses de rhIGF-1.

Recentemente, foi descrito um efeito positivo do decanoato de nandrolona sobre a massa sem gordura e o estado funcional de homens adultos submetidos à hemodiálise. A administração de baixas doses de acetato de megestrol a pacientes cronicamente urêmicos induziu um aumento do peso seco e da concentração plasmática de albumina, provavelmente relacionado a um aumento do aporte de nutrientes; todavia, foi recomendada uma estreita monitoração dos efeitos colaterais potencialmente graves.

Agentes antiinflamatórios e antioxidantes

Em pacientes com inflamação associada a níveis elevados de proteína C reativa e baixas concentrações séricas de albumina, a intervenção nutricional é menos eficiente. Nesses casos, o tratamento da inflamação pode levar a uma melhora do estado nutricional e prevenir as complicações. Naturalmente, são necessários antibióticos na presença de infecção. Outras formas de controlar a inflamação incluem ingestão aumentada de antioxidantes, como a vitamina E. Observou-se que as membranas de hemodiálise revestidas de vitamina E melhoram a função endotelial e influenciam a apoptose das células mononucleares e a ativação dos neutrófilos e oxidação das LDL. A hemolipodiálise é uma técnica especial de administração de vitamina E e vitamina C no dialisado. A vitamina E é adicionada em lipossomas, que são partículas grandes o suficiente para não atravessar as membranas de diálise. O tratamento com estatinas, além de reduzir os níveis de CRP, tem efeitos positivos sobre o estado nutricional de pacientes submetidos à hemodiálise.

Referências e leituras sugeridas

ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(1 Suppl): 74–76SA.

Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: Integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 404–409.

Bosutti A, Barazzoni R, Savoldi S *et al.* Interleukin-10 genotype and gene expression affect the severity of inflammatory state in haemodialysis patients. *Clin Nutr* 2003; 22(Suppl 1): S39.

Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD *et al.* Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475–486.

Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004; 20: 146–155.

Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, Carraro M, Tamaro G. The assessment of nutritional status in chronically uremic patients. *Contrib Nephrol* 1989a; 72: 73–103.

Guarnieri GF, Toigo G, Situlin R *et al.* Nutritional state in patients on long-term low-protein diet or with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989b; 36: S195–S200.

Guarnieri G, Toigo G, Fiotti N *et al.* Mechanisms of malnutrition in uremia. *Kidney Int* 1997; 52(S62): 41–44.

Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 1): S63–67.

Guarnieri G, Antonione R, Biolo G. Mechanisms of malnutrition in uremia. *J Ren Nutr* 2003; 13: 153–157.

Heimburger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1213–1225.

Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864–881.

Kopple JD. Massry SG. *Kopple and Massry's Nutritional Management of Renal Disease*, pp. 379–414. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

Kumar P, Clark M, editors. *Clinical Medicine.* Renal Disease, pp519–95. Edinburgh: Saunders, 1998.

Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Short term effects of protein intake, blood pressure, and antihypertensive therapy on glomerular filtration rate in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2097–2109.

Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ *et al.* Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2004 ;32: 2524–2536.

National Kidney Foundation K/DOQI, Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl. 2): S1–S140

National Kidney Foundation K/DOQI, Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S17–S31.

Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A *et al.* Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773–782.

Toigo G, Aparicio M, Attman P *et al.* Consensus Report: Part 1. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency. *Clin Nutr* 2000; 19: 197–207.

Toigo G, Aparicio M, Attman P *et al.* Consensus Report: Part 2. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency. *Clin Nutr* 2000; 19: 281–291.

Young GA, Kopple JD, Lindholm B *et al.* Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462–471.

14

Suporte Nutricional e Metabólico nas Neoplasias Malignas Hematológicas e Transplante de Células-tronco Hematopoéticas

Maurizio Muscaritoli, Gabriella Grieco, Zaira Aversa e Filippo Rossi Fanelli

Mensagens importantes

- Os pacientes com neoplasias malignas hematológicas correm maior risco de desnutrição e, por isso, é importante que todos sejam submetidos a avaliação nutricional e recebam aconselhamento nutricional por ocasião do diagnóstico e durante o tratamento.
- Para evitar o impacto negativo da radioterapia e quimioterapia em alta dose sobre o estado nutricional, a nutrição artificial freqüentemente está indicada para as neoplasias malignas hematológicas.
- A mucosite do trato gastrointestinal é a principal indicação para nutrição artificial nas neoplasias malignas hematológicas.
- O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode afetar negativamente a ingestão de alimentos e a absorção de nutrientes e aumentar as demandas de nutrientes e energia. A intervenção nutricional e metabólica deve ser considerada como parte do tratamento de suporte dos pacientes submetidos a TCTH.
- A nutrição parenteral (NP) ainda é o principal instrumento para suporte nutricional de pacientes submetidos a TCTH. Deve-se instituir a nutrição enteral tão logo haja resolução do comprometimento gastrointestinal.

14.1 Introdução

O impacto das neoplasias malignas hematológicas sobre o estado nutricional é extremamente variável e depende essencialmente do comprometimento na absorção de nutrientes, das perdas de nutrientes e da alteração do metabolismo energético e das proteínas relacionados com a doença e seu tratamento. Entretanto, até recentemente, pouca atenção era dispensada às implicações nutricionais das neoplasias malignas hematológicas. Ao contrário dos tumores sólidos, que possuem um impacto dramático sobre a homeostasia metabólica e o estado nutricional do indivíduo, as neoplasias hematológicas estão, pelo menos no início, raramente associadas a deterioração significativa do estado nutricional. O advento dos esquemas antineoplásicos agressivos, envolvendo o uso de poliquimioterapia em alta dose, seguida ou não de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), a fim de obter uma elevada taxa de remissão da doença e uma sobrevida sem doença mais prolongada, revelou um novo panorama, no qual ocorre comprometimento nutricional e metabólico não como resultado da doença subjacente, mas em conseqüência dos efeitos colaterais deletérios dos tratamentos antineoplásicos. Por conseguinte, os pacientes que a princípio estão bem nutridos (que é o caso da maioria dos pacientes com neoplasias hematológicas), podem agudamente correr risco de desnutrição ou manifestar desnutrição franca, exigindo uma intervenção nutricional (Quadro 14.1).

A novidade desse problema clínico reflete-se na falta de diretrizes precisas para uma abordagem nutricional apropriada de pacientes com doenças hematológicas. Este capítulo trata principalmente das seqüelas nutricionais dos esquemas terapêuticos utilizados nas doenças hematológicas, incluindo o TCTH.

© 2005 Maurizio Muscaritoli, Gabriella Grieco, Zaira Aversa and Filippo Rossi Fanelli. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

Quadro 14.1 Riscos nutricionais relacionados com a doença e seu tratamento nas neoplasias malignas hematológicas

Doenças	Riscos nutricionais relacionados com a doença	Riscos relacionados com o tratamento
Síndromes mielodisplásicas		✓
Leucemia mielóide aguda		✓
Leucemia mielóide crônica	✓	✓
Leucemia linfocítica aguda		✓
Leucemia linfocítica crônica		✓
Linfoma de Hodgkin	✓	✓
Linfoma não-Hodgkin	✓[a]	✓

[a] A perda de peso é mais freqüente nos linfomas de alto grau.

14.2 Neoplasias malignas hematológicas

As neoplasias malignas hematológicas compreendem um grupo heterogêneo de doenças, incluindo leucemias e outros transtornos mieloproliferativos e linfomas.

Transtornos mieloproliferativos

Os transtornos mieloproliferativos são causados por anormalidades clonais adquiridas das células-tronco hematopoéticas. Produzem síndromes características, com manifestações clínicas bem definidas, incluindo policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose, síndromes mielodisplásicas e leucemias. Embora tenha havido progressos no manejo dessas afecções, a maioria dos pacientes não responde ou recidiva após uma resposta inicial à terapia.

A intervenção nutricional está mais freqüentemente indicada para pacientes com síndromes mielodisplásicas e leucemias.

Síndrome mielodisplásica (SMD)

Do ponto de vista clínico, a SMD caracteriza-se por medula óssea hiperproliferativa, refletindo a hematopoese não efetiva. A SMD é acompanhada por uma ou mais citopenias no sangue periférico. Ocorre insuficiência medular, levando à morte por sangramento e infecção na maioria dos casos, enquanto ocorre transformação para leucemia aguda em até 40% dos pacientes. Além das transfusões e da terapia hormonal (androgênios, danazol), são utilizados agentes quimioterápicos, incluindo fludarabina e citosina arabinosídeo, isoladamente ou em associação, em vários esquemas que incluem desde esquemas em baixas doses atenuados até estratégias mais convencionais com agentes mielotóxicos antileucêmicos. O uso da quimioterapia em alta dose seguida por infusão de medula óssea ou de células-tronco do sangue periférico (CTSP) tem sido utilizado de modo limitado.

Leucemia mielóide aguda

A leucemia mielóide aguda (LMA) constitui a variante mais comum de leucemia aguda que ocorre em adultos, sendo responsável por cerca de 80–85% dos casos de leucemia aguda diagnosticada em indivíduos com mais de 20 anos de idade. Na atualidade, mais de 80% dos adultos jovens e 60% de todos os pacientes podem obter uma remissão completa. A classificação morfológica franco-americano-britânica (FAB, *French-American-British*) designa a LMA de acordo com os elementos normais da medula óssea com os quais mais se assemelha (leucemias M0–M7 e híbridas).

A maioria dos pacientes com LMA apresenta anemia, trombocitopenia e leucocitose (contagem mediana de leucócitos de 10.000–20.000/μl). Em geral, os pacientes com LMA apresentam inicialmente sintomas relacionados com as complicações da pancitopenia, incluindo fraqueza, fatigabilidade fácil, infecções de gravidade variável e achados hemorrágicos, como sangramento gengival, equimoses, epistaxe ou menorragia. É comum a observação de combinações desses sintomas. Embora se tenha descrito um aumento do gasto energético em repouso em pacientes pediátricos e adultos com LMA, o estado nutricional é habitualmente satisfatório por ocasião do diagnóstico. A renovação das proteínas também está aumentada.

Foram descritas alterações na concentração plasmática de aminoácidos livres na LMA, que apenas se assemelham parcialmente àquelas observadas nos tumores sólidos. Em um estudo realizado em 40 pacientes com LMA, foi relatado um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de ácido glutâmico, ornitina, triptofano livre e glicina, enquanto houve redução significativa dos níveis de serina, metionina e taurina em comparação com indivíduos de controle. Quando os pacientes foram estratificados de acordo com a sua resposta à quimioterapia e ao seu estado nos 18 meses após a quimioterapia, constatou-se uma tendência de os níveis de taurina e seu precursor serina e de metionina estarem mais baixos nos pacientes que não responderam ou que sofreram recidiva após quimioterapia em alta dose. Por conseguinte, parece que a deficiência de taurina pode ter alguma relevância no desfecho clínico da LMA, visto que já se demonstrou que a taurina é o aminoácido livre intracelular mais abundante na LMA, verificando-se uma queda de suas concentrações plasmáticas após quimioterapia, enquanto a sua concentração intracelular correlaciona-se com a quimiossensibilidade de uma linhagem de células leucêmicas.

A terapia da LMA tem sido tradicionalmente dividida em estágios: indução, terapia pós-remissão de intensidade e duração variáveis e terapia pós-recidiva.

- A terapia de indução tem por objetivo produzir uma rápida eliminação das células leucêmicas do sangue periférico, com aplasia subseqüente da medula óssea; é obtida por terapia combinada, incluindo daunorrubicina e ara-C, e provoca lesão grave da mucosa.
- A terapia pós-remissão baseia-se na quimioterapia com citarabina e daunorrubicina em alta dose; recomenda-se o TCTH tanto alogênico quanto autólogo para pacientes selecionados na primeira remissão.
- A recidiva e a LMA refratária são habitualmente tratadas com monoquimioterapia ou poliquimioterapia. A quimioterapia pode induzir uma redução transitória do gasto energético. Entretanto, a febre, a imunossupressão e as conseqüentes infecções oportunistas podem novamente aumentar a taxa metabólica e a perda de proteínas, sobretudo no período neutropênico.

Leucemia mielóide crônica

A leucemia mielóide crônica (LMC) é um transtorno mieloproliferativo clonal de uma célula-tronco pluripotente, com uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo Philadelphia (Ph), que acomete as células mielóides, eritróides, megacariocíticas, linfóides B e, algumas vezes, linfóides T, mas não os fibroblastos da medula óssea. A primeira fase da doença, a fase crônica, termina numa segunda fase mais aguda ou de evolução abrupta, denominada fase blástica. Em geral, os sinais e sintomas surgem de modo insidioso e consistem em fadiga, anemia, esplenomegalia progressiva e leucocitose. Na fase crônica, a contagem de leucócitos aproxima-se de 2.000.000/μl. As células mielóides no sangue periférico exibem todos os estágios de diferenciação, porém com predomínio dos mielócitos. As opções terapêuticas incluem o interferon gama recombinante (rIFNγ) associado à quimioterapia.

Leucemia linfocítica aguda (LLA)

A leucemia linfocítica aguda (LLA) representa 80% das leucemias agudas na infância. A incidência máxima é observada entre 3 e 7 anos de idade. A LLA também ocorre em adultos, sendo responsável por cerca de 20% das leucemias agudas do adulto. Os adultos com LLA são tratados com poliquimioterapia, incluindo daunorrubicina, vincristina, prednisona e a esparaginase. Esse tratamento produz remissão completa em 80–90% dos pacientes. Após remissão completa, efetua-se uma profilaxia do SNC. Uma opção terapêutica alternativa consiste em quimioterapia de alta dose juntamente com transplante de medula óssea.

A consolidação pós-remissão é obtida com doses mielossupressoras variáveis de citarabina e outros agentes quimioterápicos em combinações variadas, enquanto ainda não foi planejada nenhuma abordagem padrão para a recidiva ou a LLA refratária.

O TCTH alogênico (transferência de medula óssea de um doador para outra pessoa) pode curar uma fração considerável de pacientes com LLA que sofreram recidiva ou que estão em segunda remissão ou remissão subseqüente. O TCTH autólogo (utilização da própria medula óssea do paciente) também pode ter algum benefício em crianças que sofreram recidiva. Embora o TCTH possa ser recomendado para pacientes que sofreram recidiva, os benefícios do transplante para pacientes em primeira remissão são controvertidos.

Leucemia linfocítica crônica (LLC)

A leucemia linfocítica crônica (LLC) caracteriza-se pelo acúmulo progressivo de linfócitos B monoclonais. Durante a fase assintomática inicial, os pacientes são capazes de manter o seu estilo de vida habitual; entretanto, na fase terminal da doença, o estado de desempenho deteriora, com repetida necessidade de hospitalização. As causas mais freqüentes de morte são infecções sistêmicas graves (sobretudo pneumonia e septicemia), sangramento e desnutrição com caquexia.

A maioria dos casos de LLC no estágio inicial não necessita de nenhuma terapia específica. O tratamento padrão com clorambucil é bem tolerado e habitualmente efetivo e não provoca nenhum problema nutricional.

Transtornos linfoproliferativos

Os linfomas malignos são transformações neoplásicas de células que residem predominantemente nos tecidos linfóides. Embora o linfoma de Hodgkin e os linfomas não-Hodgkin (LNH) estejam entre as neoplasias malignas mais sensíveis à radioterapia e terapia citotóxica, sua taxa de resposta é muito diferente (quase 75% para os linfomas de Hodgkin e 35% para os LNH).

Linfoma de Hodgkin

A doença de Hodgkin engloba um grupo de transtornos linfoproliferativos, caracterizados pelo achado das células de Reed-Sternberg, com graus variáveis de células inflamatórias e reativas normais e fibrose no interior dos linfonodos acometidos.

A doença exibe uma distribuição etária bimodal, com um pico aos 20 anos de idade e o segundo pico, depois dos 50 anos. Os sintomas iniciais consistem em febre, perda de peso, sudorese noturna, prurido generalizado e aparecimento de massa indolor, geralmente no pescoço. Os pacientes com doença de Hodgkin no estágio I-II com fatores prognósticos favoráveis são candidatos à radioterapia isoladamente ou a radioterapia modificada e quimioterapia. Os pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis devem receber quimioterapia (doxorrubicina [Adriamycin], bleomicina, vincristina e daunorrubicina; ABVD) e radioterapia como tratamento inicial. O esquema ABVD também é o tratamento de escolha para a doença avançada. Para os pacientes que não conseguem obter uma remissão com a quimioterapia primária, a melhor opção terapêutica é o transplante de medula óssea autólogo. O transplante de medula óssea alogênica foi efetuado em pacientes com recidiva da doença de Hodgkin, porém com resultados decepcionantes.

Linfoma não-Hodgkin

Os linfomas não-Hodgkin são um grupo heterogêneo de neoplasia dos linfócitos. A patogenia desses transtornos foi amplamente esclarecida com o auxílio da biologia molecular. Embora a classificação do linfoma seja uma área controvertida em evolução contínua, os esquemas de classificação dos linfomas baseiam-se principalmente na arquitetura dos linfonodos, na classificação citológica das células neoplásicas e no imunofenótipo das células linfóides.

Ao contrário dos pacientes com doença de Hodgkin, que apresentam perda de peso, febre ou sudorese noturna, os pacientes com LNH geralmente não possuem queixas sistêmicas, porém apresentam principalmente linfadenopatia periférica indolor.

O esquema terapêutico apropriado depende estritamente da histologia e da extensão da doença. A idade do paciente e as doenças co-mórbidas também influenciam o tratamento de escolha. Os pacientes com LNH de estágio inicial são habitualmente submetidos à irradiação do campo envolvido, irradiação de campo extenso, enquanto um número limitado é submetido a irradiação linfóide total, enquanto aqueles com LNH de estágio avançado recebem monoquimioterapia e poliquimioterapia (PQT) sistêmica, embora a irradiação corporal total (ICT) fracionada também produza uma taxa de remissão complexa de até 85% em alguns casos de doença nos estágios III/IV. A terapia em alta dose e o TCTH autólogo são utilizados para pacientes que evoluem para uma histologia mais agressiva.

O LNH agressivo de estágio inicial é tratado com radioterapia do campo envolvido, seguida de quimioterapia adjuvante, enquanto a poliquimioterapia agressiva de primeira e segunda geração mostra-se altamente efetiva no LNH agressivo de estágio avançado.

O tratamento dos linfomas de alto grau (como os linfomas linfoblástico, de Burkitt e semelhante ao linfoma de Burkitt) envolve o uso de esquemas de poliquimioterapia em alta dose. A recidiva da doença é tratada com doses supraletais de quimioterapia, freqüentemente em associação com radioterapia e transplante de células-tronco singênicas, alogênicas ou autólogas para superar a mielossupressão.

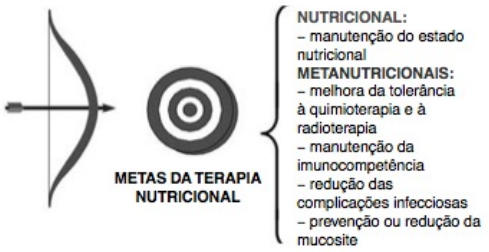


Fig. 14.1 Princípios básicos de terapia nutricional.

14.3 Princípios básicos de intervenção nutricional nas neoplasias malignas hematológicas

Como já foi mencionado, os pacientes com neoplasias malignas hematológicas correm alto risco de desenvolver desnutrição, apesar de seu estado nutricional inicial satisfatório. Com efeito, o comprometimento nutricional nesse grupo heterogêneo de afecções clínicas é essencialmente uma conseqüência da intervenção terapêutica, isto é, da radioterapia, quimioterapia e TCTH. Os princípios básicos de suporte nutricional e metabólico nas neoplasias malignas hematológicos estão ilustrados na Fig. 14.1.

Mucosite do trato gastrintestinal

Essa afecção é uma das principais indicações para nutrição artificial em pacientes submetidos a quimioterapia para neoplasias malignas hematológicas. As células de proliferação rápida da mucosa orofaríngea e GI mostram-se particularmente vulneráveis aos efeitos citotóxicos da quimioterapia e radioterapia (Fig. 14.2). A PQT agressiva favorece a ocorrência de grave comprometimento intestinal intensificado pela mielossupressão concomitante, sobretudo quando se utiliza o metotrexato. Em 7–10 dias após o uso de esquemas de indução de remissão, os pacientes quase sempre desenvolvem mucosite oroesofágica e comprometimento GI. Essas duas afecções podem acarretar uma redução da ingestão oral, náusea, vômitos, diarréia, absorção diminuída dos nutrientes e perda de nutrientes do intestino (especialmente aminoácidos) em conseqüência do transporte transmembrana alterado dos nutrientes.

Embora tanto a gravidade quanto a duração do comprometimento GI possam diferir acentuadamente entre indivíduos, observa-se uma redução significativa na ingestão e absorção dos alimentos nas primeiras 2–3 semanas após o início da quimioterapia ou radioterapia. A diarréia é comum após ICT ou irradiação intestinal, ou após quimioterapia com cisplatina, carboplatina e outros agentes quimioterápicos. É preciso manter uma hidratação adequada, e pode-se indicar o uso de antieméticos que não provoquem diarréia como efeito colateral. A diarréia leve é controlada com opióides, como loperamida e difenoxilato de atropina e com redução do conteúdo de fibra dos alimentos.

Se o indivíduo estiver imunossuprimido, deve-se pensar também em uma patogenia infecciosa. A enterocolite neutropênica é uma complicação grave dos esquemas quimioterápicos das leucemias agudas e linfomas (Fig. 14.2). Essa doença inflamatória aguda pode acometer a parte terminal do íleo, ceco e cólon. Embora ainda não se conheça a etiologia precisa dessa afecção fatal rara, foi sugerido um papel para a neutropenia, as infecções e as alterações da superfície da mucosa intestinal induzidas por fármacos. A ileotiflite é uma complicação potencialmente fatal da enterocolite neutropênica que ocorre freqüentemente em pacientes com neutropenia submetidos a quimioterapia contendo idarrubicina em alta dose. O quadro clínico caracteriza-se por febre, diarréia, dor abdominal e íleo paralítico.

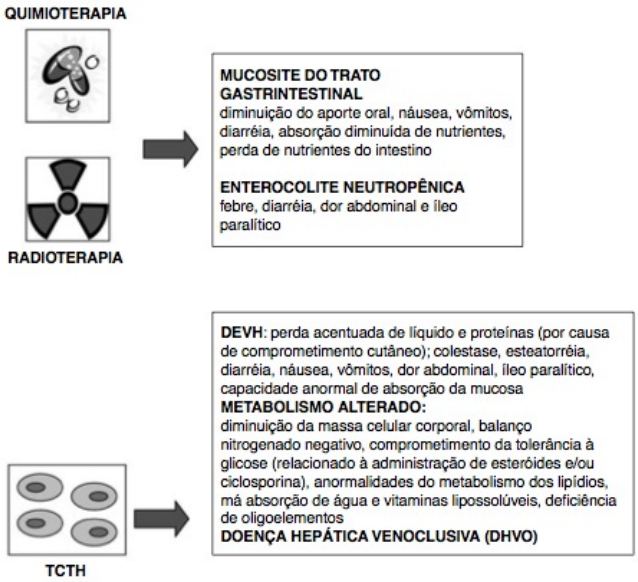


Fig. 14.2 Problemas nutricionais relacionados ao tratamento.

O diagnóstico de ileotiflite pode ser tardio, visto que as manifestações clínicas iniciais (febre, diarréia e/ou dor abdominal) não são específicas e podem sugerir outras doenças abdominais, como mucosite induzida por quimioterapia, colite relacionada ao uso de antibióticos, colite por citomegalovírus, gastroenterite por *Salmonella* spp. ou criptosporidiose. A TC ou a ultra-sonografia do abdome fornecem achados típicos, como alças intestinais dilatadas e espessamento da parede intestinal > 8 mm, refletindo a patologia da doença, que consiste em inflamação transmural, ulceração da mucosa, edema da parede, necrose, telangiectasia e formação de hematomas intramurais.

Embora a maioria dos pacientes com ileotiflite seja submetida a observação cirúrgica, a cirurgia do abdome não é terapêutica nessa síndrome, que costuma ser tratada com repouso intestinal obtido com nutrição parenteral total e antibioticoterapia.

Transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico que consiste na administração de quimioterapia em alta dose e radioterapia, seguidas de infusão intravenosa de células-tronco hematopoéticas, destinadas a restabelecer a linfoematopoese em pacientes com lesão ou deficiência da medula óssea, reconstituir a função medular após quimioterapia ou radioterapia de ablação da medula óssea e tratar diversos transtornos genéticos e não-malignos.

O TCTH é uma terapia bem estabelecida, administrada no mundo inteiro a milhares de pacientes anualmente (Boxe 14.1). A fonte de células-tronco hematopoéticas pode consistir em medula óssea (por meio de TMO), sangue periférico ou sangue do cordão umbilical. Por esse motivo, o termo transplante de medula óssea está sendo atualmente substituído pelo termo TCTH.

Tipos de TCTH

No momento, dois tipos de TCTH podem ser efetuados: o TCTH alogênico (TCTH-alo) e TCTH autólogo (TCTH-a). Recentemente, foi efetuado o transplante de células-tronco do sangue do cordão umbilical (transplante de sangue do cordão umbilical; TSC) de doadores aparentados e não-aparentados no tratamento de pacientes com transtornos hematológicos.

Transplante de medula óssea alogênica (TMO-alo)

O TMO-alo envolve a transferência de medula óssea de um doador para outra pessoa (receptor). Os melhores resultados são observados após TMO de doadores irmãos genotipicamente HLA-compatíveis, embora apenas 30% dos pacientes tenham esse tipo de doador. O TMO de doador não-aparentado fenotipicamente idêntico para HLA ou do sangue do cordão umbilical são alternativas para pacientes que não têm doador na família.

Uma vez identificado o doador, o paciente deve ser submetido a radioterapia e/ou quimioterapia em alta dose para:

- induzir a imunossupressão necessária para evitar a destruição do aloenxerto por células residuais imunologicamente ativas do hospedeiro;
- destruição de células cancerosas residuais e proporcionar o espaço necessário para o crescimento de nova medula óssea.

Os esquemas preparativos (ou de condicionamento) para o TCTH-alo consistem habitualmente em radioterapia combinada com agentes alquilantes, etoposídeo e citarabina. As principais vantagens do enxerto alogênico consistem na ausência de células malignas, potencial de efeito antineoplásico imunológico do enxerto (o efeito enxerto-*versus*-tumor) e a capacidade de tratar doenças tanto malignas quanto não-malignas. As principais desvantagens do TCTH-alo incluem a dificuldade de encontrar um doador HLA-compatível apropriado e a ocorrência de doença enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH).

A DEVH representa uma complicação grave do TCTH-alo e ocorre quando células imunocompetentes no enxerto reconhecem antígenos nas células do receptor. Manifesta-se primariamente por sinais e sintomas envolvendo a pele, o sistema GI e o fígado. A DEVH pode ser dividida em duas entidades clínicas distintas: a DEVH aguda (DEVH-a), que ocorre em 1–3 meses após o TCTH, e a DEVH crônica, que ocorre em mais de 100 dias após o transplante. A profilaxia da DEVH é habitualmente efetuada através de combinação de agentes imunossupressores, como corticosteróides, ciclosporina e metotrexato. Como a incidência da DEVH aumenta com a idade, o TCTH-alo limita-se, em grande parte, a pacientes com menos de 60 anos de idade.

Boxe 14.1 Doenças tratadas com transplante de medula óssea

Neoplasias malignas hematológicas
- Leucemia mielógena aguda
- Leucemia mielógena crônica
- Leucemia linfocítica aguda
- Leucemia linfocítica crônica
- Transtornos mieloproliferativos
- Mieloma múltiplo
- Linfoma não-Hodgkin
- Doença de Hodgkin

Tumores sólidos
- Câncer de mama
- Câncer de testículo
- Câncer de ovário
- Glioma
- Neuroblastoma
- Câncer de pulmão do tipo células pequenas
- Câncer de pulmão de células não-pequenas

Outras condições patológicas
- Anemia aplásica grave
- Beta-talassemia
- Imunodeficiência combinada grave
- Transtornos auto-imunes
- Amiloidose
- Transtornos metabólicos hereditários

Transplante de medula óssea autóloga

O TMO autólogo (TMO-a) envolve o uso da própria medula do paciente para restabelecer a função das células hematopoéticas após a administração de quimioterapia em alta dose. As principais vantagens do transplante autólogo são a fácil disponibilidade de células-tronco e a ausência de DEVH, que se traduzem por menor morbidade, mortalidade e custo. As principais desvantagens do TMO-a incluem o potencial de contaminação do enxerto com células tumorais, com maior risco de recidiva, e ausência de doença de enxerto-*versus*-tumor.

Transplante de células progenitoras do sangue periférico

O transplante de células progenitoras do sangue periférico (TCPSP) consiste na infusão de células-tronco hematopoéticas autólogas ou alogênicas obtidas do sangue periférico. As células são obtidas após a administração de fatores de crescimento hematopoéticos, em associação ou não com quimioterapia. As vantagens potenciais do TCPSP sobre o TMO consistem na colheita de células-tronco sem a necessidade de anestesia geral ou aspirações dolorosas e repetidas da medula óssea, pega mais rápida do enxerto, sobretudo para plaquetas, e menos contaminação tumoral. Por esses motivos, o TCPSP também pode ser efetuado com segurança em pacientes de idade mais avançada. Recentemente, o TCPSP foi proposto como possível tratamento para doenças auto-imunes intratáveis graves, como esclerose múltipla, LES, artrite reumatóide e outras.

Transplante de sangue do cordão

O transplante de sangue do cordão umbilical (TSC) consiste na infusão de células-tronco hematopoéticas obtidas do sangue do cordão umbilical e da placenta imediatamente após o parto. As células do cordão umbilical são fenotipicamente diferentes, mais imaturas do ponto de vista funcional e com potencial proliferativo em comparação com as células progenitoras da medula óssea.

No momento atual, o TSC de doador HLA-compatível, HLA-incompatível ou até mesmo não aparentado é efetuado principalmente em crianças, mas também em adultos, no tratamento da leucemia e de outras doenças hematológicas. A incidência e a gravidade da DEVH parece ser menor após TSC do que após TMO. Os pacientes candidatos ao TSC também recebem esquemas de condicionamento, que consistem em radioterapia-quimioterapia; a profilaxia da DEVH é obtida com ciclosporina e corticosteróides.

Suporte nutricional e metabólico no TCTH

Independentemente do tipo de TCTH efetuado, os esquemas de condicionamento têm repercussões tremendas e deletérias sobre a integridade anatômica e funcional do trato GI (Fig. 14.2). Entretanto, existem diferenças relevantes no impacto do transplante

autólogo ou alogênico sobre o estado nutricional. Com efeito, embora os pacientes recebam quimioterapia em alta dose antes do TMO, a utilização de células-tronco periféricas e o uso de fatores do crescimento reduziram significativamente o tempo de enxerto, a duração da neutropenia profunda (< 7 dias) e, conseqüentemente, a duração da mucosite neutropênica.

Com efeito, nesses pacientes, é bastante freqüente uma ingestão suficiente de alimentos, o que pode reduzir significativamente a necessidade de nutrição parenteral, a não ser que surjam complicações graves.

Por outro lado, os pacientes submetidos a TCTH-alo devem receber esquemas de condicionamento que consistem em quimioterapia em alta dose com irradiação corpora total (ICT), a fim de induzir uma imunodepressão profunda. A ICT é um procedimento extremamente tóxico, que provoca mucosite grave prolongada. Além disso, a ocorrência de DEVH-a com apenas 10–12 dias após o enxerto pode representar um insulto de grandes proporções, acometendo primariamente o intestino, com dor abdominal e diarréia grave, por um período de até 20 dias nos pacientes que não respondem à terapia imunossupressora. Ocorre DEVH crônica em cerca de 50% dos sobreviventes a longo prazo, 3–6 meses após TCTH-alo. Em cerca de 20% dos pacientes com DEVH crônica não há história pregressa de DEVH-a. O uso de esteróides em altas doses na DEVH, bem como dos agentes antivirais administrados para prevenir as complicações infecciosas, contribui ainda mais para o início da desnutrição.

As principais complicações do TCTH e suas implicações nutricionais são descritas adiante, de modo pormenorizado.

Doença de enxerto-versus-hospedeiro (DEVH) aguda-a e crônica

A ocorrência de DEVH-a pode ser considerada como um evento positivo, visto que implica habitualmente um efeito de enxerto-*versus*-leucemia. De fato, os pacientes que desenvolvem DEVH-a apresentam incidência mais baixa de leucemia e linfoma. Entretanto, trata-se de uma complicação importante, que pode ocorrer em 7–10 dias a 3 meses após TCTH-alo em 30–60% dos pacientes. Quando a DEVH-a acomete a pele, podem ocorrer grandes perdas de líquido e proteína. Quando o fígado é acometido, ocorre colestase grave em conseqüência da destruição dos pequenos ductos biliares. As concentrações séricas de bilirrubina estão freqüentemente elevadas, com comprometimento concomitante de outras provas de função hepática. A DEVH intestinal caracteriza-se por diarréia, com ou sem náusea, vômitos e dor abdominal. Em certas ocasiões, ocorre íleo devido à destruição das criptas intestinais. Em conseqüência, pode-se verificar o desenvolvimento de comprometimento gastrintestinal leve a grave, incluindo desde diarréia mucosa secretora profusa, com conseqüente perda grave de nitrogênio, até úlceras da mucosa, com possibilidade de perfuração e necessidade de tratamento cirúrgico de emergência.

A esteatorréia induzida por DEVH hepática, secundária a alterações na síntese de sais biliares e circulação enteroepática, pode agravar ainda mais a diarréia. É interessante observar que a capacidade de absorção da mucosa pode permanecer anormal, mesmo após cicatrização aparente da mucosa intestinal.

A DEVH crônica também tem repercussões deletérias sobre o estado nutricional ou o crescimento normal quando ocorre em pacientes pediátricos. O comprometimento oral (mucosite, síndrome seca), esofágico (estenoses, disfagia), hepático (colestase, hiperbilirrubinemia) e intestinal (mucosite, má absorção) pode comprometer tanto a ingestão de nutrientes quanto a sua absorção intestinal.

Alteração do metabolismo

A TCTH possui notável impacto sobre o receptor, afetando o metabolismo das proteínas, energia, micronutrientes e vitaminas. Nos receptores de TMO-alo, foi descrita a diminuição global da massa celular corporal, sem alteração da gordura corporal ou da massa corporal magra, e esses pacientes exibem aumento do líquido extracelular e diminuição significativa do líquido intracelular. O balanço nitrogenado negativo é uma característica comum de pacientes submetidos a TMO, em conseqüência das perdas intestinais com a diarréia e dos efeitos catabólicos inicialmente exercidos pela doença subjacente sobre o músculo esquelético; a seguir, como resultado dos esquemas de condicionamento e, subseqüentemente, das possíveis complicações do TCTH, como sepse e DEVH. Embora os dados sobre o gasto energético após TCTH ou TMO não sejam conclusivos, admite-se geralmente que os pacientes submetidos a TMO têm maiores demandas de energia.

A administração de esteróides e/ou ciclosporina ou a ocorrência de complicações sépticas podem afetar negativamente o metabolismo dos carboidratos e levar ao comprometimento da tolerância à glicose. O TMO *em si* pode afetar negativamente a função das células beta do pâncreas e induzir intolerância à glicose ou diabetes melito franco.

As anormalidades no metabolismo dos lipídios são incomuns nas fases iniciais após a realização de TMO, e ocorrem freqüentemente níveis séricos elevados de colesterol e triacilglicerol em pacientes mantidos por muito tempo com ciclosporina no tratamento da DEVH crônica.

O estado das vitaminas pode estar alterado em pacientes com TMO, devido a pouca ingestão e má absorção das vitaminas tanto hidrossolúveis quanto lipossolúveis, secundariamente a mucosite intestinal ou DEVH hepática. Foi relatado que o uso de ciclofosfamida e da irradiação aumenta a demanda de vitaminas antioxidantes, como tocoferol e betacaroteno.

A má absorção e o aumento das necessidades para a reconstituição da medula óssea podem induzir deficiência de oligoelementos. Em particular, foi demonstrado que a deficiência de zinco

correlaciona-se com a mortalidade após TMO. A deficiência de oligoelementos pode ser evitada em alguns pacientes que recebem transfusões de plasma e/ou hemoderivados.

Doença venoclusiva (DVO) do fígado

Trata-se de um evento grave e freqüentemente fatal que pode complicar tanto o TCTH-a quanto o TCTH-alo, ocorrendo em cerca de 20% dos casos. Entretanto, a DVO não é exclusiva de pacientes submetidos a TCTH, visto que também pode complicar a ciclofosfamida e o bussulfano em altas doses, sem ICT. A DVO caracteriza-se, do ponto de vista histológico, por estreitamento e oclusão das vênulas hepáticas e lesão dos hepatócitos, devido aos efeitos tóxicos da quimioterapia. As manifestações clínicas da DVO aparecem 2–4 semanas após esquemas de condicionamento com altas doses, mais freqüentemente durante a fase de pancitopenia profunda, antes da recuperação da medula óssea, e consistem em dor abdominal no quadrante superior direito, hepatomegalia, icterícia, elevação da atividade sérica das transaminases, freqüentemente seguidas de oligúria, retenção de sódio e de água, ascite, insuficiência hepática e encefalopatia hepática. A patogenia desse quadro clínico grave ainda não está totalmente elucidada, embora vários fatores possam participar, incluindo obstrução das vênulas hepáticas por lesão e trombose das células endoteliais, desvio de líquido rico em albumina e eletrólitos para o espaço extravascular e conseqüente redução do fluxo sangüíneo renal, com ativação do eixo de renina-angiotensina e retenção de sódio e de líquido.

Avaliação do estado nutricional em pacientes submetidos a TCTH

A avaliação nutricional, bem como a estimativa do risco nutricional, é imperativa em todos os pacientes submetidos a TCTH. A avaliação do estado nutricional não representa um problema antes do TCTH, sobretudo nos pacientes hematológicos, enquanto a determinação da eficácia do suporte nutricional sobre o estado nutricional é mais difícil. Com efeito, os índices imunológicos não têm grande valor, devido à doença subjacente ou aos efeitos da quimioterapia. Os índices bioquímicos não refletem de modo acurado as alterações do estado nutricional dos receptores de TMO. De fato, os pacientes submetidos a TMO desenvolvem freqüentemente complicações agudas (sepse, DEVH etc.), que podem influenciar as concentrações plasmáticas de proteínas. As medidas antropométricas podem ser influenciadas por transtornos hidroeletrolíticos.

O balanço nitrogenado é considerado a determinação mais acurada para avaliação nutricional de pacientes submetidos a TCTH, visto que constitui a expressão direta do desequilíbrio existente entre a degradação e a síntese de proteínas. Todavia, no contexto clínico de pacientes submetidos a TMO, a coleta de urina pode ser difícil, e a ocorrência de vômitos e diarréia pode tornar menos acurado o cálculo das perdas de nitrogênio.

14.4 Suporte nutricional e metabólico após TCTH

O TCTH é realizado, em grande parte, para tratamento de tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas, incluindo leucemia e linfomas. O impacto sobre o estado nutricional varia, dependendo da indicação para o TCTH. Em geral, os pacientes hematológicos estão bem nutridos por ocasião do TMO, enquanto os pacientes com tumores sólidos exibem mais freqüentemente desnutrição. O comprometimento do estado nutricional antes do transplante representa um fator prognóstico negativo para o desfecho após TMO. Independentemente do estado nutricional antes do TMO, sabe-se que os pacientes submetidos à quimioterapia em alta dose correm risco de desenvolver desnutrição. Por conseguinte, o suporte nutricional é freqüentemente fornecido de modo rotineiro após TMO, a fim de prevenir a desnutrição secundária aos efeitos colaterais dos fármacos ou ao aumento das necessidades nutricionais.

As demandas de energia e nutrientes estão aumentadas devido ao catabolismo induzido pela terapia citorredutora, sepse ou, em caso de TCTH-alo, DEVH. Acredita-se também que a reconstituição ótima das células sangüíneas aumenta as necessidades nutricionais.

Nos últimos anos, as indicações para nutrição parenteral diminuíram significativamente a favor da nutrição enteral. Todavia, a quimioterapia em alta dose, seguida ou não de TCTH, representa um importante contexto para administração de nutrição parenteral, principalmente em virtude das seqüelas GI da quimioterapia citorredutora de preparação, irradiação corporal total, infecções ou DEVH. O comprometimento GI induzido por quimioterapia em alta dose impede a ingestão e absorção ótimas de nutrientes. A colocação de sondas nasogástricas é difícil devido à ocorrência de náusea, vômitos e mucosite oroesofágica. Além disso, a maioria dos pacientes submetidos a TCTH tem um cateter venoso central através do qual a nutrição parenteral pode ser administrada (através de uma luz específica). Por fim, a nutrição parenteral permite uma modulação e suprimento mais acurados de líquidos, eletrólitos e macronutrientes, o que tem importância fundamental sobretudo quando surgem complicações do TCTH, como DEVH-a ou DVO.

Os pacientes submetidos a TCTH devem ser avaliados e monitorados, sendo o suporte nutricional prescrito numa base individual. Essa prescrição pode ser modificada durante o período pós-TCTH. Por todas essas razões, os estudos clínicos controlados conduzidos até hoje sobre os efeitos da nutrição enteral em pacientes submetidos a TCTH continuam escassos.

O gasto energético pode diferir entre pacientes submetidos a TCTH-a e a TCTH-alo; entretanto, existe um consenso de que as necessidades de energia nos receptores de TCTH podem atingir 130–150% do gasto energético basal previsto. Por conseguinte, são habitualmente administradas 30–35 kcal/kg de peso corporal/dia. Os lipídios (triglicerídeos de cadeia longa (TCL) ou mistura de triglicerídeos de cadeia longa e de cadeia média (TCL/TCM)) devem fornecer 30–40% da energia não-protéica. Os lipídios

podem ser particularmente úteis para atingir o alvo energético se houver desenvolvimento de hiperglicemia em conseqüência de tratamento com esteróides ou de infecção, ou quando há necessidade de restrição hídrica.

O aumento das necessidades protéicas pode ser satisfeito com o suprimento de 1,4–1,5 g/kg de peso corporal/dia de solução padrão de aminoácidos. Ainda não está bem definido o momento em que a nutrição artificial deve ser iniciada nesses pacientes. A nutrição parenteral é freqüentemente considerada um procedimento de alto custo, de modo que só é administrada "quando se torna necessário", isto é, após desenvolvimento de mucosite grave, que afeta significativamente a ingestão oral de nutrientes. Isso pode ocorrer de modo variável após o transplante, dependendo da doença subjacente, do tipo de TCTH e do esquema de condicionamento. Os estudos conduzidos até hoje tiveram, em sua maioria, como objetivo a avaliação dos efeitos da nutrição parenteral sobre o desfecho de pacientes submetidos a TCTH; muitos pacientes tiveram ingestão oral de alimentos. No estudo bem conhecido de Weisdorf, incluindo pacientes submetidos tanto a TMO-alo quanto a TMO-a, por exemplo, a nutrição parenteral foi iniciada antes da quimioterapia e irradiação e mantida até o dia 28 depois do TMO, quando os pacientes tiveram permissão para ingerir alimentos. Isso dificulta avaliar o efeito da nutrição parenteral.

No Departamento de Hematologia de nossa instituição, a nutrição parenteral é rotineiramente iniciada no dia +1 após TMO-alo e mantida por 15–21 dias, de acordo com a intensidade e duração da mucosite. A ingestão oral não é permitida durante o período de nutrição parenteral, a fim de minimizar o risco de contaminação intestinal a partir do alimento e de diarréia. A nutrição parenteral não é rotineiramente administrada a pacientes submetidos a TMO-a, a não ser que surjam complicações, como mucosite prolongada. Isso é compatível com as evidências de que o meio patológico e o impacto do TMO-a e do TMO-alo sobre o estado nutricional podem ser consideravelmente diferentes.

14.5 Perspectivas futuras

A primeira evidência de que a nutrição parenteral padrão profilática poderia melhorar significativamente o desfecho de pacientes submetidos a TMO foi fornecida por Weisdorf, que mostrou uma melhora da taxa de sobrevida em 3 anos dos pacientes tratados com nutrição parenteral, em comparação com aqueles que não receberam nenhum suporte nutricional.

Desde então, a nutrição artificial passou rapidamente de uma assistência de suporte simples (destinada principalmente a manter o estado nutricional) para uma terapia adjuvante, com base nos benefícios "metanutricionais" potenciais derivados de uma intervenção nutricional especializada. Vários efeitos que não derivam diretamente da manutenção ou da melhora do estado nutricional podem ser, pelo menos teoricamente, obtidos por meio de uma abordagem nutricional especializada ótima para pacientes submetidos a TMO (Fig. 14.3).

O suporte nutricional artificial é fornecido, de fato, após o TMO, durante a delicada fase de enxerto e reconstituição da medula óssea; por conseguinte, é concebível que os substratos metabolicamente ativos administrados durante esse período possam influenciar as respostas biológicas, como tempo e sucesso do próprio enxerto, desenvolvimento e gravidade da mucosite, DEVH, e DVO, afetando potencialmente o desfecho de pacientes submetidos a TMO.

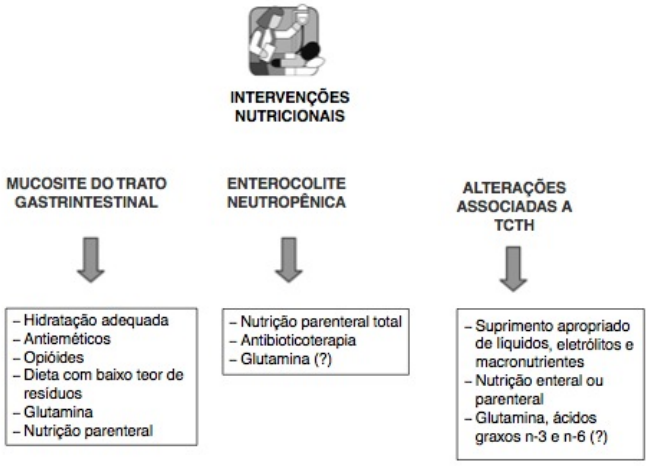


Fig. 14.3 Estratégia para intervenções nutricionais. TCTH, transplante de células-tronco hematopoéticas.

Com efeito, sabe-se que alguns substratos nutricionais podem interferir em certos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos ou proteger de outro modo o trato gastrintestinal das lesões da mucosa induzidas pela radioterapia e quimioterapia.

Nesse aspecto, os substratos lipídicos e a glutamina (GLN) parecem constituir os nutrientes mais promissores para suporte nutricional metabólico ótimo de pacientes submetidos a TCTH.

Foi constatado que a administração exógena de ácidos graxos essenciais interfere na síntese de efetores biológicos da imunidade e da inflamação, como as prostaglandinas e os leucotrienos, através de sua incorporação nas membranas celulares, podendo, assim, desempenhar um papel adicional no desfecho de pacientes com TCTH. A administração de nutrição parenteral à base de lipídios foi associada a uma menor incidência de DEVH-a letal em pacientes submetidos a TMO-alo. Para explicar esses achados, pode-se formular a hipótese de que o aumento da disponibilidade de ácido araquidônico e de seu metabólito, a prostaglandina E2 (PGE2), secundariamente à administração exógena de triacilglicerol *n*-6 de cadeia longa, deve ocasionar uma diminuição na produção de interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) pelos macrófagos, expressão reduzida dos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade, aumento da atividade supressora T e diminuição na produção de IL-2 por linfócitos do sangue periférico.

O papel dos ácidos graxos *n*-3 derivados do óleo de peixe no suporte metabólico de pacientes submetidos a TCTH ainda não foi totalmente investigado. A capacidade desses compostos lipídicos de modular as respostas inflamatórias e imunes pode melhorar o desfecho dos receptores de TMO, pelo menos teoricamente. De fato, constatou-se que a administração de ácidos graxos *n*-3 diminui a vasoconstrição e a agregação plaquetária e tem uma influência profunda sobre a sinalização intercelular durante eventos imunológicos, ao inibir a secreção de citocinas, bem como a ativação e diferenciação dos linfócitos. Por conseguinte, pode-se aventar a hipótese de que a suplementação de ácidos graxos *n*-3 após TCTH pode ser benéfica na profilaxia e no manejo de complicações relacionadas com o TMO, como DEVH e DVO. Não foram efetuados estudos clínicos para verificar essa fascinante hipótese.

O princípio racional da nutrição suplementada com GLN para pacientes submetidos a TMO foi inicialmente baseado no conceito de que a GLN representa um combustível primário para os enterócitos e para o tecido linfóide associado ao intestino, e de que a sua administração por via enteral ou parenteral pode prevenir ou atenuar o comprometimento gastrintestinal induzido pelo tratamento. Foram efetuados vários estudos clínicos para avaliar o efeito da administração de GLN sobre o comprometimento gastrintestinal no TMO; entretanto, não foi demonstrado um efeito preventivo ou curativo claro desse aminoácido sobre a mucosite intestinal. Com base nos resultados divergentes, as diretrizes recentes da American Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN) formalmente desencorajam o uso de doses farmacológicas de GLN em pacientes submetidos a TCTH. Entretanto, é preciso ressaltar que a maioria dos estudos que avaliaram a eficácia da GLN foi realizada em pacientes não-homogêneos submetidos a TMO-alo ou TMO-a para tumores sólidos ou neoplasias malignas hematológicas, tornando bastante difícil a interpretação desses resultados negativos.

São necessários mais estudos, incluindo pacientes homogêneos e avaliação das possíveis diferenças exercidas pela via de administração da GLN.

Com efeito, a administração de glutamina após TMO mostrou exercer efeitos positivos sobre o balanço nitrogenado, a incidência de complicações infecciosas, a sobrevida, a duração da permanência no hospital e a necessidade de nutrição parenteral, embora não em todos os casos. O uso potencial da GLN na prevenção ou no tratamento da DVO merece atenção particular. Com efeito, os dados preliminares sugerem que a infusão de GLN durante o TMO preserva a função hepática. O provável mecanismo dessa ação é a manutenção das concentrações hepáticas de glutationa, que parecem proteger os hepatócitos do estresse oxidante dos esquemas de condicionamento em alta dose. A suplementação com glutamina pode ser benéfica na proteção hepática da DVO, tanto como agente profilático quanto como possível tratamento. Recentemente, foi feita uma revisão do suporte nutricional e metabólico de pacientes submetidos a TCTH.

Leituras sugeridas

ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(1 Suppl): 1–138.

Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS *et al.* Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 61–66.

Eghbali H, Soubeyran P, Tchen N, de Mascarel I, Soubeyran I, Richaud P. Current treatment of Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35: 49–73.

Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract* 1993; 8: 19–27.

Isaacson PG. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000; 109: 258–266.

Miller KB. Myelodysplastic syndromes. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 63–69.

Multani P, White CA, Grillo-Lopez A. Non Hodgkin's lymphoma: review of conventional treatments. *Curr Pharm Biotechnol* 2001; 2: 279–291.

Muscaritoli M, Conversano L, Petti MC *et al.* Plasma amino acid concentrations in patients with acute myelogenous leukemia. *Nutrition* 1999; 15: 195–199.

Muscaritoli M, Greco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183–190.

Passweg J, Gratwohl A, Tyndall A *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 400–405.

Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 1171–1178.

Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Complications and results. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1558–1566.

15

O Pulmão

Annemie MWJ Schols e EFM Wouters

Mensagens importantes

- Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exibem sinais clássicos de subnutrição. A baixa massa corporal, a perda de peso e a diminuição da massa corporal magra têm sido associadas a um comprometimento do estado funcional e aumento do risco de mortalidade.
- O comprometimento do estado nutricional impõe limites significativos à função respiratória na presença de doença, incluindo enfraquecimento dos músculos respiratórios, redução do impulso ventilatório e comprometimento da função imunológica.
- Um baixo índice de massa corporal e a ocorrência recente de perda de peso foram identificados como importantes fatores no desfecho das exacerbações agudas da DPOC, incluindo freqüência de internação e tempo de permanência na ventilação mecânica.
- Na maioria dos indivíduos com DPOC, as conseqüências adversas da perda de peso e, em particular, da consunção muscular são, pelo menos em parte, passíveis de tratamento com suplementação protéico-energética.
- A associação de marcadores inflamatórios induzidos por citocinas em pacientes com DPOC sugere que podem ser necessárias intervenções visando o controle da produção de citocinas para reverter a síndrome de caquexia e melhorar o estado funcional.

15.1 Introdução

A desnutrição pode ser causada por doenças do sistema respiratório; entretanto, a própria desnutrição também pode afetar o sistema respiratório, provocando perda do tecido pulmonar, bem como do tecido muscular respiratório, incluindo o tecido diafragmático. Os músculos respiratórios tornam-se mais fracos e sofrem fadiga mais cedo do que os músculos normais. Nos pacientes com função respiratória limítrofe, essa situação pode precipitar insuficiência respiratória ou retardar o desmame da ventilação mecânica. Os efeitos da desnutrição sobre o sistema respiratório podem ser mais sutis. Assim, por exemplo, a inanição pode reduzir a sensibilidade do centro respiratório a estímulos hipóxicos, o que pode também retardar o desmame de pacientes da ventilação mecânica.

O espectro de doenças respiratórias é grande, e os problemas clínicos variam de acordo com a doença. As afecções podem ser agudas, como a asma e a pneumonia, ou mais crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a fibrose pulmonar. Alguns pacientes podem necessitar de ventilação artificial, devido à falha dos músculos respiratórios ou à função pulmonar inadequada. Nos pacientes com retenção de CO_2, o aumento do volume corrente e/ou da freqüência respiratória com a ventilação artificial pode remover o CO_2. Em pacientes com hipoxia, o aumento na concentração de oxigênio inspirado (que pode ultrapassar 60%) também pode ser útil. Existem também formas especiais de ventilação que ajudam a prevenir o colapso das vias respiratórias, particularmente na presença de secreções viscosas, e desmame da respiração artificial.

As doenças respiratórias também podem impor consideráveis demandas sobre os músculos respiratórios. Embora o custo energético da respiração seja de apenas cerca de 2% da taxa metabólica basal nos indivíduos normais, pode atingir 20% naqueles com síndrome de angústia respiratória aguda, podendo precipitar fadiga dos músculos respiratórios. Os pulmões podem ser acometidos por doenças de outros órgãos e sistemas. Assim, por exemplo, a insuficiência cardíaca pode levar ao edema pulmonar, com conseqüente insuficiência respiratória. Em contrapartida, a doença pulmonar crônica também pode causar insuficiência cardíaca direita (cor pulmonale).

Este capítulo dará maior ênfase a DPOC, não apenas por ser uma doença comum, que freqüentemente causa desnutrição, mas também pelo fato de ajudar a ilustrar alguns dos princípios clínicos e nutricionais de assistência.

© 2005 AMWJ Schols and EFM Wouters. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

O interesse pelo manejo nutricional da doença respiratória crônica, em particular da DPOC, sofreu notáveis mudanças no decorrer das últimas duas décadas. A DPOC é um estado mórbido, caracterizado por obstrução ao fluxo de ar, devido a enfisema ou doença intrínseca das vias respiratórias, classicamente caracterizada como bronquite crônica. A limitação ao fluxo de ar é geralmente progressiva e, em grande parte, irreversível. Do ponto de vista patológico, o enfisema é definido como um aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distalmente aos bronquíolos terminais, acompanhado de destruição de suas paredes, sem fibrose. Clinicamente, a bronquite crônica é definida como tosse produtiva crônica durante 3 meses ao ano, por 2 anos consecutivos, em pacientes nos quais foram excluídas outras causas de tosse crônica.

A perda de peso já é reconhecida, há muito tempo, como manifestação de DPOC. No final do século XIX, Fowler e Goodlee descreveram pela primeira vez a associação entre a perda de peso e o enfisema. É interessante assinalar que, na tentativa de estabelecer diferentes classificações da DPOC, verificou-se que o peso corporal poderia ser um importante fator discriminador. Isso levou à descrição clássica do soprador rosado (tipo enfisematoso) e do pletórico azulado (tipo bronquítico) (Prancha 5). O paciente soprador rosado é tipicamente magro e apresenta dispnéia com acentuada hiperinsuflação do tórax. O paciente pletórico azulado pode não estar particularmente com dispnéia, pelo menos quando em repouso, porém apresenta intensa cianose central, coloração púrpura azulada da pele e das mucosas, devido à deficiência de oxigênio no sangue. Embora esses tipos extremos possam ser realmente observados, a maioria dos pacientes exibe um quadro misto.

Tradicionalmente, a perda de peso tem sido considerada como progressão terminal inevitável e irreversível do processo mórbido. Acreditava-se que o suporte nutricional pudesse até mesmo influenciar adversamente a doença ao induzir um estresse metabólico e ventilatório adicional sobre o sistema pulmonar. Entretanto, essa abordagem foi contestada por estudos do distúrbio do equilíbrio energético durante a perda de peso em pacientes com DPOC. Além disso, o conceito de DPOC como distúrbio sistêmico (Fig. 15.1) proporcionou mais inferências do papel da nutrição na doença. A depleção nutricional contribui para a incapacidade (dispnéia, capacidade de exercício físico) e redução da capacidade (estado de saúde), independentemente do comprometimento da função pulmonar. Na maioria dos pacientes, essas conseqüências adversas da perda de peso e, em particular, da emaciação muscular são (em parte) passíveis de tratamento através de suplementação protéico-energética. Todavia, em certas circunstâncias, as anormalidades nutricionais e metabólicas não se limitam apenas a um distúrbio do equilíbrio energético, mas também podem afetar o metabolismo de substratos.

15.2 Prevalência e conseqüências da perda de peso e emaciação muscular

Para entender o papel do suporte nutricional na doença respiratória, é necessário ter algum conhecimento das conseqüências e dos mecanismos subjacentes das anormalidades nutricionais na DPOC. As conseqüências da perda de peso na DPOC estão especificamente relacionadas à diminuição da massa celular corporal (MCP). A massa celular corporal é definida como o tecido de metabolismo (órgãos) e contração (músculo) ativos. Independentemente do estado mórbido ou do distúrbio subja-

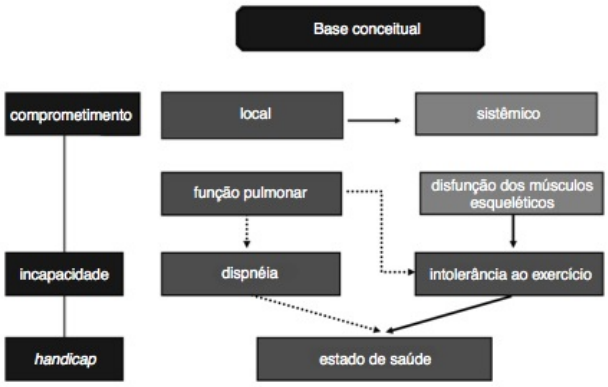


Fig. 15.1 Base conceitual para o manejo da doença na DPOC.

cente, uma perda da MCP de até 40% está inevitavelmente associada à morte.

Função muscular e desempenho na atividade física

Os sintomas proeminentes da DPOC consistem em dispnéia e intolerância ao exercício (Fig. 15.1). Além da obstrução ao fluxo de ar e da perda da estrutura alveolar, a fraqueza do músculo esquelético é um importante determinante desses sintomas. A disfunção dos músculos esqueléticos é predominantemente determinada pela massa muscular esquelética na DPOC. A massa muscular representa o maior tecido da massa celular corporal e pode ser avaliada indiretamente em pacientes com DPOC clinicamente estável através da determinação da massa sem gordura (MSG) (ver Cap. 2 em *Introdução à Nutrição Humana*, nesta série). Além dos efeitos sobre a força muscular, a MSG também constitui um determinante significativo da capacidade de exercício e resposta à atividade física. Os pacientes com depleção da MSG caracterizam-se por menor consumo máximo de oxigênio e taxa máxima de trabalho e pelo início precoce de ácido láctico em comparação com os pacientes sem depleção. Por conseguinte, as conseqüências funcionais das anormalidades nutricionais não estão apenas relacionadas à emaciação muscular em si, mas também a alterações intrínsecas da morfologia do músculo e metabolismo energético, com metabolismo anaeróbico precoce. Com efeito, a atividade de enzimas importantes envolvidas no metabolismo oxidativo, como a citrato sintetase e a succinato desidrogenase, bem como os fosfatos ricos em energia (ATP, fosfocreatina), encontra-se diminuída em alguns pacientes com DPOC. Além disso, podem ocorrer desequilíbrios no estado eletrolítico dos músculos, como diminuições do potássio, magnésio e fósforo e aumento do sódio, sendo a sua intensidade mais profunda na presença de depleção nutricional.

Estudos de necropsia demonstraram claramente que a depleção nutricional não apenas ocasiona a emaciação do músculo esquelético periférico, como também diminui a massa muscular do diafragma. Na DPOC, os efeitos da depleção nutricional sobre a função dos músculos respiratórios não podem ser separados das influências mecânicas sobre o diafragma, devido a hiperinsuflação. Em pacientes com anorexia nervosa e grave depleção, sem qualquer outra doença, a influência da depleção nutricional sobre o diafragma foi ilustrada por uma grave redução da contratilidade do diafragma, que aumentou significativamente em até 42% após 30 dias de suporte nutricional. Durante esse período, houve aumento do peso corporal de 13% e da MSG de 9%.

Mortalidade e morbidade na DPOC

A relação entre perda de peso e peso corporal abaixo do normal com a taxa de mortalidade na DPOC foi estudada desde a década de 1960. A princípio, foi relatada uma associação significativa entre a perda de peso e a sobrevida. A taxa de mortalidade em 5 anos foi de 50% nos pacientes com perda de peso em comparação com 20% nos pacientes com DPOC apresentando peso corporal estável. Vários estudos retrospectivos utilizando diferentes populações com DPOC dos Estados Unidos, Canadá, Dinamarca e Países Baixos relataram uma relação entre o índice de massa corporal (IMC) baixo e a mortalidade, independentemente da gravidade da doença. Em todos esses estudos, foi observado um risco diminuído de morte nos pacientes com peso acima do normal, não apenas em comparação com pacientes abaixo do peso, mas também com indivíduos de peso corporal normal (Fig. 15.2). Essa notável observação foi relacionada ao fato de que a depleção da MSG não representa apenas uma conseqüência da perda de peso, como também pode ocorrer em pacientes com peso corporal normal que apresentam uma massa de gordura relativamente alta. Uma investigação específica da relação entre a MSG e a mortalidade mostrou um aumento significativo do risco de mortalidade em pacientes com depleção da MSG, independentemente do IMC. O efeito independente da perda de peso sobre a mortalidade na DPOC foi reforçado pelos resultados de um estudo de intervenção nutricional mostrando uma associação positiva entre o ganho de peso após suplementação nutricional e a diminuição do risco de mortalidade.

Muitos pacientes com DPOC sofrem exacerbações agudas da doença que exigem hospitalização. Um IMC baixo, bem como

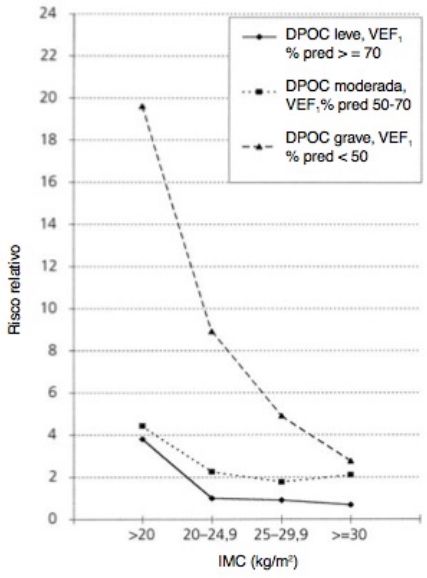


Fig. 15.2 Mortalidade relacionada a DPOC com base no IMC em 2.132 indivíduos com DPOC leve, grave e moderada. Reproduzida, com permissão, de Landbo *et al.* (1999).

a ocorrência recente de perda de peso, foi identificado como importante fator preditivo do desfecho das exacerbações agudas, conforme indicado pela freqüência de reinternações, necessidade de ventilação mecânica e incapacidade de desmame do respirador.

Prevalência da desnutrição na DPOC

Em pacientes clinicamente estáveis com DPOC moderada a grave, foi relatada depleção da MSG em 20% dos pacientes ambulatoriais e em 35% daqueles elegíveis para reabilitação pulmonar. Dispõe-se de dados limitados acerca da prevalência da depleção nutricional na DPOC leve. A perda de peso e o baixo IMC são observados mais freqüentemente em pacientes enfisematosos, em comparação com aqueles que apresentam bronquite crônica. Qualquer diferença observada no peso corporal entre os dois subtipos de DPOC habitualmente se deve a uma diferença na massa de gordura. A depleção da MSG, com todas suas conseqüências adversas, também é observada na bronquite crônica.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

As conseqüências funcionais do peso abaixo do normal e, em particular, da depleção da MSG refletem-se não apenas no nível de incapacidade observado em provas de esforço, mas também numa diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde, medida pelo St George's Respiratory Questionnaire específico para doença (www.atsqol.org/george.asp).

15.3 Causas da perda de peso e emaciação muscular

Ocorre perda de peso e, em particular, perda da massa de gordura quando o gasto energético supera o aporte dietético. A emaciação muscular é uma conseqüência do desequilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas. Pode ocorrer simultaneamente um desequilíbrio entre o balanço energético e protéico, embora também possa ser dissociado, devido a regulação alterada do metabolismo dos substratos.

Metabolismo energético

O gasto energético diário total é habitualmente dividido em três componentes:

(1) gasto energético em repouso (GER), que compreende a taxa metabólica durante o sono e o custo energético do estado de vigília,
(2) termogênese induzida pela dieta e
(3) termogênese induzida pela atividade física

Com base na pressuposição de que o GER é o principal componente do gasto energético total em pessoas sedentárias, vários estudos mediram o GER na DPOC. Após ajuste para a MSG metabolicamente ativa, foi constatada uma elevação de 25% no GER dos pacientes com DPOC. O aumento da taxa de metabolismo em repouso observado em pacientes com DPOC deve-se, provavelmente, ao maior trabalho dos músculos respiratórios necessário para manter a taxa de ventilação mais alta do que a observada em controles sadios de sexo e idade comparáveis. Todavia, em repouso, esse custo energético aumentado contribui apenas ligeiramente para o hipermetabolismo. São utilizados β_2 agonistas (como o salbutamol nebulizado) como broncodilatadores inalados no tratamento de muitos pacientes com DPOC, e esses fármacos podem estimular o metabolismo. Entretanto, não se constatou nenhum efeito metabólico agudo significativo desse tratamento em pacientes idosos com DPOC, em comparação com controles sadios da mesma idade.

Outro fator que contribui para o hipermetabolismo na DPOC é a inflamação sistêmica. Foram observados níveis elevados de vários marcadores da inflamação, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e receptores TNF solúveis, em pacientes com DPOC, particularmente naqueles que apresentam perda de peso. Vários estudos demonstraram uma associação entre os marcadores de inflamação sistêmica e o GER. Apesar do GER aumentado, observado na DPOC e em outras doenças inflamatórias crônicas, o gasto energético total (GET) freqüentemente permanece inalterado, devido ao fator compensatório da redução do gasto energético induzido pela atividade.

Ao contrário de outras doenças crônicas, um estudo realizado em pacientes com DPOC relatou um aumento do gasto energético diário total (GEDT), que pode ser atribuído a uma ventilação ineficiente, ineficiência na atividade física e possível comprometimento do metabolismo oxidativo. Entretanto, outro estudo efetuado em pacientes abaixo do peso com DPOC não constatou nenhum aumento global do GEDT, embora os resultados fossem variáveis.

Alteração do metabolismo de substratos

Até o momento, as investigações foram enfocadas principalmente no metabolismo energético na DPOC. A depleção da MSG em pacientes com peso estável, a despeito de uma massa de gordura normal ou até mesmo elevada, indica que existe uma alteração na regulação do metabolismo de substrato na DPOC. As observações preliminares confirmam essa hipótese. Em pacientes com DPOC que apresentam peso corporal normal, verifica-se um aumento na renovação das proteínas corporais totais (síntese e degradação de proteínas). Além disso, alguns pacientes enfisematosos com peso corporal normal, porém com depleção da MSG, parecem apresentar uma redução da resposta lipolítica.

Redução do aporte dietético

A ingestão dietética de pacientes com perda de peso é mais baixa que a de pacientes com peso corporal estável, tanto em termos

absolutos quanto em relação ao GER medido. Os motivos da ingestão dietética relativamente baixa observada na DPOC não estão totalmente elucidados. É possível que os pacientes com DPOC possam não se alimentar de modo ideal, devido às alterações no padrão respiratório e à baixa saturação de oxigênio observada com a mastigação e deglutição. Com efeito, nos pacientes hipoxêmicos, verifica-se uma rápida redução da SaO_2 (saturação percentual da hemoglobina com oxigênio no sangue arterial), que se recupera lentamente após o término da refeição. A diminuição da SaO_2 está relacionada com aumento na sensação de dispnéia. A intensidade da queda pode diferir, dependendo da composição da refeição. O tempo de esvaziamento gástrico de uma refeição também pode afetar a ingestão dietética, visto que o enchimento gástrico nos pacientes com DPOC diminui a capacidade residual funcional e leva a um aumento da dispnéia. O uso de práticas dietéticas simples pode ajudar a superar esses problemas (Quadro 15.1).

Os fatores sistêmicos também podem afetar a ingestão dietética. Estudos recentes sugerem que a regulação do apetite pode ser afetada adversamente pela presença de inflamação sistêmica. O hormônio derivado dos adipócitos, a leptina, representa o sinal hormonal aferente para o cérebro, num mecanismo de retroalimentação que regula a massa de gordura. Os níveis circulantes de leptina estão aumentados em alguns pacientes. Essa elevação dos níveis plasmáticos de leptina está positivamente relacionada a um aumento em alguns dos marcadores de inflamação sistêmica e inversamente relacionada com a ingestão dietética ajustada para o GER. Esses dados clínicos estão em concordância com estudos de animais experimentais que mostram que a administração de endotoxinas ou citocinas produz uma elevação imediata dos níveis séricos de leptina e diminuição do apetite e da ingestão dietética.

Quadro 15.1 Práticas dietéticas simples que podem ajudar o paciente com DPOC

Sistema respiratório	Modificação da dieta
Dispnéia	Pequenas refeições e lanches freqüentes
	Alimentos pastosos para diminuir o trabalho da mastigação e deglutição
	Sentar durante as refeições, fora da cama, se possível
Oxigenoterapia	Utilizar cateteres nasais em vez da máscara de oxigênio durante a alimentação
Boca seca	Refeições com líquidos
	Saliva artificial
Constipação	Aumento da ingestão de líquidos e fibras
Disfagia	Revisão da terapia da fala e linguagem
Alterações do paladar	Fornecer refeições e bebidas com sabores fortes
CPAP/BiPAP	Alimentação nasogástrica
Regurgitação das refeições	Alimentação enteral pós-pilórica
Imobilidade	Revisão social quanto à ajuda em casa e ajuda nas compras e preparação das refeições

CPAP, pressão positiva contínua nas vias respiratórias; BiPAP, pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis.

15.4 Desfecho da intervenção nutricional

Os primeiros estudos clínicos que investigaram a efetividade da intervenção nutricional consistiram em suplementação nutricional com suplementos líquidos orais ou nutrição enteral. Todos os estudos a curto prazo, de 2-3 semanas de duração, mostraram um aumento significativo no peso corporal e na função dos músculos respiratórios. O efeito da realimentação e do ganho ponderal sobre a resposta imunológica não tem sido bem investigado, porém foi associado a um aumento significativo da contagem total de linfócitos e a um aumento na reatividade a antígenos de testes cutâneos depois de 21 dias de realimentação.

Após três meses de suplemento oral diário de cerca de 1.000 kcal, foram observadas melhoras significativas na função dos músculos respiratórios e músculos esqueléticos periféricos, na capacidade de atividade física e na qualidade de vida relacionada com a saúde. Entretanto, vários outros estudos não conseguiram demonstrar esse efeito, possivelmente devido ao fato de que as necessidades energéticas não foram medidas de modo acurado, ou de que os pacientes estavam tomando os suplementos em lugar de suas refeições, e não como complementação das refeições.

A natureza progressiva na perda de peso na DPOC exige estratégias apropriadas de alimentação para obter um ganho ponderal duradouro. Foi constatado que a suplementação nutricional apenas tem pouco efeito na melhora da função fisiológica. Isso se deve, em parte, a um ganho de peso na massa de gordura. Esse impacto terapêutico limitado do suporte nutricional agressivo isolado pode estar relacionado à ausência de uma estratégia de reabilitação abrangente. Do ponto de vista funcional, é óbvio combinar o suporte nutricional com alguma forma de atividade física para proporcionar um estímulo anabólico. Um suplemento nutricional diário como parte integrante de um programa de reabilitação pulmonar de 8 semanas resultou em ganho significativo do peso (0,4 kg/semana).

O tratamento combinado de suporte nutricional com atividade física não apenas aumentou o peso corporal, como também resultou em melhora significativa da MSG e da força dos músculos respiratórios. O ganho de peso e o aumento da força dos músculos respiratórios foram associados a aumento significativo nas taxas de sobrevida. Uma avaliação abrangente da implementação do suporte nutricional num programa de reabilitação pulmonar também mostrou efeitos significativos do ponto de vista estatístico e clínico na força dos músculos esqueléticos periféricos, capacidade de atividade física e estado de saúde.

Composição dos suplementos nutricionais

A nutrição e a ventilação estão intrisecamente relacionadas, devido a necessidade de oxigênio para uma troca energética

ótima. A dispnéia relacionada com as refeições e as reservas ventilatórias limitadas podem restringir a quantidade e a composição do suporte nutricional em pacientes com doença respiratória. Acredita-se, há muito tempo, que os pacientes com doença respiratória deveriam consumir uma dieta rica em gordura para diminuir a carga de dióxido de carbono, visto que o quociente respiratório da oxidação da gordura é de 0,7 em relação a 0,83 para a oxidação das proteínas e de 1,0 para a dos carboidratos. Entretanto, as evidências científicas que sustentam essa teoria são escassas e não convincentes.

Relatos mais recentes mostram que os pacientes têm menos dispnéia após um suplemento líquido rico em carboidratos do que após um suplemento rico em gordura equicalórico. Esse resultado não é surpreendente, visto que o tempo de esvaziamento gástrico é significativamente maior após um suplemento rico em gordura do que após um suplemento rico em carboidratos equicalórico. As necessidades de proteína ainda não foram especificamente investigadas na DPOC. Com base em dados de outras condições de emaciação crônicas, o aporte diário de proteínas deve ser de pelo menos 1,5 g/kg de peso corporal para permitir uma síntese ótima de proteínas.

O músculo esquelético atua como importante sistema de reserva na manutenção dos suprimentos de aminoácidos para o metabolismo e a síntese de proteínas. Foram observadas alterações nos perfis plasmático e muscular dos aminoácidos na DPOC. Especificamente, foram relatados distúrbios no metabolismo da leucina, e, em nível muscular, foram observados níveis consistentemente diminuídos de glutamato. Sabe-se que o glutamato intracelular é um importante precursor da glutationa antioxidante, bem como da síntese de glutamina no músculo. Com efeito, o glutamato muscular está fortemente associado a glutationa na DPOC, mas não com a glutamina. Por conseguinte, pode ser importante evitar a depleção do glutamato intracelular, possivelmente através de intervenção nutricional específica, na prevenção do estresse oxidativo no músculo esquelético de pacientes com DPOC.

A modulação nutricional do metabolismo muscular através de aminoácidos ou outros fatores e co-fatores no metabolismo energético pode não apenas ser relevante em pacientes emaciados, como também pode constituir um estímulo anabólico para aumentar a eficácia da atividade física. Essa abordagem já é uma prática comum em atletas consagrados. Além disso, há evidências cada vez mais numerosas de que, independentemente do estado nutricional, a resposta metabólica ao exercício físico encontra-se alterada nos pacientes com DPOC. Em um recente estudo, um exercício com taxa de trabalho constante submáximo, durante 20 min, produziu uma redução nos níveis da maioria dos aminoácidos no músculo, enquanto foi constatada uma elevação de vários aminoácidos plasmáticos em comparação com o normal. Isso sugere uma liberação aumentada de aminoácidos do músculo durante o exercício físico na DPOC.

Os efeitos da suplementação de aminoácidos específicos, antes ou imediatamente após o exercício físico, sobre o metabolismo das proteínas e o desempenho físico para equilibrar essa resposta não são conhecidos.

Momento apropriado para suporte nutricional

Os efeitos da suplementação nutricional foram estudados, em sua maior parte, em pacientes clinicamente estáveis. Em alguns pacientes, a perda de peso segue um padrão gradual, associado a exacerbações infecciosas agudas. Com freqüência, existe um balanço energético negativo por ocasião das exacerbações agudas, devido a uma súbita redução no aporte de energia. Esses pacientes também podem apresentar aumento da degradação das proteínas. Os fatores que contribuem para a perda de peso e a emaciação muscular durante a exacerbação aguda incluem aumento dos sintomas, exacerbação da resposta inflamatória sistêmica, alterações no metabolismo da leptina e uso de altas doses de glicocorticóides.

Na verdade, foi constatada uma associação inversa significativa entre a dose diária de glicocorticóides e o balanço nitrogenado durante a hospitalização de pacientes para exacerbações agudas. Foi observado um efeito positivo do suporte nutricional sobre o bem-estar e sobre algumas medidas de função pulmonar; todavia, é necessário mais pesquisa para avaliar a eficiência do suporte nutricional durante uma exacerbação aguda em relação ao papel do suporte nutricional no paciente clinicamente estável.

Implementação prática da suplementação nutricional

As relações entre a depleção nutricional e o desfecho na assistência de pacientes estão resumidas no fluxograma para triagem e terapia nutricionais apresentado na Fig. 15.3. Pode-se efetuar uma triagem simples com base nas medidas repetidas do peso corporal. Os pacientes são caracterizados pelo índice de massa corporal e presença ou ausência de perda de peso involuntária. Em vista do elevado risco de mortalidade, a suplementação nutricional está indicada para todos os pacientes com IMC < 21 kg/m^2 com DPOC moderada a grave. A perda de peso involuntária em pacientes com IMC < 25 kg/m^2 também deve ser tratada para evitar qualquer deterioração adicional; a perda de peso involuntária em pacientes com IMC > 25 kg/m^2 deve ser monitorada para verificar se é progressiva.

Quando possível, a medida da MSG pode proporcionar uma triagem mais detalhada dos pacientes, visto que permite identificar pacientes com peso corporal normal com depleção da MSG que, mesmo apesar do peso normal, devem ser considerados para terapia nutricional.

Dependendo da causa subjacente do desequilíbrio energético (diminuição do aporte dietético e aumento das necessidades nutricionais), a terapia nutricional inicial pode incluir adaptações dos padrões alimentares e de comportamento dietético, seguidas

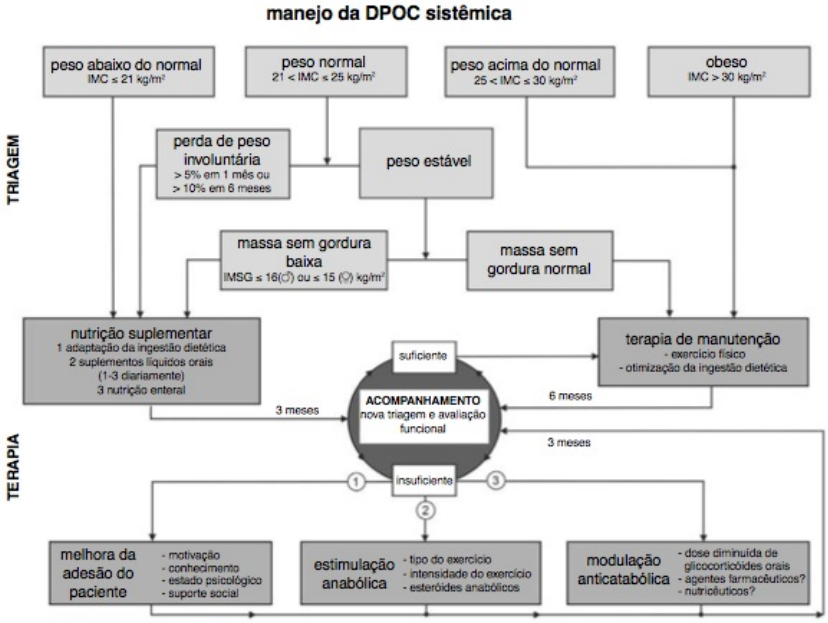


Fig. 15.3 Fluxograma para triagem e terapia nutricional.

do uso de suplementos nutricionais orais. Os suplementos nutricionais devem ser bem distribuídos durante o dia para evitar a perda de apetite e os efeitos metabólicos e ventilatórios adversos resultantes de uma elevada carga calórica. Convém assinalar que, para alguns pacientes, um suplemento de 500 kcal já pode causar saciedade precoce e efeitos adversos agudos sobre a capacidade de atividade física. Quando possível, os pacientes devem ser incentivados a participar de um programa de reabilitação pulmonar. Para os pacientes com grave incapacidade, que são incapazes de praticar exercícios físicos, até mesmo manobras simples que exigem força, combinadas com treinamento de atividades diárias e técnicas de conservação da energia, podem ser efetivas. O exercício físico não apenas melhora a eficiência da terapia nutricional, como também estimula o apetite.

Depois de 8-12 semanas, pode-se avaliar a resposta à terapia. Se houve ganho de peso e melhora funcional, o responsável e o paciente podem decidir se existe a possibilidade de uma melhora adicional através de uma estratégia semelhante. A seguir, pode ser conveniente adicionar ou modificar o programa de treinamento físico (i.e., intensidade ou tipo). Se não for possível demonstrar qualquer melhora funcional e ganho ponderal, pode ser necessário considerar as questões relativas à adesão do paciente, falta de motivação, falta de conhecimento, diminuição da função cognitiva, falta de suporte social, ansiedade e depressão. Nesse aspecto, é útil que o paciente com problemas respiratórios tenha uma equipe multidisciplinar.

15.5 Lesão pulmonar aguda

A lesão pulmonar aguda inclui desde infecções pulmonares localizadas simples até a lesão alveolar difusa observada na síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA). O objetivo geral da terapia nutricional na lesão pulmonar aguda é suprir as necessidades aumentadas do estado de hipercatabolismo para evitar a degradação de proteínas.

Os sintomas de anorexia, fadiga, mal-estar, tosse e dispnéia comprometem a ingestão oral. Se houver necessidade de ventilação mecânica, o suporte nutricional artificial deve ser iniciado na maioria dos pacientes, a fim de minimizar a degradação do músculo. Um balanço nitrogenado negativo diminui a força dos músculos respiratórios e o impulso ventilatório e também compromete a função imunológica que, por sua vez, tem efeitos a longo prazo sobre o desfecho e a recuperação do paciente. Para uma descrição mais detalhada do suporte nutricional, ver o Cap. 8.

15.6 Perspectivas futuras

A maior caracterização e compreensão do metabolismo alterado de substratos na DPOC e dos mecanismos moleculares subjacentes poderão modificar as perspectivas de intervenção nutricional no futuro. Através de uma modulação nutricional dos problemas específicos em subgrupos de pacientes com DPOC, em doses fisiológicas ou farmacológicas, é possível maximizar o manejo nutricional desses pacientes.

A interação entre a depleção nutricional e a inflamação sistêmica concentrou a atenção nos efeitos benéficos potenciais dos agentes anticatabólicos na modulação da resposta inflamatória sistêmica. Vários agentes, como ácidos graxos *n*-3 e antiinflamatórios não-esteróides, foram investigados em outras condições de emaciação, como HIV, câncer e sepse, com resultados alentadores na resposta dos mediadores pró-inflamatórios e do peso corporal. Esses agentes poderão constituir uma interessante alternativa terapêutica para alguns pacientes com DPOC. Foi constatado que os pacientes com DPCO que respondem inadequadamente após suplementação nutricional e exercício físico, com ou sem o uso de esteróides anabólicos, caracterizam-se por uma resposta inflamatória sistêmica elevada, refletida por níveis aumentados de receptores de TNF solúveis, leptina circulante e proteínas de fase aguda.

Da mesma maneira que os efeitos da inflamação sobre o balanço energético e o metabolismo das proteínas, os estudos *in vitro* experimentais recentes sugerem um efeito direto dos mediadores inflamatórios sobre aspectos do ciclo das células musculares, como diferenciação e apoptose. No futuro, será possível uma maior elucidação dos mecanismos moleculares desses efeitos, a fim de investigar novas estratégias de intervenção nutricional e farmacológica para reverter o processo de emaciação. Em duas décadas, o papel da nutrição na doença respiratória crônica passou de um estado de ignorância e meramente de cuidados de suporte para uma intervenção específica das conseqüências funcionais e do estado de saúde.

Referências e leituras sugeridas

Brug J, Schols A, Mesters I. Dietary change, nutrition education and chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Educ Couns* 2004; 52: 249–257.

Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R, Weling-Scheepers CAPM, Schols AMWJ. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrition* 2003; 19: 120–127.

Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856–1861.

Rogers RM, Donahoe M, Constatino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary diseases, a randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1511–1517.

Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–1797.

Schols AM. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46: 81s–86s.

16

Nutrição e Sistemas Imunológico e Inflamatório

Bruce R. Bistrian e Robert F. Grimble

Mensagens importantes

- O sistema imunológico pode ser ativado por invasão microbiana, bem como por uma ampla diversidade de estímulos e condições. A resposta imunológica impõe ao corpo um elevado custo metabólico e nutricional.
- A nutrição possui uma influência bidirecional sobre o sistema imunológico. As atividades do sistema imunológico exercem uma influência deletéria sobre o estado nutricional, e as alterações no aporte de nutrientes modulam a intensidade das várias atividades do sistema imunológico.
- As citocinas pró-inflamatórias possuem efeitos metabólicos de longo alcance por todo o corpo, incluindo alterações no metabolismo das proteínas, gorduras e oligoelementos, alteração da temperatura corporal e do apetite e alterações na síntese hepática de proteínas.
- O estado nutricional do indivíduo e o aporte de nutrientes específicos podem modificar a biologia das citocinas, com conseqüentes implicações importantes para a saúde e o bem-estar.
- Os antioxidantes podem suprimir os componentes inflamatórios da resposta à infecção e traumatismo e aumentar os componentes relacionados com a imunidade celular.
- O teor de ácidos graxos insaturados e de colesterol da dieta também desempenha um papel na resposta inflamatória. Enquanto os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) *n*-6 e o colesterol exercem uma influência pró-inflamatória, os AGPI *n*-3 e os ácidos graxos monoinsaturados exercem o efeito oposto.

16.1 Introdução

Os seres humanos vivem na presença de vários tipos de microrganismos, que exercem efeitos patológicos quando conseguem vencer as defesas de superfície do corpo. Uma vez no interior do organismo, ocorre rápida multiplicação que, se não for controlada, pode levar à morte. Todavia, possuímos um sistema imunológico dotado de grande capacidade de imobilizar os micróbios invasores, criando um ambiente hostil para eles e levando à sua destruição. Os seres humanos e os animais homeotérmicos sobreviveram em virtude de seus sistemas imunológicos, que têm a capacidade de desenvolver uma variedade de atividades letais contra o invasor. Essa propriedade biológica é importante, visto que muitos micróbios são capazes de multiplicar-se pelo menos 50 vezes mais rapidamente do que as células do sistema. Por conseguinte, o sistema imunológico precisa tornar-se rapidamente efetivo quando ocorre invasão. O sistema imunológico também pode ser ativado, de modo semelhante à resposta à invasão microbiana, por uma ampla diversidade de estímulos e condições, incluindo queimaduras, lesão penetrante e contusa, presença de células tumorais, poluentes ambientais, radiação, exposição a alérgenos e doenças inflamatórias crônicas. Este último grupo de afecções estimuladoras do sistema imunológico inclui doenças como a artrite reumatóide, a doença de Crohn, a asma e a psoríase. A intensidade da resposta a essa variedade de estímulos distintos pode variar, porém encerra muitas das características essenciais da resposta a patógenos invasores. Em sua resposta normal a perturbações, o sistema imunológico passa de um estado de ativação para um de desativação uma vez efetuados os reparos dos efeitos da invasão. Entretanto, na doença inflamatória crônica, a ativação inicial continua inalterada.

Como veremos adiante, a resposta imune impõe ao organismo um elevado custo metabólico e nutricional. O prolongamento inapropriado da resposta exerce um efeito deletério sobre o estado nutricional do paciente.

© 2005 Bruce R. Bistrian and Robert F. Grimble. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

16.2 A resposta do sistema imunológico à ativação

O sistema imunológico localiza-se por todo o corpo. Consiste em estruturas claramente reconhecidas, como baço, o timo e os linfonodos, e em populações difusas de células. Entre estes últimos componentes do sistema, destacam-se os linfócitos que circulam pelo corpo através da corrente sangüínea e circulação linfática. Além disso, os macrófagos (células capazes de fagocitar partículas estranhas, bactérias, vírus e fungos) são encontrados no revestimento dos pulmões e também ocupam, juntamente com os linfócitos, as áreas profundas das paredes do intestino delgado e intestino grosso. Existe também uma rede de células imunes (células dendríticas) na pele, que constituem uma importante parte da defesa imunológica global. Por conseguinte, praticamente todas as partes do corpo encontram-se sob a vigilância do sistema imunológico.

Em termos gerais, a reação do sistema imunológico à ativação pode ser dividida em dois componentes: uma resposta inata, que não é afetada pela exposição prévia do indivíduo a determinado patógeno e que é rápida e inespecífica, constituindo o principal mediador da resposta inflamatória, e uma resposta imune específica, que "lembra" de uma exposição prévia a determinado patógeno e produz uma resposta muito mais intensa a cada exposição subseqüente (Fig. 16.1).

A resposta imunológica específica é ainda subdividida numa resposta mediada por células e resposta humoral. A primeira envolve os linfócitos T, que se originam da medula óssea e sofrem desenvolvimento posterior no timo. A resposta humoral envolve os linfócitos B, que se originam da medula óssea e que, quando estimulados por moléculas estranhas ao corpo (antígenos), transformam-se em células capazes de produzir anticorpos (imunoglobulinas) (Ig). Esses anticorpos são altamente específicos contra o antígeno e ajudam em sua destruição.

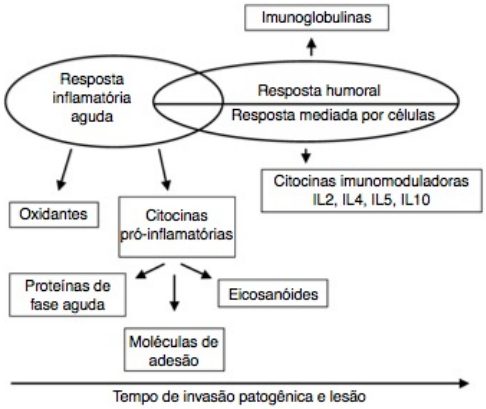


Fig. 16.1 A resposta à infecção e lesão.

Embora milhares de imunoglobulinas nitidamente diferentes possam ser potencialmente produzidas (uma para cada substância antigênica/microrganismo aos quais o corpo pode ser exposto), são divididas em cinco classes principais, dependendo de sua estrutura global. As classes são designadas por G, M, A, D e E. Por exemplo, a IgA tem a capacidade de atravessar as camadas de células epiteliais e, portanto, é encontrada nas lágrimas, na saliva, nas secreções intestinais e no leite. Por outro lado, a IgE tem a capacidade de se fixar aos mastócitos e, quando ativada, leva à liberação de histamina e outras substâncias químicas associadas à alergia.

As células B também estão sob a influência de um tipo de célula T, denominado célula T auxiliar. Essas formas de linfócitos e macrófagos secretam uma variedade de proteínas, denominadas citocinas, que atuam como "hormônios do sistema imunológico". Dentro desse grupo destacam-se as interleucinas (IL), os fatores de necrose tumoral (TNF) e os interferons (IFN). As citocinas atuam através de mecanismos de secreção apócrina, parácrina e endócrina e modificam muitas atividades do sistema imunológico (Quadro 16.1).

Além de sua influência direta sobre as células imunes, as citocinas IL-1, IL-6 e TNF exercem efeitos metabólicos disseminados no organismo e estimulam o processo da inflamação. Por conseguinte, essas citocinas são subclassificadas como citocinas pró-inflamatórias. A Fig. 16.2 mostra as características principais dos efeitos desse grupo de moléculas.

A nutrição possui uma influência bidirecional sobre o sistema imunológico. As atividades do sistema imunológico exercem uma influência deletéria sobre o estado nutricional, e as alterações no aporte de nutrientes modulam a intensidade das várias atividades do sistema imunológico. Os estudos experimentais e a observação clínica mostraram que muitos aspectos da resposta imunológica podem ser modificados por alterações no aporte de proteínas, aminoácidos específicos, lipídios e micronutrientes.

Quadro 16.1 Alguns exemplos de citocinas e seus efeitos

Citocina	Principais efeitos
Interleucina 1[a]	Febre, perda de proteína muscular, elevação do nível de glicemia, alterações na concentração sangüínea de oligoelementos
Fator de necrose tumoral alfa[a]	Febre, perda do apetite, perda de proteína muscular, elevação dos lipídios sangüíneos, alterações na concentração sangüínea de oligoelementos. Estimula a produção de oxidantes
Interleucina 6[a]	Estimula a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado
Interleucina 2	Estimula a proliferação de linfócitos T
Interleucina 8	Provoca atração de células imunes – quimiotaxia
Interleucina 10	Inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias

[a]São observados graus variáveis de superposição entre as ações dessas citocinas pró-inflamatórias.

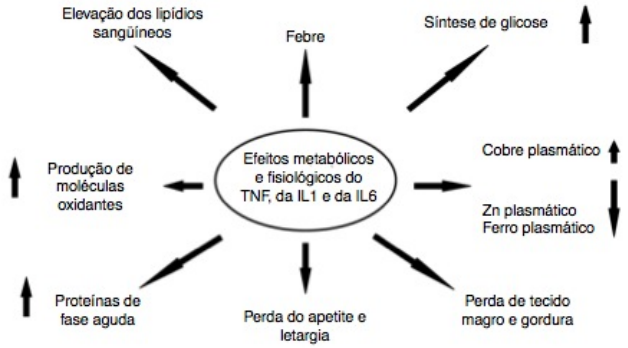


Fig. 16.2 Efeitos fisiológicos e metabólicos gerais das citocinas pró-inflamatórias.

16.3 Os efeitos das citocinas pró-inflamatórias

Muitos dos sinais e sintomas que surgem após a ocorrência da infecção, como febre, perda do apetite, perda de peso, balanço nitrogenado e mineral negativo e letargia, são causados, direta e indiretamente, por citocinas pró-inflamatórias (Fig. 16.2). Os efeitos indiretos das citocinas são mediados por ações sobre as glândulas supra-renais e o pâncreas endócrino, resultando em secreção aumentada dos hormônios catabólicos epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina), glicocorticóides e glucagon. Ocorre insensibilidade à insulina, além de um "estado catabólico".

A diversidade de alterações metabólicas causadas pelas citocinas pró-inflamatórias pode ser observada como resposta coordenada (Fig. 16.3) visando:

- criar um ambiente hostil para o microrganismo invasor,
- proporcionar nutrientes, a partir do próprio corpo, para sustentar as ações do sistema imunológico, e
- aumentar os sistemas de defesa do corpo para proteger os tecidos sadios contra as potentes ações da resposta inflamatória.

Alterações no metabolismo das proteínas e gorduras

A bioquímica de um indivíduo infectado modifica-se fundamentalmente de modo a assegurar ao sistema imunológico um aporte de nutrientes provenientes do corpo para o desempenho de suas tarefas. Ocorre catabolismo da proteína muscular para fornecer os aminoácidos necessários na síntese de novas células e proteínas para a resposta imune. Além disso, os aminoácidos são convertidos em glicose (um combustível preferido pelo sistema imunológico). A extensão desse processo é ressaltada pelo acentuado aumento observado na excreção urinária de uréia, que varia de 9 g/dia na infecção leve até 20-30 g/dia após queimaduras extensas ou lesão traumática grave. Ocorre catabolismo da gordura, e os ácidos graxos liberados ajudam a suprir as necessidades energéticas aumentadas do indivíduo infectado (a taxa metabólica em repouso aumenta em 13% para cada 1°C de elevação na temperatura corporal).

Alteração da temperatura corporal e apetite

A elevação da temperatura constitui parte da estratégia do corpo para criar um ambiente hostil para o invasor. Nos séculos passados, os médicos freqüentemente recomendavam banhos de vapor para o tratamento da infecção. É também interessante assinalar que, quando infectados, os animais pecilotérmicos, que são incapazes de elevar a temperatura corporal através de mecanismos endógenos, freqüentemente procuram áreas mais quentes de seu meio ambiente imediato na tentativa de criar condições hostis para os microrganismos invasores.

Nos mamíferos, as mudanças de temperatura são mediadas pela interação de citocinas pró-inflamatórias com neurônios especializados no hipotálamo. Há alguma controvérsia quanto ao fato de as citocinas terem acesso direto ao hipotálamo ao atravessar a barreira hematoencefálica, ou se as citocinas circulantes são excluídas pela barreira, porém induzem a produção de citocinas no interior do hipotálamo. A interação das citocinas com o hipotálamo também induz uma perda do apetite, que pode ser de natureza transitória, ou prolongada e profunda, conforme observado em infecções crônicas, como a tuberculose ou durante o câncer. É interessante assinalar que o hormônio regulador da gordura corporal, a leptina, é induzido pelo TNF; todavia, até o momento, não foi identificado nenhum papel direto da leptina na perda de peso significativa que ocorre durante a infecção e o câncer.

Alterações no metabolismo dos oligoelementos

São observadas alterações significativas nas concentrações plasmáticas de cátions, como ferro, cobre e zinco. Essas alterações no ferro e no zinco freqüentemente são interpretadas de modo incorreto como indicando uma deficiência de minerais; todavia, é muito provável que se devam a uma redistribuição importante desses elementos no organismo, numa tentativa de "privar" os micróbios transportados pelo sangue de nutrientes ou favorecer

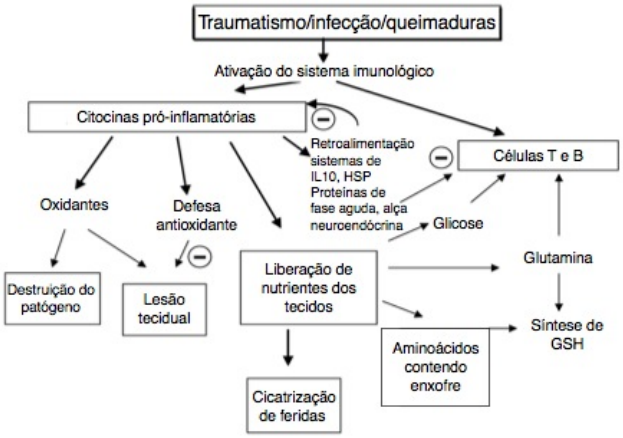


Fig. 16.3 As conseqüências fisiológicas e metabólicas da produção de citocinas pró-inflamatórias.

certos aspectos benéficos da resposta inflamatória sistêmica em órgãos específicos. Todavia, a deficiência de micronutrientes pode ser precipitada pela resposta à infecção, visto que a perda urinária de muitos micronutrientes é acelerada após infecção e lesão. As deficiências resultantes no zinco, ferro e cobre possuem efeitos deletérios sobre a função imunológica geral e a cicatrização de feridas. As citocinas também estimulam a síntese de moléculas oxidantes potentes (peróxido de hidrogênio, óxido nítrico, radical hidroxila, ácido hipocloroso e ânion superóxido), que causam lesão da integridade celular do microrganismo invasor.

Alterações na síntese hepática de proteínas

As proteínas de fase aguda, que são sintetizadas em quantidades aumentadas pelo fígado, são proteínas especializadas que enfocam as ações do sistema imunológico sobre o invasor e ajudam a proteger o tecido sadio da "lesão colateral" na "batalha" com os patógenos. As proteínas de fase aguda importantes e suas respectivas funções estão relacionadas no Quadro 16.2. O fígado direciona suas atividades para a síntese de proteínas de fase aguda ao suspender a síntese de seu principal produto protéico, a albumina sérica, bem como várias outras proteínas secretoras, como pré-albumina, proteína de ligação do retinol e transferrina. Estas últimas são denominadas "reagentes de fase aguda negativos".

A concentração sérica de albumina é freqüentemente considerada como índice do estado nutricional de proteínas. Por conseguinte, a queda da concentração de albumina observada durante a infecção e a doença inflamatória é freqüentemente interpretada de modo equívoco como sinal de deficiência protéica, complicando a avaliação do estado das proteínas no indivíduo. Em praticamente todos os casos, uma baixa concentração sérica de albumina reflete, do ponto de vista clínico, a presença ou ocorrência recente de uma resposta inflamatória sistêmica. A resposta provoca desnutrição ao induzir anorexia, diminuição da atividade voluntária e redução da eficiência metabólica de utilização das proteínas endógenas e exógenas. Todavia, as concentrações séricas baixas de albumina não representam especificamente uma medida do estado nutricional, visto que apenas um aporte extremamente baixo de proteína, associado a um aporte energético adequado, irá afetar modestamente as concentrações séricas de albumina. Por exemplo, os pacientes com anorexia nervosa muito grave, com perdas de peso acima de 30%, terão concentrações séricas normais de albumina.

Quadro 16.2 Funções biológicas das principais proteínas de fase aguda

Proteína de fase aguda	Função
Inibidor da alfa-1 proteinase Alfa-1 antiquimiotripsina Alfa-2 macroglobulina	Inibição da proteinase liberada durante a resposta inflamatória
Proteína C reativa Amilóide A sérico	Remoção de antígenos do hospedeiro
Proteína C reativa C3 do complemento	Ativação da resposta imunológica
Inibidores da proteinase Alfa-1 glicoproteína	Supressão da resposta imunológica
Ceruloplasmina Glicoproteína alfa-1 ácida	Propriedades antioxidantes
Ceruloplasmina Haptoglobina Transferrina Glicoproteína alfa-1 ácida	Ligação e transporte de metais e compostos biologicamente ativos

Muitas dessas alterações metabólicas complexas resultam num desvio de uma situação favorável ao microrganismo invasor para um estado que favorece o hospedeiro infectado.

16.4 Sistemas de controle das citocinas

As citocinas pró-inflamatórias também induzem a produção de uma cascata de outras citocinas a partir dos linfócitos. A cascata possui ações moduladoras sobre a função dos linfócitos (a IL-2 estimula a proliferação dos linfócitos, a IL-8 atrai as células imunes para o local de invasão, e a IL-4 altera a classe de anticorpos produzidos). É interessante assinalar que as citocinas também têm capacidade de auto-regulação; a IL-10 com a IL-4, produzidas em resposta a citocinas pró-inflamatórias, suprimem a produção de citocinas pró-inflamatórias.

Em termos conceituais, há evidências de que a resposta inflamatória sistêmica excessiva pode ter desfecho insatisfatório. Essa síndrome é designada como síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e manifesta-se por concentrações elevadas de TNF na sepse ou após lesão por queimaduras. Entretanto, existe uma síndrome de resposta antiinflamatória compensatória (SRAC), refletida na produção aumentada de IL-4 e IL-10, que, quando excessiva, também pode ter um desfecho deletério. Com base num conjunto crescente de dados de pesquisa, formulou-se a hipótese de que o equilíbrio relativo entre a SRIS e a SRAC possui um impacto sobre a sobrevida. Isso provavelmente explica por que as tentativas de bloquear a produção de citocinas pró-inflamatórias com anticorpos monoclonais tiveram pouco sucesso na redução da mortalidade.

A modulação nutricional que afeta ambos os lados da equação SRIS/SRAC oferece maior promessa de sucesso. Uma classe de proteínas, denominadas proteínas do choque térmico (HSP, *heat shock proteins*), que originalmente foram identificadas em células estressadas pelo calor, são também produzidas por células expostas a citocinas pró-inflamatórias. As HSP exercem uma influência antiinflamatória geral e suprimem a produção de citocinas. Esses mecanismos auto-reguladores constituem fenômenos biológicos muito importantes, visto que, enquanto as citocinas são essenciais na atuação efetiva do sistema imunológico, elas impõem ao organismo um elevado custo metabólico e podem exercer efeitos lesivos e letais (Fig. 16.3). Em termos conceituais, a resposta inflamatória sistêmica deveria ser considerada como um benefício geral na maioria dos casos, porém tem o potencial de causar prejuízo através da ativação excessiva ou prolongada da SRIS ou SRAC. Esses impactos adversos podem ocorrer em conseqüência de inflamação excessiva, imunodepressão e/ou desenvolvimento de desnutrição protéico-energética.

16.5 Efeitos de lesão e potencialmente fatais das citocinas

Embora as citocinas sejam essenciais para a atuação normal do sistema imunológico quando produzidas no momento correto e em quantidades apropriadas, elas desempenham um importante papel na lesão em muitas doenças inflamatórias, como artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória, na asma, psoríase e esclerose múltipla, bem como no câncer. Além disso, acredita-se que sejam importantes no desenvolvimento das placas ateromatosas na doença cardiovascular. Em certas condições, como malária cerebral, meningite e sepse, são produzidas em quantidades excessivas, constituindo um importante fator no aumento da mortalidade. Nessas doenças, as citocinas são produzidas dentro de um contexto biológico inapropriado.

Os estágios finais de muitas afecções crônicas têm, como causa básica, uma resposta inflamatória sistêmica ativa, que tem sido documentada por níveis plasmáticos elevados de citocinas, seus receptores solúveis, antagonista do receptor de IL-1, IL-6, liberação espontânea ou estimulada de citocinas das células mononucleares do sangue periférico ou concentrações elevadas de proteínas de fase aguda, particularmente a proteína C reativa (CRP). Essas afecções incluem doença hepática terminal (TNF), doença renal terminal (IL-6, CRP, receptores de citocinas solúveis), insuficiência cardíaca congestiva (TNF), doença pulmonar obstrutiva crônica com perda de peso (IL-6), bem como concentrações elevadas de CRP no diabetes mal controlado e na obesidade. Além disso, as concentrações dessa proteína de fase aguda têm sido associadas a maior risco de coronariopatia ou doença vascular cerebral.

Efeitos adversos do genótipo do indivíduo

Recentemente, tornou-se evidente que as alterações de uma única base (polimorfismos de nucleotídio único (SNP)), habitualmente na região promotora de genes responsáveis pela produção das moléculas envolvidas no processo inflamatório, exercem um efeito modulador sobre a intensidade da inflamação. A produção *in vitro* do TNFα por células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de indivíduos sadios e doentes estimulada por agentes inflamatórios mostra uma notável constância individual em homens e mulheres após a menopausa. Essa constância sugere que os fatores genéticos exercem uma forte influência. Vários estudos mostraram que os SNP nas regiões promotoras dos genes do TNFα e da linfotoxina-α (LTα) estão associados à produção diferencial de TNFα. Os alelos *TNF2(A)* e *TNFB2(A)* (em –308 e +252 para os genes do TNFα e LTα, respectivamente) estão ligados a uma elevada produção de TNF, particularmente nos indivíduos homozigóticos.

Um grande conjunto de pesquisas indicou que os SNP ocorrem nas regiões reguladoras proximais (promotoras) de muitos genes de citocinas (por exemplo, IL-6 –174, IL-1β –511). Muitas dessas variações genéticas influenciam o nível de expressão dos genes e o desfecho da resposta inflamatória. As citocinas tanto pró quanto antiinflamatórias são influenciadas por diferenças no genótipo.

Em um estudo de doença pulmonar inflamatória, causada por exposição ao pó de carvão, o alelo *TNF2* (LTα +252A) foi quase duas vezes mais comum em mineradores com a doença do que

naqueles sadios. O desenvolvimento do pulmão de fazendeiro, em conseqüência da exposição a poeira do feno, foi 80% maior em indivíduos com o alelo *TNF2* do que naqueles sem o alelo. O alelo *TNF2* também foi duas vezes mais comum em fumantes que desenvolveram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) do que naqueles que permaneceram sem a doença.

Além da progressão da doença, os fatores genéticos possuem efeitos importantes sobre a mortalidade e a morbidade na doença infecciosa e inflamatória. Em um estudo de malária, as crianças homozigotas para o *TNF2* tiveram um aumento de sete vezes no risco de mortalidade ou patologia grave, em comparação com crianças homozigotas para o alelo *TNF1*. Na sepse, os pacientes que apresentaram o alelo *TNF2* tiveram um risco 3,7 maior de morte do que aqueles sem o alelo, e os pacientes homozigóticos para o alelo LTα +252A tiveram uma taxa de mortalidade duas vezes maior e um pico mais elevado de concentração plasmática do TNFα do que os indivíduos heterozigóticos. Foi também constatada a presença do alelo *TNF2* numa freqüência aumentada no lúpus eritematoso sistêmico, dermatite herpetiforme e diabetes melito insulino-dependente e não-insulino dependente.

Os fatores genéticos também influenciam a propensão dos indivíduos a produzir moléculas oxidantes e, portanto, influenciam a ativação do fator de transcrição nuclear kapa B (NFκB). A proteína do macrófago 1 associada à resistência natural (NRAMP1, *natural resistance-associated macrophage protein 1*) possui efeitos sobre a função dos macrófagos, incluindo produção do TNFα e ativação do óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que ocorre através da cooperação entre os genes NRAMP1, TNFα e LTα. Existem quatro variações no gene da NRAMP1, resultando em diferentes níveis basais de atividade e sensibilidade diferencial à estimulação por agentes inflamatórios. Os alelos 1, 2 e 4 são promotores precários, enquanto o alelo 3 causa alta expressão gênica. A hiperatividade dos macrófagos, associada ao alelo 3, está ligada a uma suscetibilidade à doença auto-imune e alta resistência à infecção, enquanto o alelo 2 aumenta a suscetibilidade à infecção e protege contra a doença auto-imune.

Ocorrem também SNP em genes para citocinas antiinflamatórias. Existem pelo menos três sítios polimórficos (–1082, –819, –592) no promotor da IL-10, que influenciam a produção. Em pacientes na unidade de terapia intensiva, foi constatada a presença do alelo de alta produção *1082*G* para a IL-10 naqueles que desenvolveram falência de múltiplos órgãos, com freqüência de um quinto daquela observada na população normal.

Por conseguinte, hoje em dia, parece que cada indivíduo possui combinações de SNP em seus genes associados à inflamação, correspondendo a "impulsos inflamatórios" de diferentes intensidades quando ocorre exposição a micróbios ou lesão tecidual. Em nível individual, isso pode manifestar-se na forma de graus diferentes de morbidade e mortalidade.

Em geral, os homens são mais sensíveis do que as mulheres às influências genômicas sobre a intensidade do processo inflamatório. Em um estudo do genótipo LTα e da taxa de mortalidade da sepse, observou-se que os homens que apresentavam um genótipo *TNFB22* (LTα +252AA) tiveram uma taxa de mortalidade de 72%, em comparação com homens que apresentavam *TNFB11* (LTα +252GG), cuja taxa de mortalidade foi de 42%. Nas mulheres, as taxas de mortalidade para os dois genótipos foram de 53 e 33%, respectivamente. Em um estudo de pacientes submetidos a cirurgia para câncer gastrintestinal, constatou-se que as concentrações de CRP e IL-6 no período pós-operatório foram mais elevadas nos homens do que nas mulheres. A análise de múltiplas variáveis mostrou que os homens com o alelo *TNF*2 (TNFα –308A) tiveram respostas mais acentuadas do que os homens sem este alelo. A influência genômica não foi observada nas mulheres. Além disso, a presença do alelo IL–1-511T foi associada a maior permanência no hospital em homens idosos internados no departamento geriátrico. As mulheres não foram afetadas por essas influências genéticas.

Muitos estudos demonstraram uma ligação bem definida entre a obesidade, o estresse oxidativo e a inflamação. A ligação pode residir na capacidade do tecido adiposo de produzir citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNFα. Existe uma relação positiva entre a adiposidade e a produção de TNF. Foi constatado que a leptina influencia a produção de citocinas pró-inflamatórias. Por conseguinte, os triglicerídios plasmáticos, a massa de gordura corporal e a inflamação podem estar livremente associados, em virtude dessas relações endócrinas.

Em uma investigação da produção de citocinas em homens sadios, um dos autores verificou que, na população do estudo como um todo, não houve nenhuma relação estatisticamente significativa entre o IMC, os triglicerídios plasmáticos em jejum e a capacidade das CMSP de produzir TNFα. Entretanto, os indivíduos com o genótipo LTα +252AA (associado a uma produção elevada de TNF) demonstraram uma relação significativa entre a produção de TNF e o IMC e triglicerídios em jejum. Por conseguinte, apesar de a população do estudo ser constituída por indivíduos sadios, houve indivíduos com um genótipo que resultou em fenótipo "velho" em relação aos lipídios plasmáticos, IMC e inflamação.

Efeitos adversos das citocinas pró-inflamatórias sobre a composição corporal

A experiência no mundo inteiro mostra que as infecções constituem potentes inibidores do crescimento. As ações da IL-1, da IL-6 e do TNF impõem ao organismo um elevado custo metabólico. O substrato liberado do músculo, da pele e do osso sob sua influência sem dúvida alguma irá nutrir o sistema imunológico e contribuir na cicatrização de feridas; entretanto, numa criança em fase de crescimento, observa-se um conflito de interesses, de modo que os nutrientes serão afastados do processo de crescimento. O custo metabólico da ação das citocinas também tem efeitos potencialmente deletérios nos adultos. Na malária, na tuberculose, na sepse, no câncer, na infecção pelo vírus da imuno-

deficiência humana (HIV) e na artrite reumatóide, as citocinas provocam uma perda do tecido sem gordura, podendo debilitar gravemente o indivíduo. É um fenômeno bem conhecido o fato de a infecção ser acompanhada de elevação da temperatura corporal e aumento no débito de produtos de excreção nitrogenados na urina. A perda de nitrogênio de um adulto durante uma infecção bacteriana pode ser equivalente a 60 g de proteína tecidual e, num período de malária persistente, de mais de 500 g de proteína.

Existem quatro condições clínicas que provocam catabolismo protéico máximo: (a) queimaduras de terceiro grau afetando mais de 30% da área de superfície corporal, (b) traumatismo múltiplo, (c) traumatismo craniano fechado com baixo escore de coma de Glasgow e (d) sepse grave. Essas condições resultam em perdas de nitrogênio de até 30 g/dia, o que equivale a 200 g de proteína tecidual. Esta última corresponde a uma perda de 900 g de tecido sem gordura/dia, no valor de conversão habitual de 30:1 para o tecido sem gordura-gramas de nitrogênio.

Ocorrem alterações endócrinas importantes durante a resposta inflamatória sistêmica, que possuem impacto sobre o crescimento e a composição tecidual. Observa-se uma diminuição dos estímulos anabólicos para o crescimento, incluindo redução da testosterona e resistência à insulina. Apesar dos aumentos no hormônio do crescimento, intensificando a mobilização de gordura e a gliconeogênese, o hormônio não promove a produção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) pelo fígado, que é responsável pelas ações do hormônio do crescimento na promoção do crescimento. Além disso, a resistência à insulina no metabolismo dos carboidratos favorece um aumento na produção hepática de glicose e redução da captação pelo músculo esquelético.

Essas alterações, que à primeira vista parecem ser prejudiciais, podem ser benéficas durante a resposta inflamatória sistêmica, primariamente porque resultam em aumento do nível de glicemia. A glicose é um combustível metabólico ideal, visto que, em virtude da ausência de carga e de seu tamanho pequeno, sofre fácil difusão e pode ser oxidada a produtos facilmente excretados (dióxido de carbono e água), ou pode ser tipicamente metabolizada para produzir ATP, através da glicólise anaeróbica, sem a necessidade de oxigênio. Este último processo é particularmente importante nos tecidos isquêmicos e nos macrófagos e fibroblastos, que são anaeróbios facultativos.

Outros resultados benéficos da resposta inflamatória sistêmica incluem a liberação de glutamina do músculo, que é importante para as células do sistema imunológico e outras células de rápida divisão. Além disso, a formação de íons amônio a partir da desaminação da glutamina ajuda no equilíbrio ácido-básico.

Lesão potencial da interação de oxidantes com a produção de citocinas

Existem outras características na biologia das citocinas que podem causar lesão indireta do indivíduo com infecção. As moléculas oxidantes produzidas pelo sistema imunológico para matar os microrganismos invasores também podem ativar a importante molécula de controle celular NFκB. Este fator é um "comutador" de controle para processos biológicos, nem todos os quais são vantajosos para o indivíduo. O NFκB ativado migra para o núcleo, onde "liga" genes para a produção de citocinas, glutationa e proteínas de fase aguda. Todavia, infelizmente, esse fator também aumenta a replicação do HIV. Essa seqüência de eventos explica a capacidade das infecções menores de acelerar a progressão de indivíduos com infecção pelo HIV para a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) (Fig. 16.4).

Na última década, tornou-se cada vez mais evidente que o estado nutricional e o aporte de nutrientes específicos de um indivíduo podem modificar a biologia das citocinas, com importantes implicações para a saúde e o bem-estar do indivíduo.

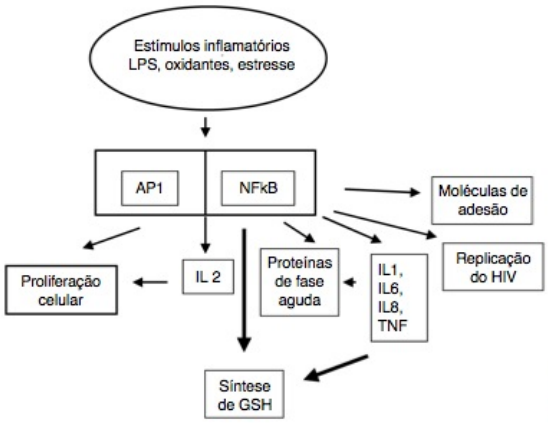


Fig. 16.4 Efeito dos estímulos inflamatórios sobre a biologia celular através da ativação dos fatores de transcrição. AP1, proteína ativadora 1; NFκB, fator nuclear kapa B; IL, interleucina; GSH, forma reduzida da glutationa.

16.6 Influência da desnutrição sobre aspectos importantes da resposta das citocinas

A desnutrição exerce um importante efeito sobre a atuação normal dos componentes imunes e inflamatórios do sistema imunológico. De certo modo, a desnutrição foi a primeira doença conhecida de "imunodeficiência adquirida"; os efeitos da desnutrição têm muito em comum com a AIDS posteriormente reconhecida, causada pela infecção pelo HIV. A desnutrição influencia praticamente todos os componentes da resposta imune. Os mais óbvios incluem redução no número e na função dos linfócitos associados à imunidade celular, retração ou comprometimento do desenvolvimento dos órgãos do sistema imunológico (timo, baço e tecido linfóide associado ao intestino) e supressão de alguns aspectos da resposta inflamatória.

Influência da desnutrição protéico-energética

As crianças hospitalizadas com desnutrição protéico-energética freqüentemente não apresentam febre quando sofrem invasão bacteriana, viral e parasitária. Com o processo de reabilitação nutricional, as crianças tornam-se febris e podem desenvolver uma resposta inflamatória maciça, caracterizada por lesão oxidativa e sintomas "semelhantes ao choque". Não se sabe se o estado afebril se deve à redução da produção de citocinas ou a alterações na capacidade de resposta do sistema nervoso central. Estudos realizados em ratos, coelhos e cobaias mostraram que as dietas com deficiência de proteína reduzem a capacidade dos macrófagos de produzir citocinas. Nos macacos, foi também constatada uma depressão de outras funções dos macrófagos, como capacidade de fagocitar e matar microrganismos.

Nos seres humanos, a deficiência pura de proteínas não existe como entidade distinta, porém ocorre em associação à deficiência de outros nutrientes. Todavia, foi demonstrado, através de estudos realizados em Boston, em 1982, que os leucócitos circulantes de pacientes idosos desnutridos tinham uma capacidade reduzida de produzir citocinas inflamatórias, podendo a função normal ser restaurada através de suplementos dietéticos de proteína e energia. Paradoxalmente, foi relatado que a privação crônica de alimento em indivíduos previamente sadios aumentou a produção de TNF por monócitos estimulados pela fito-hemaglutinina (PHA). Foi observado um fenômeno semelhante na produção basal de TNF em pacientes com anorexia nervosa.

Influência da deficiência de vitamina A

O aporte de vitamina A exerce um potente efeito sobre a função imunológica das populações com desnutrição. Estudos de suplementação mostraram uma redução de aproximadamente 30% na taxa de mortalidade infantil em muitos países onde a deficiência de vitamina A é endêmica. Os mecanismos envolvidos no aumento da eficiência do sistema imunológico não estão totalmente esclarecidos; todavia, é provável que os efeitos do nutriente sobre a melhora das barreiras epiteliais e a produção de IgA possam desempenhar um papel. Além disso, foi constatado que os suplementos de vitamina A aumentam a produção de IL-1 em crianças desnutridas. Foi também constatado que os suplementos de zinco exercem um efeito restaurador sobre a função imune em animais experimentais e indivíduos desnutridos. São fornecidos mais detalhes sobre os efeitos dos micronutrientes sobre a função imune nos Caps. 8 e 9 da *Introdução à Nutrição Humana*, nesta série.

16.7 Defesas antioxidantes e seu impacto sobre os sistemas imunológico e inflamatório

O aumento na produção de oxidantes que ocorre na presença de citocinas está associado ao risco de que os tecidos sadios do corpo também sejam lesados, assim como os microrganismos invasores. Quando a síntese de glutationa foi bloqueada em ratos através da injeção de dietil maleato, uma dose subletal de TNF tornou-se letal. O início da sepse nos pacientes (que evoluem para o desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos) provoca uma diminuição transitória da capacidade antioxidativa total do sangue. A capacidade normaliza-se no decorrer dos 5 dias seguintes. Entretanto, essa situação não foi observada em pacientes que morreram, nos quais os valores permaneceram bem abaixo da faixa normal. Os oxidantes aumentam a produção de várias citocinas através da ativação de fatores de transcrição nuclear, como o NFκB e a proteína ativadora 1 (AP1). Uma modificação no estado redox da célula resulta em ativação desses fatores e migração para o núcleo, onde dão início à transcrição de uma ampla variedade de genes associados à inflamação e proliferação celular (Fig. 16.4).

As citocinas pró-inflamatórias produzem aumento de vários componentes da defesa antioxidativa. Ocorre aumento na síntese de glutationa e nas atividades da superóxido dismutase (SOD), catalase, glutationa peroxidase e redutase. A gama-glutamil cisteína sintetase, a enzima que limita a velocidade na via de biossíntese da glutationa, possui um domínio ativado pelo NFκB na região promotora de seu gene.

Normalmente, a capacidade das citocinas de aumentar o nível de defesas antioxidantes oferece uma forma de proteção para os tecidos do hospedeiro. Entretanto, há evidências de lesão oxidativa numa ampla variedade de condições clínicas nas quais ocorre produção de citocinas. Verifica-se a presença de peróxidos de lipídios e aumento das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, *thiobarbituric acid-reactive substances*) no sangue de pacientes com choque séptico, infecção assintomática pelo HIV, hepatite C crônica, câncer de mama, fibrose cística, diabetes melito e hepatopatia alcoólica. Os peróxidos também aumentam após quimioterapia para o câncer, cirurgia cardíaca a céu aberto, transplante de medula óssea e hemodiálise.

Papel central da glutationa na defesa antioxidante

Enquanto todos os antioxidantes são importantes na manutenção das defesas antioxidantes, a glutationa é um membro central desse

grupo de compostos, em virtude de seu papel multifuncional na manutenção de outros antioxidantes (alfa-tocoferol, ascorbato) num estado reduzido, ao atuar como reservatório de aminoácidos contendo enxofre para a síntese de proteínas de fase aguda e ao funcionar como imunomodulador.

Além de seu papel central como componente da defesa antioxidante, a glutationa pode influenciar vários aspectos da função imune que estão relacionados aos linfócitos T. As funções das células T podem ser potencializadas pela administração de glutationa *in vivo*. Todavia, a relação entre as concentrações celulares e o número de células é complexa. Nos indivíduos sadios, o número de linfócitos T auxiliares (CD4+) e supressores (CD8+) aumentou paralelamente a concentrações intracelulares de glutationa de até 30 nmol/mg de proteína. Ocorre um aumento de 7% nas células CD4+ e de 50% nas células CD8+ dentro da faixa de concentração. Entretanto, o número de ambos os subgrupos diminuiu com concentrações entre 30 e 50 nmol/mg de proteína. Quando os indivíduos do estudo entraram num programa de exercício físico intensivo diário, durante 4 semanas, foi constatada uma queda das concentrações de glutationa no fígado, músculo e sangue. Os indivíduos com concentrações de glutationa dentro da faixa ideal antes do exercício físico, que apresentaram uma queda da concentração após o exercício, exibiram um declínio de 30% no número de células T CD4+. O declínio no número de células T foi impedido pela administração de *N*-acetil cisteína, que não interrompeu o declínio na concentração de glutationa. Por conseguinte, os estudos sugerem que a função das células imunes pode ser sensível a uma variedade de compostos sulfidrílicos intracelulares, incluindo glutationa e cisteína.

Em indivíduos HIV-positivos e pacientes com AIDS, observou-se uma redução nos níveis plasmáticos e celulares de glutationa. No momento atual, não se sabe ao certo se a depleção na população de linfócitos está relacionada a esse fenômeno.

Depleção das defesas antioxidantes por infecção e traumatismo

Conforme assinalado anteriormente, o aumento das defesas antioxidantes que ocorre durante o processo inflamatório pode não ser capaz de proteger por completo o indivíduo da lesão tecidual. Além disso, em algumas doenças, pode ocorrer diminuição de alguns componentes da defesa antioxidante. As observações efetuadas em animais experimentais e pacientes indicam que ocorre depleção das defesas antioxidantes durante a infecção e após a lesão. Em camundongos infectados pelo vírus da influenza, houve uma redução de 27, 42 e 45% nos níveis sangüíneos de vitamina C, vitamina E e glutationa, respectivamente. Na infecção assintomática pelo HIV, foram observadas reduções significativas da glutationa no sangue e no líquido de revestimento epitelial dos pulmões.

Em pacientes submetidos a cirurgia abdominal eletiva, foi constatada uma redução do teor de glutationa do sangue e do músculo esquelético de 10 e 42%, respectivamente, em 24 h após a cirurgia. Enquanto os valores no sangue retornaram lentamente aos níveis pré-operatórios, as concentrações no músculo ainda estavam deprimidas em 48 h no pós-operatório. Além disso, foi observada uma concentração reduzida da glutationa tecidual na hepatite C, colite ulcerativa e cirrose. Em pacientes com melanoma maligno, hipernefroma metastático e câncer de cólon metastático, as concentrações plasmáticas de ácido ascórbico declinaram de seus valores normais para níveis quase indetectáveis em 5 dias após o início do tratamento com IL-2. Nos pacientes com doença intestinal inflamatória, ocorreram reduções consideráveis das concentrações de ácido ascórbico na mucosa intestinal inflamada.

Riscos de lesão oxidante impostos pela nutrição parenteral com soluções contendo AGPI

Muitas fontes de lipídios nas formulações para nutrição parenteral total (NPT) são ricas em ácidos graxos poliinsaturados (AGPI). As necessidades de vitamina E antioxidante estão relacionadas com a ingestão de AGPI, visto que esses ácidos graxos são suscetíveis à peroxidação. O risco de peroxidação aumentada torna-se aparente em pacientes com NPT domiciliar. Quando voluntários sadios e pacientes com NPT domiciliar receberam uma infusão rica em ácido linoléico, houve uma acentuada elevação do pentano da respiração, indicando um aumento da peroxidação dos lipídios. O aporte de vitamina E foi de 45 mg/dia.

Foram também obtidas evidências de depleção das defesas antioxidantes e aumento da peroxidação dos lipídios em pacientes com nutrição parenteral domiciliar em um estudo no qual foi administrada NPT rica em *n*-6. O malonato dialdeído sérico (um índice de peroxidação dos lipídios) exibiu uma correlação positiva com a administração de AGPI *n*-6 e uma correlação negativa com o alfa-tocoferol plasmático. As medidas clínicas para melhorar o estado do ferro podem aumentar inadvertidamente o estresse oxidante. Em condições normais, as concentrações de ferro livre são mantidas em níveis muito baixos nos tecidos, através de seqüestro por proteínas de ligação durante a inflamação, visto que o íon catalisa a produção de radicais livres. Por conseguinte, a administração de ferro a pacientes que apresentam SRIS muitas vezes pode ser prejudicial.

Pode-se verificar que as defesas antioxidantes do corpo não oferecem uma proteção completa para os tecidos do hospedeiro contra as moléculas oxidativas produzidas pelo sistema imunológico. Por conseguinte, existe o potencial de melhorar as defesas antioxidantes. A capacidade do hospedeiro de aumentar as defesas antioxidantes irá depender do aporte prévio e concomitante de nutrientes. A síntese de proteínas da fase aguda e de glutationa é influenciada pelo aporte de proteínas, pela suficiência dos aminoácidos contendo enxofre e pela suplementação de glutamina. O aporte de miconutrientes, como cobre, zinco e selênio, influencia

a atividade das enzimas antioxidantes. Outros componentes das defesas antioxidantes provêm diretamente da dieta e incluem ácido ascórbico, tocoferóis, betacaroteno e vários fitoquímicos (ver Cap. 14 em *Nutrição e Metabolismo*).

Imunomodulação através de manipulação das defesas antioxidantes

Sem dúvida alguma, as defesas antioxidantes proporcionam um alvo potencialmente efetivo para a imunomodulação. Um número impressionante de estudos realizados em modelos animais de infecção e traumatismo em indivíduos sadios, bem como em pacientes hospitalizados, indica que uma ampla diversidade de nutrientes é capaz de modular o funcionamento do sistema imune. Esses nutrientes incluem proteínas, aminoácidos específicos, AGPI, cobre, zinco, ferro, vitaminas B_6, C e E e riboflavina. Todos esses nutrientes estão ligados, direta ou indiretamente, à defesa antioxidante ou à capacidade do indivíduo de produzir um ambiente oxidativo em seus tecidos. Conforme ilustrado na Fig. 16.5, os mecanismos pelos quais o nutriente leva à modulação ao modificar o estado antioxidante variam, desde nutrientes que atuam claramente através desse mecanismo (vitaminas C e E) até nutrientes que alteram o ambiente oxidante/antioxidante da célula em menor grau, como parte de sua influência moduladora, através de mudanças nessa característica celular (AGPI, vitamina B_6, ferro e zinco).

As defesas antioxidantes são interligadas e interativas

Muitos dos componentes da defesa antioxidante interagem para manter a capacidade antioxidante dos tecidos. Por exemplo, quando oxidantes interagem com as membranas celulares, a forma oxidada da vitamina E é restaurada à forma antioxidante através de redução pelo ácido ascórbico. O ácido desidroascórbico formado nesse processo é reconvertido em ácido ascórbico através de interação com a forma reduzida da glutationa. Subseqüentemente, a glutationa oxidada formada na reação é reconvertida em glutationa pela glutationa redutase. Nos indivíduos sadios, uma dose diária de 500 mg de ácido ascórbico durante seis semanas resultou em aumento de 47% no teor de glutationa dos eritrócitos. Por conseguinte, as vitaminas E e C e a glutationa estão intimamente ligadas na defesa antioxidante. A vitamina B_6 e a riboflavina, que não possuem propriedades antioxidantes em si, também contribuem indiretamente para as defesas antioxidantes. A vitamina B_6 é um co-fator na via metabólica para a biossíntese de cisteína. A concentração celular de cisteína limita a velocidade no processo de síntese da glutationa. A riboflavina é um co-fator para a glutationa redutase, que mantém a maior parte da glutationa celular na forma reduzida (Fig. 16.6).

Muitos nutrientes e pró-nutrientes potencialmente imunomoduladores podem operar ao aumentar o estado da glutationa. A Fig. 16.7 mostra que a síntese de glutationa pode ser alterada por mudanças no suprimento dos três aminoácidos precursores, através de um aumento no suprimento de cisteína mediante tratamento com *N*-acetil cisteína, ou a partir de um aumento do fluxo metabólico através da via de metilação e transulfuração, auxiliada pela vitamina B_6 e pelo ácido fólico e fornecimento de L-2-oxotiazolidina-4-carboxilato (pró-cisteína).

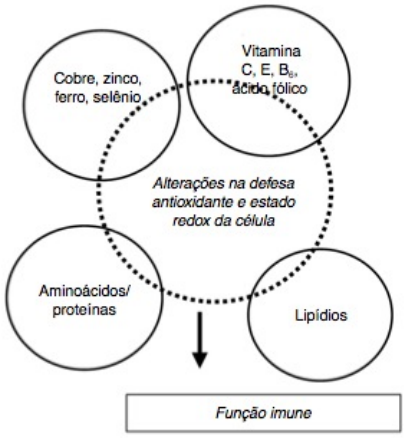


Fig. 16.5 Nutrientes que modulam a função imune por meio de influência parcial sobre as defesas antioxidantes e o estado redox da célula.

Influência antiinflamatória e imunopotencializadora dos antioxidantes

Existem evidências cada vez maiores de que os antioxidantes suprimem os componentes inflamatórios da resposta à infecção e ao traumatismo e potencializam componentes relacionados à imunidade celular. A situação inversa é observada quando ocorre depleção das defesas antioxidantes.

Influência do aporte de vitamina E

A vitamina E exerce efeitos moduladores sobre ambos os componentes inflamatório e imune da função imunológica. Em geral, a deficiência de vitamina E e o baixo teor da vitamina nos tecidos potencializam componentes da resposta inflamatória e suprimem componentes da resposta imune. A suplementação dietética de vitamina E produz o efeito oposto. Quando indivíduos idosos foram suplementados com 800 UI de alfa-tocoferol durante 30 dias, foi observado um aumento de 50% na resposta de hipersensibilidade de tipo tardio, aumento de 65% na produção de IL-2 e diminuição do estresse oxidativo, indicada por uma acentuada redução dos peróxidos lipídicos plasmáticos e aumento da TBARS.

Estudos realizados em animais demonstraram que a deficiência de vitamina E compromete a imunidade celular e humoral

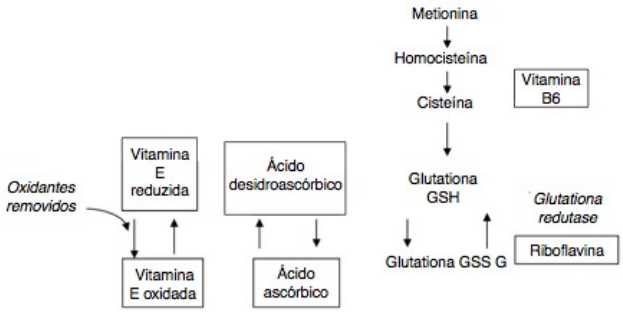


Fig. 16.6 Principais componentes da defesa antioxidante e suas relações metabólicas.

e se associa a maior incidência de doença. A suplementação da dieta com vitamina E em níveis várias vezes acima dos valores necessários aumenta a resistência a diversos patógenos. A resistência de galinhas e perus a *Escherichia coli* e de camundongos a pneumococos foi intensificada através de suplementação com vitamina E. Pode-se observar também um fenômeno semelhante nos seres humanos, visto que as evidências epidemiológicas mostram menor incidência de doença infecciosa em indivíduos com concentrações plasmáticas elevadas de alfa-tocoferol. Em ratos consumindo dietas deficientes em vitamina E e aos quais foram administradas injeções de endotoxina, foi constatada a ocorrência de maior grau de anorexia e concentrações plasmáticas mais elevadas de α_1-glicoproteína ácida e de IL-6, em comparação com animais consumindo quantidades adequadas da vitamina. Nos fumantes, um baixo aporte de vitamina E foi associado a um aumento da intensidade da resposta inflamatória à fumaça de cigarro. As concentrações plasmáticas de α_1-glicoproteína ácida foram 50% mais altas em indivíduos no tertil mais baixo de aporte, em comparação com os valores de indivíduos no tertil mais elevado.

Em indivíduos sadios e fumantes, um período de suplementação de 4 semanas com 600 UI de alfa-tocoferol resultou numa diminuição significativa da produção de TNFα a partir das CMSP estimuladas com endotoxina. O exercício físico intenso em indivíduos jovens e idosos sadios resulta no aparecimento de uma discreta resposta inflamatória, caracterizada por concentrações sangüíneas elevadas de IL-1, IL-6 e proteínas de fase aguda. A resposta foi inibida por uma suplementação de 400 UI de alfa-tocoferol, duas vezes ao dia.

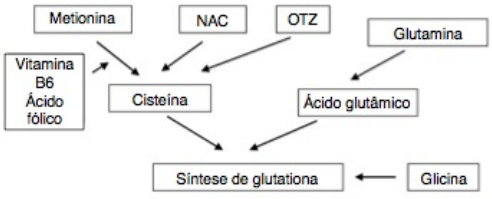


Fig. 16.7 Nutrientes e pró-nutrientes que contribuem para a síntese de glutationa. NAC, *N*-acetil cisteína; OTZ, L-2-oxotiazolidina-4-carboxilato (pró-cisteína).

Influência do aporte de vitamina C

O efeito do estado da vitamina C sobre a função imunológica foi extensamente estudado. Foram observadas altas concentrações da vitamina nas células fagocíticas. Enquanto o papel da vitamina como componente essencial da defesa antioxidante está bem estabelecido, a maioria dos estudos demonstrou apenas efeitos mínimos numa variedade de funções imunológicas. Ao contrário das deficiências de vitaminas B_6 e E e riboflavina, a deficiência de vitamina C não provoca atrofia do tecido linfóide. Estudos realizados em cobaias mostraram que a resposta humoral não é afetada pela deficiência de vitamina C, enquanto ocorre redução das respostas mediadas por células. A função das células fagocíticas é influenciada pelo estado da vitamina C. Enquanto a capacidade dos neutrófilos de cobaias com escorbuto de produzir H_2O_2 e matar estafilococos assemelha-se àquela de animais bem alimentados, os macrófagos peritoneais dos animais acometidos de escorbuto são menores e exibem uma redução de sua capacidade de migração. Todavia, não foi observado nenhum defeito na capacidade fagocítica das células.

Os efeitos do estado da vitamina C e da administração de grandes doses de ácido ascórbico sobre a resposta de voluntários sadios ao vírus do resfriado comum foram estudados com extremo detalhe. Foram observados apenas efeitos mínimos sobre a função imunológica, enquanto foi assinalada uma redução na gravidade dos sintomas. Em um estudo com corredores de maratona, a suplementação dietética com 600 mg/dia diminuiu a incidência de infecções das vias respiratórias superiores após uma competição em 50%. É interessante assinalar a observação de que o exercício vigoroso causa depleção do teor tecidual de glutationa. Por conseguinte, a inter-relação entre a glutationa e o ácido ascórbico pode desempenhar um papel no efeito do exercício sobre a função imunológica.

Quando os parâmetros imunológicos e o estado antioxidante foram determinados em homens adultos que ingeriram 250 mg/dia de vitamina C durante 4 dias, seguidos de 5 mg/dia durante 32 dias, os níveis plasmáticos de ácido ascórbico e glutationa diminuíram, e o comprometimento do estado antioxidante tornou-se evidente por um aumento de duas vezes na concentração de 8-hidroxidesoxiguanosina no sêmen. Foi observada uma queda do teor de vitamina nas CMSP, e houve redução da reação de hipersensibilidade de tipo tardio a uma reexposição a sete antígenos.

Um estudo não confirmado relatou que a suplementação de vitamina C ocasiona uma melhora em pacientes com AIDS. Um estudo *in vitro* também mostrou que uma linhagem celular de timócitos infectada pelo HIV, quando incubada com ascorbato de cálcio, glutationa e *N*-acetil cisteína, exibiu inibição da replicação do vírus. A utilidade clínica dessa observação não está bem definida, visto que seria necessária a administração intravenosa de ácido ascórbico para obter as concentrações intracelulares que mostraram ser efetivas na inibição da replicação viral *in vitro*.

O ácido ascórbico pode exercer seus efeitos mais potentes sobre o componente inflamatório da resposta imune. Em ratos nos quais foi produzida uma incapacidade congênita de sintetizar ácido ascórbico, ocorrem concentrações elevadas das proteínas de fase aguda na ausência de qualquer estímulo inflamatório aplicado. A influência inflamatória da fumaça de cigarro é modulada, em parte, pelo aporte de vitamina C. Os indivíduos consumindo menos de 80 mg/dia de vitamina C apresentaram níveis plasmáticos de ceruloplasmina e CRP 10% e 59% maiores, respectivamente, do que indivíduos com maior aporte da vitamina.

Influência da vitamina B_6

Apesar de não ter nenhuma propriedade antioxidante, a vitamina B_6 desempenha um importante papel nas defesas antioxidantes, em virtude de sua ação na via metabólica da formação de cisteína, que constitui o precursor que limita a velocidade na síntese de glutationa. O estado da vitamina B_6 possui amplos efeitos sobre a função imunológica. Estudos realizados em animais demonstraram claramente que a deficiência da vitamina resulta em notáveis efeitos sobre os tecidos linfóides. Ocorre atrofia do timo, e foi observada uma depleção dos linfócitos nos linfonodos e no baço de macacos, cães, ratos e galinhas. O processamento de antígenos foi normal; entretanto, houve redução na capacidade de produzir anticorpos contra hemácias de carneiro. Em estudos de seres humanos, a capacidade de produzir anticorpos contra antígenos tetânico e tifóide não é seriamente afetada, a não ser que a dieta também seja deficiente em ácido pantotênico.

Vários aspectos da imunidade celular também são influenciados pela deficiência de vitamina B_6. Os enxertos de pele em ratos e camundongos apresentam sobrevida mais longa durante a deficiência, e as cobaias exibem uma diminuição das reações de hipersensibilidade tardia ao bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

A deficiência de vitamina B_6 é rara nos seres humanos, mas pode ser precipitada pelo agente antituberculostático, isoniazida. Todavia, foi constatado que a deficiência experimental em indivíduos idosos diminui o número total de linfócitos no sangue, bem como a resposta proliferativa de linfócitos à fitoemaglutinina (PHA) e ConA. De forma semelhante, a produção de IL-2 é reduzida pela deficiência de vitamina. A restauração do aporte normal de vitamina B_6 através de suplementos dietéticos restabelece a função imunológica. Todavia, são necessários aportes maiores do que os valores atuais recomendados para normalizar todas as funções imunológicas, sugerindo que a função imunológica ótima só pode ser obtida dessa maneira. No momento atual, não se sabe ao certo se ocorre uma situação semelhante em indivíduos mais jovens.

Um mecanismo envolvido no efeito da vitamina B_6 sobre a função imunológica pode residir na importância da vitamina na síntese de cisteína, conforme delineado anteriormente. A deficiência da vitamina pode limitar a disponibilidade da cisteína para a síntese de glutationa. Nos ratos, a deficiência de vitamina B_6 resultou em diminuições das concentrações de glutationa no plasma e no baço de 12 e 21%, respectivamente. Em mulheres jovens sadias, a administração de grandes doses de vitamina B_6 (27 mg/dia, durante duas semanas) resultou em aumento de 50% no teor plasmático de cisteína, presumivelmente através de um fluxo aumentado na via de transulfuração do metabolismo da metionina. Como a cisteína é um substrato que limita a velocidade no processo de síntese da glutationa, esses achados podem ter implicações na resposta a patógenos, devido à importância da glutationa na proliferação dos linfócitos e defesa antioxidante (ver Seção 16.7). Todavia, enquanto a vitamina B_6 possui efeitos celulares sobre o sistema imunológico, faltam evidências relativas a qualquer efeito sobre a resposta inflamatória.

Mecanismos dos efeitos antiinflamatórios e imunopotencializadores dos antioxidantes

Existem vários mecanismos possíveis para explicar as ações antiinflamatórias e imunopotencializadoras dos antioxidantes. A lesão oxidante das células cria, indiretamente, um efeito pró-inflamatório através da produção de peróxidos de lipídios. Essa situação pode levar a supra-regulação da atividade do NFκB, visto que o fator de transcrição é ativado em culturas de células endoteliais com o principal AGPI dietético *n*-6, o ácido linoléico, sendo o efeito inibido pela vitamina E e pela *N*-acetil cisteína. Uma mudança no estado redox da célula para condições mais oxidativas leva diretamente a uma ativação do NFκB. Ao "subjugar" os oxidantes, os antioxidantes anulam a tendência à ativação do NFκB.

Efeitos diferenciais dos oxidantes e antioxidantes sobre a ativação de fatores de transcrição

Estão surgindo evidências de que nem todos os fatores de transcrição respondem da mesma forma aos efeitos dos antio-

xidantes. Em um estudo *in vitro* de células HeLa e células de rim embrionário humano, tanto o TNF quanto o peróxido de hidrogênio levaram à ativação do NFκB e AP1. A adição do antioxidante sorbitol ao meio levou à supressão da ativação do NFκB (conforme esperado), porém à ativação da AP1 (Fig. 16.8). Por conseguinte, o ambiente antioxidante da célula pode exercer efeitos opostos sobre fatores de transcrição estreitamente associados à inflamação (por exemplo, NFκB) e proliferação celular (AP1).

Foram observadas evidências adicionais desse efeito bifásico quando a glutationa foi incubada *in vitro* com células imunes de adultos jovens. A elevação do teor celular de glutationa foi acompanhada de aumento na produção de IL-2 e da resposta mitogênica à ConA, com diminuição na produção dos mediadores inflamatórios, prostaglandina E2 (PGE2) e leucotrieno B4 (LTB4). Conforme assinalado anteriormente, a suplementação de indivíduos idosos com grandes doses de alfa-tocoferol não apenas melhora a produção de IL-2 e a imunidade celular, mas também diminui a TBARS no plasma, que pode ter surgido de um estado pró-inflamatório. Com efeito, foi assinalado que, em indivíduos idosos sadios, ocorre aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, que pode estar ligado à perda de tecido sem gordura observada durante o processo de envelhecimento.

A modificação do teor de glutationa no fígado, pulmão, baço e timo de ratos jovens por meio de dietas com teor variado de caseína resultou em alteração no número de células imunes nos pulmões. Foi constatado que o número de neutrófilos pulmonares diminuiu com a ingestão de proteína dietética e o teor de glutationa tecidual nos animais não estressados. Todavia, em animais aos quais foi administrado lipopolissacarídeo (LPS), o número de células exibiu uma relação inversa com o teor tecidual de glutationa. A adição de metionina às dietas deficientes em proteína normalizou o teor de glutationa e restabeleceu o número de neutrófilos pulmonares àquele observado em animais não estressados alimentados com dieta com teor adequado de proteína.

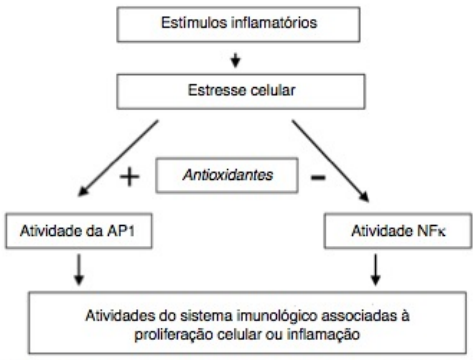


Fig. 16.8 Hipótese para explicar os efeitos antiinflamatórios e imunopotencializadores dos antioxidantes. AP1, proteína ativadora 1; NFκB, fator nuclear kapa B.

Por conseguinte, pode-se aventar a hipótese de que os antioxidantes exercem efeito imunopotencializador ao ativar fatores de transcrição, que estão fortemente associados à proliferação celular (por exemplo, AP1), bem como um efeito antiinflamatório ao prevenir a ativação do NFκB por oxidantes produzidos durante a resposta inflamatória (Fig. 18.6).

16.8 Efeitos imunomoduladores dos lipídios

Foi constatado serem os lipídios potentes moduladores da inflamação — um fato não surpreendente em vista do grande número de compostos moduladores já citados, que derivam da hidrólise dos fosfolipídios da membrana através da ação da fosfolipase A2 (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), fosfolipase C (diacilglicerol (DAG)), fosfolipase D (ácido fosfatídico) e esfingomielinases (ceramida). Muitos desses mediadores lipídicos modulam a atividade de cinases nas vias de sinalização intracelular (por exemplo, MAP cinases) ou fatores de transcrição (por exemplo, NFκB).

Modo de ação da composição dos ácidos graxos sobre a biologia das citocinas

As gorduras consumidas na dieta contêm quantidades e proporções amplamente diferentes de ácidos graxos insaturados. Muitos óleos vegetais (por exemplo, óleo de milho, açafrão e girassol) são ricos no AGPI *n*-6, ácido linoléico (AL). As gorduras animais saturadas, como as da carne de vaca, cordeiro e manteiga, contêm baixas concentrações de ácido linoléico, assim como o óleo de coco. Todas as outras gorduras de origem vegetal são ricas em ácido linoléico. Os óleos de milho e de palma, o azeite de oliva e a manteiga contêm quantidades consideráveis do ácido graxo monoinsaturado, ácido oléico. Os óleos de peixe gorduroso são ricos nos AGPI *n*-3 de cadeia longa, ácido eicosapentaenóico (AEP) e ácido docosaexaenóico (ADH). O AGPI *n*-3 ácido linolênico (ALN) pode atuar como precursor do AEP e do ADH. O ALN deriva de vegetais de folhas, embora nenhum, à exceção do óleo de linhaça, seja particularmente rico nesse nutriente.

O local mais provável da célula onde os lipídios podem modular a inflamação é a membrana celular. Os ácidos graxos insaturados da dieta podem alterar a composição das cadeias de ácidos graxos dos fosfolipídios da membrana. Os ácidos graxos podem ser incorporados em qualquer uma das várias classes de fosfolipídios na membrana: fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), fosfatidilinositol (PI) e esfingomielina (SPH). Por conseguinte, a natureza do substrato para a produção de PG, LT, DAG, ácido fosfatídico e ceramida pode ser modificada.

As alterações na composição de ácidos graxos também podem exercer uma influência biofísica sobre a estrutura da membrana ao alterar suas características de fluidez. Teoricamente, as alterações na fluidez podem influenciar a atividade de enzimas associadas à membrana, que são importantes no controle da produção de citocinas. Por exemplo, mudanças na fluidez podem alterar a atividade das proteínas G, alterando, assim, a atividade dos sistemas enzimáticos influenciados pelas proteínas G (por exemplo, atividade da adenilato ciclase, fosfolipase A2 (PLA2) e fosfolipase C). A ocorrência de alterações nos fosfolipídios da membrana também exerce influência direta sobre a síntese de mediadores derivados dos lipídios, como eicosanóides, DAG, ácido fosfatídico, ceramida e fator de ativação das plaquetas.

A composição de ácidos graxos de todos esses mediadores reflete a composição dos fosfolipídios da membrana. O padrão de produção de eicosanóides é influenciado pelo ácido graxo incorporado na posição *sn*-2, visto que a ativação da PLA2 determina a liberação de ácido graxo desse local para a síntese de eicosanóides. A posição é habitualmente ocupada por ácidos graxos insaturados. O ácido araquidônico (AA) é o composto original dos prostanóides e leucotrienos das séries 2 e 4, respectivamente, enquanto o APE é o precursor dos prostanóides e leucotrienos menos potentes das séries 3 e 5, respectivamente. O ácido eicosatetraenóico (AET), que é produzido nas deficiências de ácidos graxos essenciais, não serve como precursor dos eicosanóides e, portanto, reduz drasticamente as prostaglandinas da série 2, as prostaciclinas, os tromboxanos e os leucotrienos da série 4. Por conseguinte, a composição da gordura na dieta pode modular as proporções de todos os três precursores de eicosanóides (Fig. 16.9).

Influência das gorduras sobre as respostas a agentes inflamatórios e doenças

Teoricamente, as gorduras podem influenciar a inflamação ao alterar a produção de citocinas e outros mediadores da inflamação ou ao modificar a sensibilidade dos tecidos-alvo a mediadores inflamatórios, ou através de uma ação em ambos os níveis. Os lipídios também exercem efeitos consideráveis e profundos sobre os aspectos celular e humoral da imunidade. Esses aspectos são tratados detalhadamente no Cap. 5 de *Nutrição e Metabolismo* dessa série de livros.

Em termos gerais, os AGPI *n*-3 exercem uma infra-regulação ou inibição sobre os processos de proliferação e função das células T. Os ácidos graxos monoinsaturados podem exercer um efeito semelhante, porém menos potente.

Foram conduzidos estudos para investigar a influência dos lipídios sobre as respostas de animais a bactérias, extratos bacterianos, queimaduras, outras formas de lesão e injeções de citocinas pró-inflamatórias recombinantes. Além disso, vários estudos examinaram os efeitos dos lipídios sobre a produção *in vivo* e *in vitro* de citocinas pró-inflamatórias de células do sistema imunológico. Foi também examinada a capacidade dos lipídios de modificar o processo inflamatório global tanto em modelos animais quanto em estados mórbidos nos seres humanos.

Influência das gorduras sobre as respostas a citocinas pró-inflamatórias e agentes inflamatórios

Numerosos estudos mostraram que as gorduras ricas em AGPI *n*-3 exercem uma influência antiinflamatória generalizada. Cobaias alimentadas com óleo de peixe durante seis semanas apresentaram febre mais baixa em resposta a IL-1 do que animais que receberam óleo de açafrão. De forma semelhante, ratos alimentados com óleo

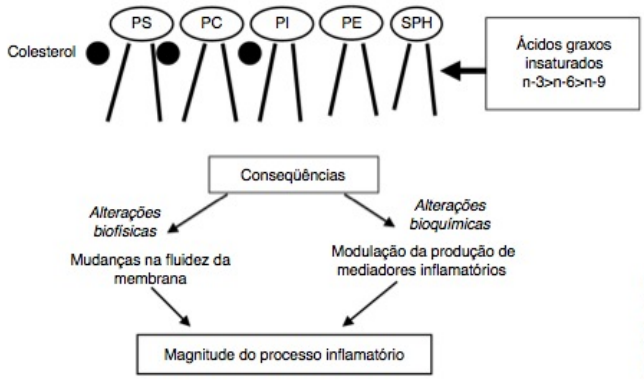


Fig. 16.9 As conseqüências da incorporação diferencial de ácidos graxos insaturados nas membranas de células produtoras de citocinas e sensíveis às citocinas. PS, fosfatidilserina; PC, fosfatidilcolina; PE, fosfatidiletanolamina; PI, fosfatidilinositol; e SPH, esfingomielina.

de peixe exibiram menor grau de anorexia em resposta à IL-1 e ao TNF do que animais que receberam óleo de milho.

O azeite de oliva e a manteiga que, à semelhança do óleo de coco, possuem baixo teor de ácido linoléico, suprimem quase sem exceção os efeitos dos agentes inflamatórios que são claramente mediados por eicosanóides, como anorexia e febre, bem como aqueles não mediados, como elevação das concentrações plasmáticas de proteínas de fase aguda e aumento na taxa de síntese protéica no fígado, pulmão e rim. O azeite de oliva e a manteiga contêm quantidades consideráveis do ácido graxo monoinsaturado, ácido oléico, que pode conferir propriedades antiinflamatórias a essas gorduras.

A adição de azeite de oliva à dieta de ratos suprimiu quase por completo as respostas metabólicas à injeção de endotoxina. Por outro lado, as dietas ricas em ácido linoléico tiveram uma influência pró-inflamatória em modelos animais de inflamação. A resposta inflamatória à queimadura em cobaias foi potencializada pelo óleo de açafrão quando representou 30-50% da energia dietética. Nos ratos, o grau de anorexia, a queda da temperatura corporal e elevação da ceruloplasmina e o aumento de teor de proteína e zinco do fígado em resposta a injeções de endotoxina aumentaram de modo gradual quando foi incluído óleo de milho à dieta em quantidades de 50, 100 e 200 g/kg.

Embora o ácido oléico seja capaz de inibir a incorporação do ácido linoléico e do ácido araquidônico nos fosfolipídios de membrana, é improvável que exerça sua influência sobre as respostas das proteínas viscerais ao modular o metabolismo dos eicosanóides. Estudos *in vitro* mostraram que o ácido oléico também é capaz de ativar a proteinoquinase C, que tem sido implicada na infra-regulação dos receptores de TNF.

O colesterol pode exercer um efeito pró-inflamatório ao potencializar a produção de citocinas. Estudos realizados em coelhos mostraram que a síntese de IL-1 e de TNF na parede da aorta em resposta a uma injeção de LPS foi intensificada com a inclusão de colesterol (3 g/kg) em dietas contendo óleo de milho. O colesterol também pode exercer um efeito pró-inflamatório mais generalizado. Estudos *in vitro* de monócitos mostraram que a sua incubação com colesterol aumentou a expressão de produtos da subregião HLA-D. Foi também constatado que o colesterol aumenta a resposta proliferativa dos linfócitos humanos do sangue periférico à PHA.

Em resumo, parece que a intensidade de muitas das alterações metabólicas que fazem parte do processo inflamatório é influenciada pelo teor de ácidos graxos insaturados e de colesterol da dieta. Enquanto os AGPI *n*-6 e o colesterol exercem uma influência pró-inflamatória, os AGPI *n*-3 e os ácidos graxos monoinsaturados possuem o efeito oposto.

Influência das gorduras sobre a produção de citocinas

Relativamente poucos estudos examinaram os efeitos moduladores dos lipídios sobre a capacidade das células de produzir citocinas. Em voluntários humanos, a suplementação da dieta durante 6 semanas com 18 g/dia de concentrado de óleo de peixe rico em AEP e ADH reduziu em pelo menos um terço a capacidade dos monócitos de produzir IL-1α e β e TNFα e β. O efeito ainda continuou evidente em 10 semanas após a suspensão da suplementação dietética. Foi observado um efeito supressor semelhante da suplementação dietética com óleo de peixe na produção de IL-1 por monócitos estimulados em pacientes com artrite reumatóide, bem como na produção de IL-1, IL-6 e TNF em mulheres jovens e idosas. No estudo de pacientes com artrite reumatóide, foram administrados suplementos de azeite de oliva ao grupo de controle. Neste grupo também, foi observada uma queda na capacidade de produzir IL-1. O efeito não atingiu um significado estatístico; entretanto, o efeito é interessante em vista da natureza antiinflamatória do azeite de oliva em estudos de animais e na sugestão de que a artrite reumatóide é menos comum nas regiões mediterrâneas da Europa do que em outros locais.

Estudos realizados em ratos, em que foi examinada a capacidade de vários tipos de gorduras com diferente teor de ácidos graxos insaturados de modificar a produção de citocinas por macrófagos peritoneais, indicaram que a produção de IL-1 exibiu uma relação positiva com a ingestão de AGPI *n*-6, enquanto a produção de IL-6 teve uma correlação com a ingestão total de ácidos graxos insaturados. O estudo em ratos foi acompanhado, em parte, dos resultados de uma investigação sobre a influência de uma dieta de redução do colesterol sobre a função imunológica de indivíduos de meia-idade. Uma mudança na ingestão de AGPI *n*-6 de 6,6 para 8,8% da energia dietética resultou em aumento de 62 e 47% na produção de IL-1 e TNF, respectivamente, por monócitos estimulados. A adição de 0,54% de energia na forma de AGPI *n*-3 anulou esse efeito e resultou numa diminuição de 40 e 7% na produção das duas citocinas, respectivamente.

Influência das gorduras sobre as respostas inflamatórias na doença em modelos animais e seres humanos

Os sintomas inflamatórios na artrite reumatóide, psoríase, asma, doença de Crohn e colite ulcerativa melhoram com o óleo de peixe. A perda considerável de peso que ocorre no câncer pancreático é evitada com um suplemento diário de óleo de peixe. Constatou-se que a administração, durante um período de 5 dias, de NPT contendo uma mistura de óleo de soja, triglicerídios de cadeia média (TCM), azeite de oliva e óleo de peixe (SMOP) a pacientes cirúrgicos reduziu a relação LTB4/LTB5 e diminuiu a permanência hospitalar em 7 dias. Foi observado que a suplementação com óleo de peixe leva a um desfecho benéfico após transplante renal em termos de redução dos episódios de rejeição e melhora da função do transplante. Melhora também o desfecho no distúrbio raro e geralmente fatal da nefropatia por IgA.

Existem muitos modelos animais de inflamação aguda e crônica em que foi constatado que as gorduras modulam esses

processos. O óleo de peixe protegeu suínos, ratos e cobaias dos efeitos letais da endotoxina. O óleo exerceu efeito protetor na colite experimental em ratos. Reduziu também a resposta metabólica à queimadura em cobaias, o número de células polimorfonucleares nas bolsas de ar de ratos expostos a albumina sérica bovina e o grau de anorexia e perda de peso em camundongos que receberam MAC16 de adenocarcinoma de cólon. As dietas ricas em TCM produziram efeitos semelhantes de melhora no mesmo modelo de caquexia por câncer.

Mecanismos pelos quais as gorduras modulam a função imunológica: observações de estudos experimentais

A maneira mais provável pela qual os lipídios podem modular a biologia das citocinas pró-inflamatórias consiste em modificar a composição de ácidos graxos das cadeias dos fosfolipídios nas membranas celulares. Os ácidos graxos competem pela sua incorporação na estrutura fosfolipídica. A afinidade de incorporação segue a seguinte ordem: ácido linolênico > ácido linoléico > ácido oléico. Além disso, o ácido araquidônico e o AEP da dieta podem ser incorporados em fosfolipídios. O AEP é incorporado com maior afinidade em relação a todos os ácidos graxos insaturados. Estudos realizados em ratos indicam que o AEP exerce um efeito antiinflamatório ao deslocar o ácido araquidônico da membrana. Outros AGPI *n*-3, como o ADH e ácido alfa-linolênico, são muito menos efetivos em sua influência antiinflamatória.

O AGPI *n*-6, ácido gama-linolênico, também exerce um efeito antiinflamatório ao suprimir a IL-1β e o TNFα das CMSP de seres humanos. Esse efeito exibiu eficácia clínica em estudos de pacientes com síndrome de angústia respiratória do adulto que receberam o ácido graxo na alimentação enteral.

A conversão dos ácidos graxos *n*-3, *n*-6 e *n*-9 em precursores de eicosanóides ocorre após a sua fixação à posição *sn*-2 dos fosfolipídios de membrana. Em conseqüência das mudanças no componente de ácidos graxos dos fosfolipídios da membrana, podem-se observar dois fenômenos inter-relacionados: alteração da fluidez da membrana e nos produtos que surgem a partir da hidrólise dos fosfolipídios de membrana.

As mudanças na fluidez podem alterar a ligação das citocinas e de agonistas indutores de citocinas aos receptores. Além disso, podem alterar os componentes do processo de transdução de sinais, que leva a alterações na produção ou nos efeitos das citocinas.

Mudanças na fluidez da membrana

Teoricamente, espera-se que a redução da fluidez da membrana aumente a intensidade da resposta imunológica/inflamatória, visto que, numa membrana mais rígida, as citocinas podem estabelecer contato e ligar-se com maior afinidade a seus receptores, devido à velocidade mais lenta dos receptores no interior da membrana. A inclusão do colesterol nas dietas de coelhos, cujo efeito esperado consiste em reduzir a fluidez da membrana, aumentou a expressão da IL-1 e do TNF na aorta. Todavia, foi constatado que tanto o etanol, que aumenta a fluidez, quanto os esteróis, que a diminuem, inibem a produção de IL-2.

Quando a fluidez tanto lateral quanto rotacional foi medida em membranas de macrófagos peritoneais e hepatócitos de ratos alimentados com uma ampla variedade de gorduras, observou-se que, em geral, a fluidez avaliada por qualquer um dos métodos é influenciada de maneira semelhante nas membranas de ambos os tipos de células. Todavia, não houve nenhuma correlação consistente entre a fluidez da membrana e a intensidade da inflamação. O óleo de peixe e o óleo de coco resultaram em alta fluidez lateral e supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias e responsividade dos tecidos a agentes inflamatórios. Todavia, a manteiga e o óleo de milho resultaram em baixa fluidez lateral, porém tiveram efeitos opostos sobre esses parâmetros da inflamação. Por conseguinte, a natureza precisa e a importância de alterações da fluidez da membrana induzidas por gorduras sobre as células produtoras de citocinas e sensíveis às citocinas exigem maior investigação.

Implicações das observações experimentais sobre os lipídios e a inflamação na doença inflamatória de seres humanos

Com o declínio significativo da doença infecciosa nas populações dos países industrializados, a atenção passou a ser focalizada em outras doenças nas quais a inflamação desempenha um papel, como aterosclerose, artrite reumatóide, asma, doença intestinal inflamatória e estágios terminais da cardiopatia, doença pulmonar, doença renal e hepatopatia.

Em muitos países industrializados, como o Reino Unido, os Estados Unidos e a Austrália, foram observados grandes aumentos na ingestão de AGPI *n*-6 nos últimos 30 anos. No Reino Unido, a relação entre ácido graxo poliinsaturado e saturado na dieta duplicou entre 1972 e 1988. O consumo de AGPI *n*-6 aumentou de 4% da energia dietética no início da década de 1970 para 6% no momento atual. Foi sugerido que o aumento na incidência de asma, que foi observado no Reino Unido, na Austrália e na Nova Zelândia, está relacionado a esses aumentos na ingestão de AGPI. Por exemplo, a incidência de asma é menor na Escócia e no norte mais industrializado da Inglaterra do que no sul. A ingestão de AGPI *n*-6 é maior no sul da Inglaterra. De forma semelhante, a incidência de asma foi mais baixa na parte oriental da Alemanha (onde a ingestão de AGPI *n*-6 é mais baixa e a poluição atmosférica maior) do que na parte ocidental (onde são consumidas maiores quantidades de AGPI *n*-6).

No sul da Finlândia, a incidência de asma em crianças de regiões rurais é mais de três vezes aquela observada em crianças da parte oriental mais industrializada do país. Os níveis de AGPI *n*-6 nos ésteres de colesterol do plasma são significativamente maiores na região do sul, confirmando, assim, a maior ingestão de AGPI *n*-6. No Japão, onde ocorreu um aumento regular na

ingestão de gordura, de 16 para 24% da energia dietética, e onde houve uma mudança na quantidade relativa de AGPI *n*-6 para *n*-3 na dieta em conseqüência da "ocidentalização da dieta" entre 1966 e 1985, foi observada uma elevação significativa na incidência da doença de Crohn. Um estudo epidemiológico relatou que o aumento na relação de AGPI *n*-6:*n*-3 de 3,3 para 3,8 estava associado a duplicação no número de casos da doença recém-diagnosticados. O aumento inexplicado na incidência de eczema e rinite alérgica e as diferenças regionais da doença inflamatória entre países podem estar relacionados à ingestão de AGPI *n*-6.

Embora o impacto de mudanças na ingestão de gorduras na dieta sobre a incidência de doença inflamatória nas populações tenha contribuído pouco para as recomendações das comissões governamentais, as recomendações de um relatório recente do COMA (1994), apesar de direcionadas para a coronariopatia, podem ter uma influência benéfica sobre a carga da doença inflamatória na população. O documento recomenda que "não haja nenhum aumento adicional na ingestão média de AGPI *n*-6", e que "a proporção da população que consome mais de cerca de 10% de energia (na forma de AGPI *n*-6) não deve aumentar". Quanto aos AGPI *n*-3, recomenda-se que "o consumo médio de AGPI *n*-3 de cadeia longa pela população (deve aumentar) de 0,1 para cerca de 0,2 g/dia".

A incidência de cardiopatia aterosclerótica é reduzida em cerca de 30% nos indivíduos que consomem duas refeições contendo peixe por semana, refletindo esses aportes modestos. Todavia, para obter os efeitos notáveis na alteração dos desfechos da doença nos estudos anteriormente citados, é geralmente necessário um aporte diário de pelo menos 1 g de AGPI *n*-3. Essa quantidade está presente em cerca de 3 g de óleo de peixe de água fria.

Possível papel do ácido linoléico conjugado como agente antiinflamatório e imunopotencializador

O ácido linoléico conjugado (ALC) aparece particularmente na gordura do leite em conseqüência da hidrogenização do ácido linoléico por bactérias no rume, levando à formação de vários isômeros. O ALC penetra na corrente sangüínea e é extraído pela glândula mamária e incorporado na gordura do leite. A quantidade de ALC varia de acordo com a dieta do animal produtor de leite. Vários estudos de alimentação de animais mostraram que o ALC possui efeitos disseminados sobre as ações do sistema imunológico. O ALC aumenta a fagocitose dos linfócitos de rato e galinha e a produção de IL-2 por linfócitos de camundongos, além de suprimir a produção de TNF e IL-6 pelos macrófagos de rato. O efeito sobre a IL-2 pode indicar que o ALC pode ser utilizado como agente imunopotencializador em pacientes. O efeito observado sobre o TNF e a IL-6 pode indicar que o ALC poderia ser administrado a pacientes para suprimir a inflamação. É necessário efetuar pesquisas nessa área.

16.9 Via e teor do suprimento nutricional e função imune e desfecho do paciente

A emaciação maciça do tecido magro e a imunossupressão que podem ocorrer após traumatismo e sepse continuam sendo objeto de preocupação por parte dos profissionais que fornecem assistência a pacientes hospitalizados. Os indivíduos com essas características correm risco aumentado de infecção grave e morte. Em geral, acredita-se que o indivíduo normalmente nutrido pode exibir uma resposta inflamatória sistêmica ótima de gravidade moderada durante 7-10 dias, acompanhada de semi-inanição. Depois desse período, porém mais cedo naqueles com desnutrição preexistente, é necessário um suporte nutricional exógeno para suprir as necessidades de energia, proteína e outros nutrientes essenciais, a fim de evitar as conseqüências do desenvolvimento de desnutrição.

O trabalho pioneiro de Dudrick, Rhoads e colaboradores, nos Estados Unidos, na década de 1970, mostrou que esses desfechos podem ser influenciados pela administração intravenosa de nutrientes (nutrição parenteral). Dispõe-se de numerosas escolhas na administração de nutrientes por via parenteral:

- alimentação contínua ou em "bolo",
- perfil completo de nutrientes administrados "todos misturados em uma bolsa" ou na forma de infusão de componentes separados,
- várias emulsões lipídicas baseadas em óleos naturais ou em TG reconstruídos,
- soluções puras de aminoácidos de várias composições, incluindo aminoácidos essenciais apenas, enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada, aminoácidos de cadeia ramificada enriquecidos com baixas concentrações de aminoácidos aromáticos, ou misturas completas de nutrientes enriquecidos com glutamina, ou
- misturas enriquecidas com nutrientes com propriedades "nutricêuticas" potenciais.

Esses avanços surgiram de observações em estudos experimentais indicando que a função imunológica pode ser intensificada, ou pelo menos preservada, a taxa de perda tecidual interrompida, ou pelo menos retardada, e o número de complicações pós-operatórias reduzido através de um suprimento de nutrientes específicos.

Riscos e benefícios comparativos da nutrição enteral e parenteral

Há muita controvérsia sobre o fato de a nutrição enteral ou parenteral ser mais efetiva na alimentação de pacientes. Vários estudos sugeriram que a nutrição enteral produz um melhor desfecho para o paciente em termos de taxas menores de infecção e menor permanência no hospital. Um motivo freqüentemente citado e proposto para essa diferença de desfecho é a diferença do estado

nutricional no epitélio intestinal. Em modelos animais, ocorre atrofia da mucosa nos animais que receberam NPT. Todavia, as evidências de um fenômeno semelhante nos seres humanos são fracas. Nos animais, foi constatada uma translocação aumentada de bactérias através da parede intestinal, com sobrevida dos microrganismos nos linfonodos associados ao intestino. Neste caso também, faltam evidências de um fenômeno semelhante nos seres humanos.

Uma revisão mais cuidadosa das comparações feitas entre a nutrição parenteral *versus* enteral em ensaios clínicos randomizados de vítimas de traumatismo revela uma falha séria na execução dos estudos. Os pacientes no braço parenteral do estudo receberam muito mais energia, e foi observada hiperglicemia significativa. Visto que glicemias > 220 mg/dL aumentam muito o risco de infecção hospitalar, é razoável concluir que esse aspecto foi provavelmente o motivo das diferenças observadas. Quando foram administradas cotas semelhantes de energia por via enteral e parenteral a vítimas de politraumatismo ou traumatismo cranioencefálico (TCE) grave, bem como nos cuidados pós-operatórios de rotina após cirurgia abdominal de grande porte em pacientes desnutridos, não houve nenhuma diferença nos desfechos. Todavia, devido às diferenças relativas de custo e, talvez, ao maior risco de complicações da nutrição parenteral em mãos menos experientes, prefere-se a nutrição enteral, quando possível.

Não há dúvida de que a NPT salva a vida dos pacientes que não podem ser alimentados por via enteral; entretanto, seus efeitos podem não ser ideais em certas circunstâncias.

Efeitos adversos da nutrição parenteral total

Nos primeiros dias em que a NPT começou a ser utilizada, foi constatado que as células reticuloendoteliais tornavam-se repletas de gordura durante a NPT, resultando em disfunção imunológica. A maior parte das evidências baseava-se em modelos animais, e apenas uma pequena quantidade de dados derivava de estudos realizados em pacientes. Esse fenômeno exige uma cuidadosa consideração, visto que existem dados de estudos em pacientes que tanto corroboram quanto negam esse aspecto. Em um estudo cruzado prospectivo de 23 pacientes cirúrgicos, em que foram utilizados dois esquemas de NPT iso-nitrogenados (um contendo óleo de soja, e o outro, desprovido de lipídios), houve aumento da produção de IL-2 *in vitro* e da citotoxicidade dos linfócitos com a inclusão de lipídio no esquema. Não houve nenhum efeito da inclusão de lipídios sobre o desfecho dos pacientes. Todavia, um relato recente de um estudo randomizado prospectivo sobre os efeitos da inclusão de lipídios na NPT sobre o desfecho de 60 pacientes com traumatismo indica que a inclusão de lipídios na NPT resultou em maior permanência no hospital (39 *versus* 27 dias). A duração da permanência na unidade de terapia intensiva também aumentou (29 *versus* 18 dias), os pacientes permaneceram mais dias sob ventilação, e ocorreu supressão da função das células T. Foram observadas duas vezes mais infecções no grupo que recebeu NPT contendo lipídios, em comparação com o grupo submetido a NPT sem lipídios.

Os mecanismos de imunossupressão no estudo anterior ainda não estão bem esclarecidos. Os efeitos imunossupressores da PGE2 não foram responsáveis, visto que a sua produção por linfócitos do sangue periférico tanto estimulados quanto não estimulados foi semelhante nos dois grupos dietéticos.

Superando os problemas associados à nutrição parenteral total

Um estudo realizado em pacientes não-cirúrgicos com a infecção pelo HIV comparou o efeito dos triglicerídios de cadeia longa (TCL) e de uma mistura de TCL/TCM sobre a função imunológica. Enquanto a infusão de TCL diminuiu a resposta dos linfócitos à PHA, a mistura de TCL/TCM não teve nenhum efeito e resultou numa elevação pequena, porém estatisticamente insignificante na relação CD4+/CD8+. Um estudo conduzido em pacientes submetidos a transplante de medula óssea examinou o efeito da NPT contendo concentrações altas (25-30%) ou baixas (6-8%) de lipídios sobre a bacteremia e a fungemia. A incidência foi quase idêntica entre cada grupo dietético, de 54 e 55%, respectivamente. Uma revisão de muitos desses estudos sugeriu que a taxa de administração dos TCL é, provavelmente, a causa dos desfechos adversos. Quando as taxas de infusão são inferiores a 0,11 g/kg por h, não aparece nenhum efeito adverso. Isso equivale a 1.000 mL de gordura a 10% (100 g) durante 12 h.

Em muitos estudos comparativos de pacientes, conforme sugerido anteriormente, foi fornecida uma quantidade significativamente maior de calorias aos grupos de nutrição parenteral, o que pode ter levado a superalimentação, aumentando, assim, as taxas de complicação. Certamente, o suprimento excessivo de nutrientes por via parenteral a pacientes em estado crítico está associado a consideráveis problemas metabólicos:

- A infusão de glicose numa taxa superior a 5 mg/kg/min está associada a hiperglicemia, hiperinsulinemia e produção aumentada de CO_2.
- A administração de mais de 2 g de lipídios/kg de peso corporal/dia resulta em deposição de gordura no fígado, hepatomegalia, concentrações séricas elevadas de transaminases, comprometimento da fagocitose e da quimiotaxia dos neutrófilos e, em alguns estudos, produção exagerada de eicosanóides pró-inflamatórios e vasoconstritores.
- A administração de mais de 2 g de proteína/kg de peso corporal por dia resulta em aumento da ureagênese e comprometimento da função renal se houver doença renal preexistente.

Pelo menos uma das complicações, a hiperglicemia, aumenta o risco de infecções hospitalares.

Além disso, é provável que tanto a nutrição parenteral quanto a alimentação enteral só provocarão efeitos benéficos se os pacientes estiverem desnutridos por ocasião do início do tratamento. Isso não é um achado surpreendente, visto que os processos metabólicos que ocorrem após traumatismo e infecção, como já foi dito (Seção 16.3), resultam na liberação de substratos de fontes endógenas para suprir o sistema imunológico. Num indivíduo bem nutrido, esses recursos são abundantes, o que não é o caso do indivíduo desnutrido. Entretanto, a superalimentação não é útil nesse contexto e pode ser prejudicial. Assim, a nutrição parenteral pode ser considerada como uma forma efetiva de nutrição quando utilizada apropriadamente, mas que está associada a maior risco de erro do que a alimentação por via enteral.

Por fim, nesses estudos citados anteriormente, é preciso considerar duas variáveis importantes – a desnutrição e a gravidade da resposta inflamatória sistêmica. Quando havia desnutrição, o suporte nutricional teve maior tendência a ser eficaz, e quanto mais doente o paciente, maior a probabilidade de obter um benefício nutricional. A nutrição parenteral e a alimentação enteral são igualmente efetivas quando uma ou ambas as condições são preenchidas.

16.10 Perspectivas futuras

As evidências até o momento sustentam fortemente a eficiência da nutrição parenteral ou enteral para melhorar o desfecho do paciente com desnutrição e/ou estresse grave. Como a repleção nutricional não é possível no paciente estressado, e visto que a superalimentação pode ser prejudicial, há fortes evidências de que um aporte modesto de energia, de 75-100% do gasto energético, e de um aporte de proteína de 1,2-1,5 g/kg proporcionam um suporte ótimo para a resposta inflamatória sistêmica, enquanto limitam o risco das conseqüências adversas relacionadas com a superalimentação. Recentemente, demonstrou-se que 1.000 mL de 7% de aminoácidos e 20% de glicose, fornecendo 70 g de proteína e cerca de 1.000 kcal, são clinicamente efetivos nos pacientes em estado crítico durante os primeiros 10 dias de hospitalização, como fonte de energia para satisfazer as demandas energéticas estimadas, com menos risco de complicações relacionadas à alimentação.

Um segundo avanço importante consiste na disponibilidade comercial de dietas imunopotencializadoras contendo várias misturas de AGPI *n*-3, arginina, glutamina e ácidos ribonucléicos. Essas fórmulas enterais são eficazes na alimentação pós-operatória de pacientes desnutridos com câncer e em pacientes traumatizados e gravemente estressados. Numa metanálise de mais de 1.000 pacientes, foi constatado que o uso dessas dietas reduz o tempo de permanência no hospital em 2,9 dias, o tempo gasto em suporte ventilatório em 2,6 dias e resulta em redução da taxa de infecção. Esses resultados são claramente alentadores. Devido à eficácia limitada demonstrada, até o momento, por vários agentes farmacológicos na síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) ou sepse no paciente em estado crítico, esses benefícios positivos da terapia nutricional simples confirmam a importância do suporte nutricional no paciente em estado crítico.

Para o futuro, duas estratégias que podem dar frutos na melhora da eficácia de imunonutrientes consistem no desenvolvimento de nutrientes ativos capazes de influenciar o desfecho do paciente e, em segundo lugar, na elucidação da relação precisa entre as características genéticas dos pacientes e sua responsividade (ou não) a imunonutrientes.

Referências e leituras sugeridas

Bistrian BR. Novel lipid sources in parenteral and enteral nutrition. *Proc Nutr Soc* 1997; 56: 471–477.

Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 1999; 27: 452–453.

Bistrian BR, Schwartz J, Istfan NW. Cytokines, muscle proteolysis, and the catabolic response to infection and inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 220–223.

COMA (Committee on Medical Aspects of Food Policy). Nutritional aspects of cardiovascular disease. Report of the Cardiovascular Review Group. *Rep Health Soc Subj (Lond)* 1994; 46: 1–186.

Gadek J, DeMichele S, Karlstad M *et al.* Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409–1420.

Grimble RF. Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci* 1996; 91: 121–130.

Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int J Vitamin Nutr Res* 1997; 67: 312–320.

Grimble RF. Dietary lipids and the inflammatory response. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 1–8.

Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C. Genomic interactions with disease and nutrition. *Clin Nutr* 2003; 22: 507–514.

17

O Coração e os Vasos Sangüíneos

Stephen Wheatcroft, Brian Noronha e Mark Kearney

Mensagens importantes

- A nutrição e a dieta desempenham um papel essencial no desenvolvimento da aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca.
- Essas doenças são hoje em dia a principal causa de morte nos países desenvolvidos e estão prestes a se tornarem a causa mais comum de morte no mundo inteiro nas próximas duas décadas.
- A quantidade e o tipo de gordura consumida na dieta são importantes no desenvolvimento e manejo da aterosclerose.
- O aumento da concentração plasmática do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é um fator de risco importante no desenvolvimento de coronariopatia (doença arterial coronária, DAC) e a redução dos níveis de LDL por dieta ou fármacos é uma meta fundamental na prevenção da doença.
- As mudanças no estilo de vida, como modificação dietética, são úteis na terapia com agentes anti-hipertensivos de indivíduos hipertensos; se forem adotadas em larga escala, podem reduzir a incidência de DAC e de acidente vascular cerebral na população.
- Desnutrição (caquexia do câncer) acomete até 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave.
- Embora os resultados de ensaios clínicos com suplementos de vitaminas e minerais tenham sido decepcionantes, a obtenção de um aporte elevado de micronutrientes benéficos através de dietas ricas em frutas e vegetais, como a "dieta de estilo Mediterrâneo", pode contribuir para a incidência reduzida de coronariopatia.

17.1 Introdução

As doenças do coração e dos vasos sangüíneos são as causas mais comuns de morte nos países desenvolvidos, e nos próximos 20 anos deverão se tornar a causa mais importante de morte no mundo inteiro. Há evidências convincentes de que os fatores nutricionais são fundamentais na etiologia de vários transtornos cardiovasculares, como aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca. Por conseguinte, a dieta desempenha um papel-chave no seu manejo.

A aterosclerose encontra-se na base da maioria dos transtornos vasculares, como ilustra a Fig. 17.1. Este capítulo trata das doenças ateroscleróticas e, em particular, da coronariopatia ou doença arterial coronariana (DAC). O conhecimento da biopatologia da aterosclerose é fundamental para entender como os nutrientes podem estar implicados no seu desenvolvimento, e este capítulo começa, portanto, com uma revisão dos processos envolvidos.

As gorduras da dieta são os determinantes nutricionais mais importantes da DAC, e as evidências do papel essencial da gordura saturada são discutidas de modo pormenorizado. O papel crescente dos ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados também é analisado. Acredita-se que as lipoproteínas do plasma sejam fundamentais na ligação entre as gorduras da dieta e a doença vascular, e este capítulo fornece um resumo dos tipos e do metabolismo das lipoproteínas, bem como das dislipidemias comuns. Uma visão geral dos fármacos reguladores de lipídios é acompanhada de um resumo dos ensaios clínicos que sustentam os benefícios desses agentes.

Estudos recentes ressaltaram a importância de outros fatores além das gorduras saturadas da dieta e dos lipídios plasmáticos

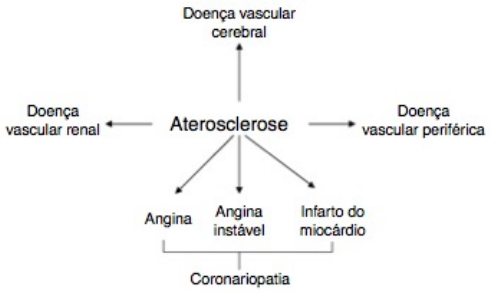


Fig. 17.1 O papel central da aterosclerose nos transtornos cardiovasculares.

© 2005 Stephen Wheatcroft, Brian Noronha e Mark Kearney. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

na prevenção da DAC. Os papéis dos antioxidantes, das proteínas e do álcool nesse processo são discutidos. Em particular, dá-se ênfase às evidências do efeito protetor da dieta de estilo Mediterrâneo e de uma dieta rica em óleos de peixe.

Este capítulo também fornece um resumo do papel dos fatores dietéticos na etiologia da hipertensão, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica e discute os aspectos nutricionais da insuficiência cardíaca crônica, uma das seqüelas mais freqüentes da coronariopatia. O capítulo termina com algumas linhas gerais sobre a contribuição dos micronutrientes nos transtornos cardiovasculares.

17.2 Aterosclerose

A aterosclerose é o processo histopatológico subjacente, observado na maioria das doenças vasculares. A placa aterosclerótica consiste numa coleção de lipídios, células inflamatórias, células musculares lisas e tecido fibroso na parede vascular. As placas ateroscleróticas podem causar problemas clínicos por dois mecanismos principais. Em primeiro lugar, as placas volumosas invadem a luz do vaso, restringindo o fluxo sangüíneo ao reduzir o diâmetro interno do vaso, e levam à isquemia dos órgãos e tecidos supridos pelo vaso. Em segundo lugar, as placas podem sofrer ruptura e estimular a agregação plaquetária localizada e a formação de coágulo, que causam sintomas através de embolização e oclusão dos vasos de menor calibre distalmente, ou ao produzir oclusão do vaso no local da placa, provocando isquemia ou infarto do órgão-alvo.

A parede arterial é constituída por três camadas: a íntima, a média e a adventícia (ver Fig. 17.2). A aterosclerose é primariamente uma doença que acomete a camada mais interna, a íntima, constituída por células musculares lisas revestidas por uma única camada de células endoteliais. O endotélio proporciona uma barreira entre os componentes do sangue circulante e o restante da parede vascular. Entretanto, a importância do endotélio ultrapassa de longe o seu papel como barreira física. As células endoteliais mantêm a homeostasia vascular através da secreção de substâncias de ação local, que exercem efeitos sobre as células adjacentes na parede vascular e células no interior da luz do vaso. A produção endotelial de substâncias, como o óxido nítrico, que promovem vasodilatação e inibem a agregação plaquetária, é de suma importância na manutenção da saúde dos vasos.

Os fatores de risco de DAC levam à perda das ações protetoras do endotélio, desencadeando a aterosclerose. Um dos eventos mais precoces nesse processo consiste na adesão dos leucócitos circulantes (monócitos) ao endotélio disfuncional/lesado. Esse processo é facilitado pela expressão de proteínas de ligação, conhecidas como moléculas de adesão, sobre a superfície das células endoteliais disfuncionais. Uma vez ligados, os monócitos aderentes migram para a íntima e transformam-se em macrófagos, aos quais se reúnem outros leucócitos, como os linfócitos T, mediando uma complexa resposta inflamatória. Os macrófagos no interior da íntima captam avidamente os lipídios e transformam-se em células espumosas carregadas de lipídios, dando origem a uma lesão conhecida como estria gordurosa. As estrias gordurosas são a primeira manifestação visível da aterosclerose e podem ser detectadas na aorta e artérias coronárias de seres humanos desde uma idade muito jovem.

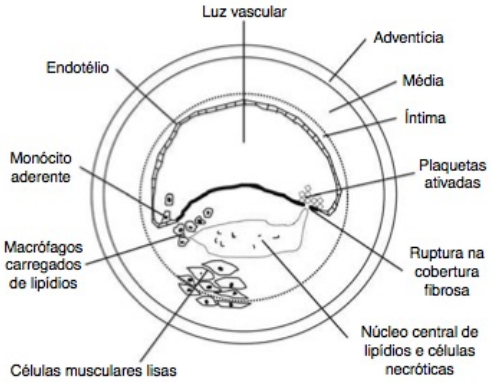


Fig. 17.2 A placa aterosclerótica.

As células inflamatórias no interior das estrias gordurosas secretam citocinas e fatores de crescimento, que estimulam a progressão gradual da estria gordurosa em placa aterosclerótica madura. As plaquetas que aderem ao endotélio adjacente representam outra fonte de citocinas e fatores de crescimento. As células musculares lisas migram da média para a íntima em resposta aos fatores de crescimento e formam a maior parte da placa. Os macrófagos continuam acumulando lipídios, principalmente na forma de ésteres de colesterol. O colesterol é captado para a parede vascular a partir da circulação, sendo transportado por proteínas especializadas conhecidas como lipoproteínas.

A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é a proteína circulante mais aterogênica. É mais avidamente capturada pelos macrófagos na placa após ter sido oxidada. Por conseguinte, a oxidação das LDL é uma etapa crucial no processo de aterosclerose, e o aumento do "estresse oxidante" na parede vascular é uma característica de muitos estados pró-ateroscleróticos (como diabetes melito, tabagismo e hipertensão).

A placa aterosclerótica madura consiste numa cobertura de tecido conjuntivo, células musculares lisas, macrófagos e outras células inflamatórias e num núcleo central de restos necróticos ricos em lipídios (ver Fig. 17.2).

São descritos dois tipos principais de placas. As placas "estáveis" possuem uma cobertura fibrosa espessa (freqüentemente

calcificada), exibem baixa tendência à ruptura e causam obstrução crônica do fluxo sangüíneo. As placas "instáveis" possuem uma cobertura fina e friável, sujeita à ruptura, expondo o núcleo de lipídios trombogênicos potentes ao sangue circulante no interior da luz vascular. Quando as placas sofrem ruptura, a agregação plaquetária e a deflagração da cascata da coagulação levam à formação do trombo. Tipicamente, as placas instáveis são menos volumosas e invadem menos a luz do vaso do que as placas estáveis e podem ser assintomáticas até que haja ruptura da placa. Entretanto, após a ruptura, o trombo pode provocar oclusão completa do vaso, levando ao infarto no território suprido por esse vaso.

A Fig. 17.3 ilustra o modo pelo qual os fatores nutricionais podem interagir com os numerosos processos biológicos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose.

17.3 Lipídios dietéticos e DAC

Existem evidências convincentes de que os lipídios da dieta desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da aterosclerose. Esses dados acumularam-se ao longo de muitos anos, como resultado de um conjunto de estudos epidemiológicos que revelaram uma associação entre o consumo de gordura dietética e a incidência de DAC, de estudos experimentais que mostraram que a alimentação de animais com lipídios provoca aterosclerose, e dos estudos em que a mudança no consumo de lipídios em seres humanos diminui o risco de doença.

Antes de discutirmos esses aspectos, é necessário proceder a uma revisão dos principais tipos de gorduras dietéticas e sua classificação.

Tipos de lipídios dietéticos

Os lipídios são moléculas orgânicas com base de hidrocarbonetos, insolúveis em água. A Fig. 17.4 ilustra o modo pelo qual os lipídios são classificados em "simples" ou "complexos", dependendo

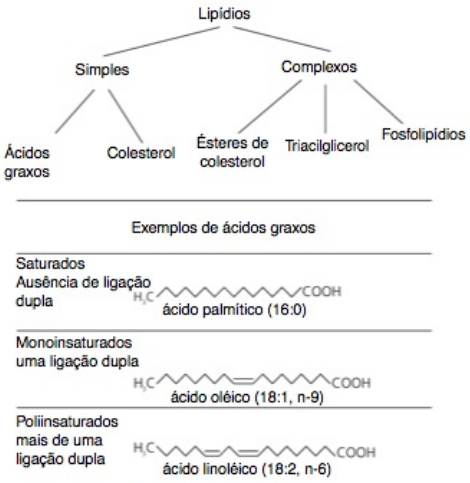


Fig. 17.4 Tipos de lipídios.

de não serem modificados ou sofrer esterificação pela adição de uma molécula contendo um grupo álcool. Os lipídios simples são ainda divididos em formas saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas, dependendo do número de ligações duplas existentes em sua estrutura (ver Fig. 17.4).

O Quadro 17.1 fornece as principais fontes dietéticas dessas gorduras.

Bioquimicamente, os ácidos graxos são descritos por um código numérico, que define as seguintes características:

- o número de átomos de carbono no interior da molécula,
- o número de ligações duplas e
- a posição da primeira ligação dupla, contada a partir do átomo de carbono terminal.

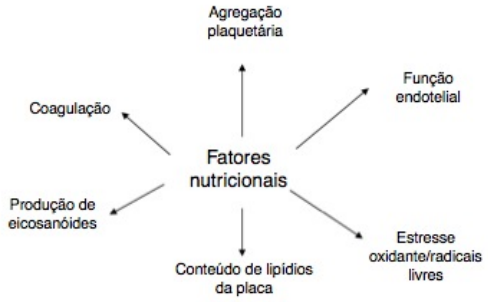


Fig. 17.3 O papel dos fatores nutricionais na aterosclerose.

Quadro 17.1 Fontes alimentares de tipos de gorduras dietéticas

Tipo de gordura	Fonte alimentar
Gorduras saturadas	Laticínios Carne de vaca Carne de cordeiro Carne de galinha Carne de porco
Gorduras monoinsaturadas	Azeite de oliva Óleo de canola
Gorduras poliinsaturadas	Margarinas Óleos vegetais (milho, girassol, açafrão, soja) Peixe gorduroso e óleos de peixe
Colesterol	Gema do ovo Carnes Laticínios

Por exemplo, o ácido oléico é descrito como (18:1, *n*-9), porque contém 18 átomos de carbono e uma ligação dupla, situada no átomo de carbono 9 a partir da extremidade terminal.

A ligação entre o consumo de gorduras saturadas e a DAC

Epidemiologia

Os estudos populacionais cruzados permitem a identificação de fatores passíveis de predispor à DAC em grupos com dietas e taxas de DAC consideravelmente diferentes. O Seven Countries Study, que começou em 1958, foi um estudo de população cruzada clássico, em que a relação entre a composição dietética e a taxa de mortalidade da DAC foi avaliada em mais de 12.000 homens (de 40–59 anos de idade) residentes no Japão, Itália, Grécia, Países Baixos, antiga Iugoslávia, Finlândia e Estados Unidos. O estudo demonstrou que a taxa de mortalidade por DAC está fortemente relacionada com o nível sérico médio de colesterol numa população, que, por sua vez, está fortemente associado à ingestão média de gordura saturada (Fig. 17.5).

A comparação das taxas de DAC entre populações padece de diversos efeitos potenciais de confusão, incluindo diferenças genéticas entre as populações estudadas. Esse aspecto foi analisado pelo estudo Ni Hon San Study, que acompanhou migrantes do Japão para o Havaí (Honolulu) e Califórnia (São Francisco). Os migrantes japoneses residindo em Honolulu e São Francisco consumiram proporções significativamente maiores de gordura total na dieta e apresentaram níveis médios totais de colesterol mais elevados do que os nativos japoneses. Isso foi associado a um aumento significativo da taxa de mortalidade por DAC nos migrantes (Fig. 17.6).

Estudos adicionais efetuados dentro de populações são compatíveis com os estudos populacionais cruzados, mostrando uma correlação significativa entre o consumo de gordura total e saturada e as mortes decorrentes de DAC. Os estudos de populações também foram fundamentais para estabelecer os fatores de risco individuais que predispõem à DAC. Por exemplo, o acompanhamento a longo prazo dos residentes de Framingham, uma pequena cidade dos Estados Unidos, identificou vários indicadores importantes de maior risco de DAC, incluindo colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol (inversamente relacionado à DAC), hipertensão, tabagismo e diabetes. Os dados de Framingham foram utilizados para construir gráficos de fatores de risco e sistemas de escore para prever o risco de DAC em determinado indivíduo. Embora seja necessário ter cautela na extrapolação dos dados de uma única população para outras populações potencialmente diferentes, essas ferramentas revelaram-se de grande utilidade na prática clínica.

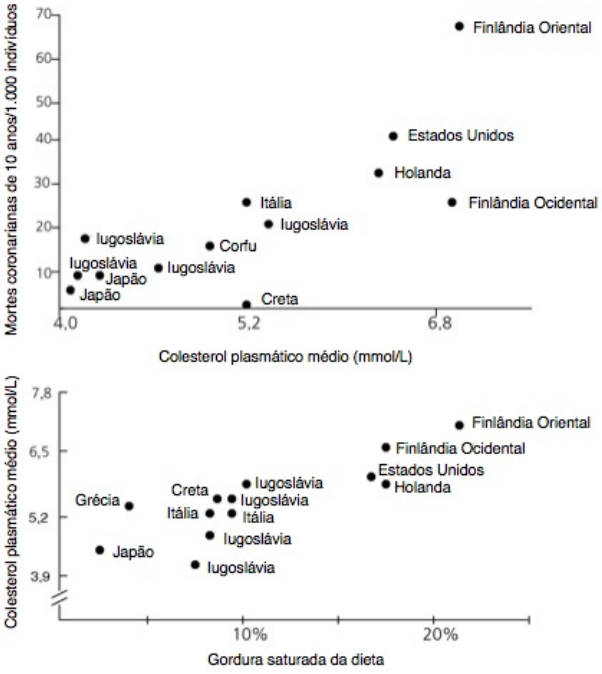


Fig. 17.5 Os Seven Countries Studies.

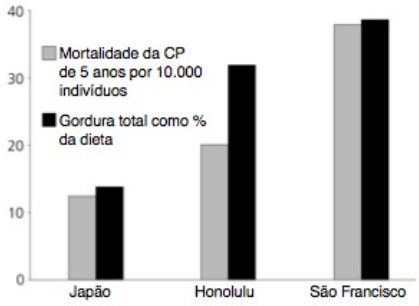


Fig. 17.6 O Ni-Hon-San Study.

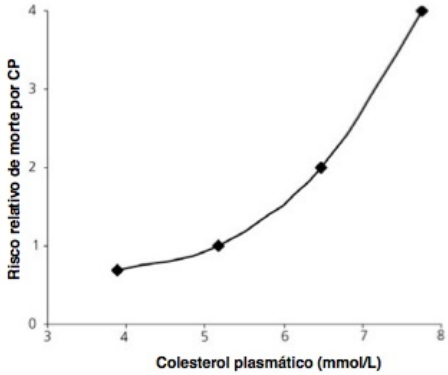


Fig. 17.7 A relação entre o colesterol plasmático e a morte por DAC (estudo MRFIT). Reimpressa, com permissão, de Elsevier (*The Lancet* 1986, ii, 933-936).

Vários outros estudos de populações reforçaram as evidências de uma associação entre os níveis plasmáticos de colesterol e a DAC. O Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) tem relevância particular por ter estudado mais de 360.000 homens. Os dados demonstram de modo convincente a existência de uma relação contínua e graduada entre os níveis séricos de colesterol total e a taxa de mortalidade por DAC (Fig. 17.7).

O estudo British Regional Heart Study acompanhou 7.735 homens recrutados aleatoriamente de clínicas gerais em 24 cidades na Inglaterra, Escócia e País de Gales para avaliar o impacto das variações dos fatores pessoais, econômicos e sociais sobre a DAC. Neste caso também observou-se uma forte associação graduada entre o colesterol total e o risco de um evento coronariano principal, mesmo após ajuste para outros fatores de risco.

Evidências experimentais

Outra prova de que as gorduras da dieta desempenham um papel no desenvolvimento da aterosclerose provém de estudos conduzidos em animais, que demonstraram uma ligação direta entre o consumo de gordura saturada, os níveis plasmáticos aumentados de colesterol e a aterosclerose. A alimentação de animais, como coelhos e primatas não-humanos, com uma dieta rica em gordura saturada desencadeia elevações previsíveis nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol, com desenvolvimento subseqüente de lesões vasculares da íntima, características da aterosclerose humana. Além disso, a redução dos níveis sangüíneos de colesterol através de modificação da dieta leva a uma regressão da aterosclerose estabelecida nesses animais.

Os estudos de animais também mostram que certas gorduras, particularmente o ácido graxo saturado de cadeia longa, o ácido esteárico, são capazes de induzir agregação plaquetária e formação de trombo. Em contrapartida, as dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados (*n*-3) reduzem a incidência de trombose arterial nos animais e diminuem a predisposição a transtornos fatais do ritmo cardíaco em modelos de oclusão das artérias coronárias.

Efeito da redução do consumo de gorduras saturadas sobre o risco de DAC

Embora os estudos epidemiológicos e experimentais forneçam evidências persuasivas de que a gordura saturada é importante no desenvolvimento da DAC, a prova de sua atuação exige que as modificações dietéticas, como redução do consumo de gordura saturada, reduzam incidência de DAC.

Com efeito, inúmeros ensaios clínicos conduzidos durante a segunda metade do século XX demonstraram que as dietas com baixo teor de gordura saturada diminuem a incidência de eventos coronarianos. Como é difícil, nos estudos clínicos, regular precisamente a ingestão de alimentos de indivíduos na comunidade, muitos estudos de intervenção dietética procuraram residentes em instituições ou hospitais. O Quadro 17.2 fornece uma seleção de estudos clínicos de intervenção sobre modificação dietética.

No primeiro ensaio clínico de grande escala de dieta experimental, o Finnish Mental Hospital Study, mais de 10.000 pacientes em hospitais psiquiátricos receberam uma dieta com baixo teor de gordura saturada. Essa dieta levou a uma redução significativa do colesterol plasmático e da mortalidade da coronariopatia.

O Los Angeles Veterans Administration Study distribuiu aleatoriamente homens que viviam numa instituição para veteranos de guerra para uma dieta experimental com baixo teor de gordura saturada e para uma dieta de controle. Os indivíduos que consumiram a dieta experimental tiveram uma redução de 31% nos eventos cardiovasculares.

O ensaio clínico Oslo investigou os efeitos de aconselhamento dietético e de abandono do fumo em 1.232 homens sadios de 40–49 anos de idade. Esses homens, que corriam alto risco de doença cardiovascular devido a uma alta prevalência de hipercolesterolemia e fumo de cigarros, foram aleatoriamente divididos em um grupo de intervenção, que recebeu aconselhamento dietético e de abandono do fumo, e num grupo de controle, ao qual

Quadro 17.2 Estudos selecionados que avaliaram os efeitos de dietas com teor modificado de gordura sobre os desfechos cardiovasculares

Estudo	Data de publicação	Indivíduos	Idade (anos)	Plano	Duração (anos)	% de Alteração do colesterol total	Desfecho
Finnish Mental Hospital Study	1968 & 1979	5.497 Homens e mulheres	> 15	Crossover Baixo teor de gordura saturada	6	−12 a 18	Redução de 53% na taxa de mortalidade por DAC nos homens ($P < 0,002$)
Los Angeles Veterans Administration Study	1968	846 homens	50–89	Duplo-cego Randomizado Com baixo teor de gordura	5–8	−13	Redução de 31% de IM, mortes por DAC, AVC, ruptura de aneurisma, gangrena isquêmica ($P < 0,01$)
Oslo Primary Prevention Trial	1981	1.232 homens	40–49	Randomizado Com baixo teor de gordura saturada e rica em fibras Aconselhamento para abandono do fumo	5	−13	Redução de 47% DE IM OU morte súbita ($P = 0,028$)
Minnesota Coronary Survey	1989	9.057 homens e mulheres	Todas	Duplo-cego Randomizado Com baixo teor de gordura saturada e alto teor de gordura poliinsaturada	< 4,5	−14	Nenhuma diferença significativa no IM ou morte súbita

não foi fornecido nenhum aconselhamento. A dieta recomendada consistiu numa dieta com baixo teor de gordura saturada e rica em fibras. Durante o estudo, constatou-se uma redução de 47% na incidência de infarto do miocárdio e de morte súbita no grupo de intervenção.

Nem todos os estudos de intervenção de dieta com baixo teor de gordura saturada obtiveram resultados positivos. Por exemplo, o Minnesota Coronary Survey envolveu a alimentação de 9.057 homens e mulheres em hospitais psiquiátricos e asilos em Minnesota com dieta contendo baixo teor de gordura saturada. Apesar de uma redução de 14% no nível sérico médio de colesterol, não houve nenhuma diferença significativa nas taxas de infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita. É possível que os resultados negativos reflitam um baixo nível basal de colesterol e a idade jovem da população estudada.

Além disso, a ingestão de gordura saturada nesse estudo foi substituída por ácidos graxos poliinsaturados *n*-6. Hoje em dia, sabe-se que o consumo crescente de ácidos graxos *n*-6 sem aumentar os ácidos graxos *n*-3 pode afetar desfavoravelmente o equilíbrio da produção de eicosanóides e anular os benefícios da redução das LDL (ver adiante). Essa dieta não é mais recomendada.

A análise de dados reunidos de todos os estudos de intervenção dietética, com acompanhamento de mais dois anos, revela que a modificação da gordura dietética ocasiona uma redução modesta, porém importante, no risco de DAC (ver Leituras sugeridas).

O efeito das gorduras saturadas sobre os níveis plasmáticos de colesterol e a aterosclerose

A principal forma de contribuição das gorduras saturadas na aterosclerose consiste principalmente no aumento das concentrações plasmáticas de LDL-colesterol. Isso é mediado, pelo menos em parte, pela diminuição do catabolismo do LDL-colesterol, possivelmente por gorduras saturadas, induzindo uma redução no número de receptores de LDL ou diminuição da fluidez da membrana celular. As LDL são captadas da circulação pela parede do vaso, na qual passam a ser uma importante parte da placa aterosclerótica. Os macrófagos na placa tornam-se ativados após adquirir as LDL oxidadas e secretam diversas substâncias, que podem promover ainda mais a progressão da aterosclerose.

As gorduras saturadas variam na sua capacidade de elevar os níveis plasmáticos de LDL-colesterol. Relatou-se que o ácido mirístico e o ácido palmítico possuem um maior potencial de elevação do colesterol, enquanto o ácido esteárico tem pouco efeito sobre os níveis plasmáticos de colesterol (embora seja interessante assinalar que podem ser ainda aterogênicos).

Colesterol dietético e DAC

O colesterol é um componente da dieta normal, encontrado em altos níveis em vários alimentos como ovos, laticínios e carnes vermelhas. Os ésteres de colesterol são uma parte fundamental da placa aterosclerótica, e sabe-se há muitos anos que a alimentação de animais com uma dieta rica em colesterol leva ao desenvolvimento de aterosclerose. Além disso, os estudos epidemiológicos realizados revelam a existência de uma forte relação positiva entre a ingestão de colesterol e a incidência de DAC nos seres humanos. Entretanto, a interpretação desses dados é complicada pelo fato de que os alimentos ricos em colesterol também são freqüentemente ricos em gorduras saturadas. A forte associação entre as gorduras saturadas da dieta e a coronariopatia tem sido discutida. Com efeito, o colesterol dietético parece representar um determinante menos potente dos níveis plasmáticos de colesterol do que

os ácidos graxos dietéticos, sobretudo os ácidos graxos saturados. O efeito de reduzir a ingestão de colesterol, independentemente de qualquer mudança no consumo de gordura saturada, sobre a incidência de DAC ainda não foi investigado.

Todavia, as estratégias dietéticas para proteger o indivíduo da DAC recomendam, em sua maioria, a redução da ingestão tanto de gordura saturada quanto de colesterol. Entretanto, é importante estar atento para a distinção entre uma dieta "redutora de colesterol" e uma dieta "com baixo teor de colesterol".

Gorduras poliinsaturadas dietéticas e DAC

As gorduras poliinsaturadas dietéticas são divididas em duas famílias principais: *n*-6 e *n*-3, de acordo com a posição da dupla ligação em sua estrutura molecular. O ácido linoléico (*n*-6) e o ácido alfa-linolênico (*n*-3) são encontrados em plantas e óleos vegetais e são denominados ácidos graxos essenciais, visto que não são sintetizados nos seres humanos. Entretanto, uma vez ingeridos, esses ácidos graxos essenciais são bioquimicamente processados (por dessaturação e alongamento) para formar ácidos graxos de cadeia longa (Fig. 17.8). Os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa também são encontrados na dieta, como, por exemplo, nos óleos de peixe.

Os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa são importantes na síntese dos eicosanóides — substâncias potentes e biologicamente ativas que atuam localmente no interior das células e dos tecidos, regulando processos como o tônus vascular, a inflamação e a agregação plaquetária. Os ácidos graxos *n*-6 e *n*-3 competem entre si por enzimas nas suas vias metabólicas, de modo que, por exemplo, a presença de níveis elevados de ácido linoléico pode inibir a conversão do ácido linolênico em suas formas de cadeias mais longas. Por conseguinte, a abundância relativa dos ácidos graxos poliinsaturados *n*-6 e *n*-3 na dieta pode determinar a produção relativa de eicosanóides pró e antiateroscleróticos. O equilíbrio entre os ácidos graxos *n*-6 e *n*-3 dietéticos também é importante, visto que as duas famílias competem pela sua incorporação nas membranas celulares. Os ácidos graxos *n*-3 exercem efeitos benéficos sobre a fluidez da membrana e o transporte de íons e podem ter efeitos cardioprotetores clinicamente relevantes (ver Peixes, ácidos graxos *n*-3 e morte súbita, mais adiante).

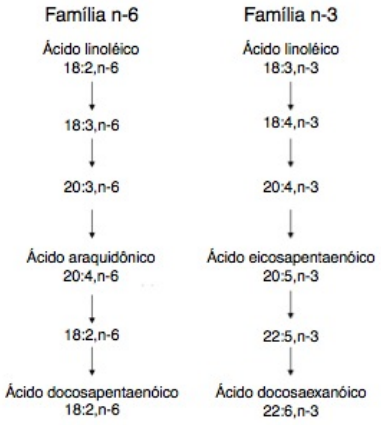


Fig. 17.8 Famílias de ácidos graxos poliinsaturados.

Tradicionalmente, os ácidos graxos poliinsaturados têm sido utilizados como substitutos dos ácidos graxos saturados em dietas com baixo teor de gordura saturada. Quando as implicações potenciais da redução da ingestão de gorduras saturadas sobre a saúde tornaram-se pela primeira vez aparentes, a indústria alimentar substituiu muitas fontes tradicionais de gordura (como banha de porco e manteiga) por óleos vegetais e margarinas. Estes últimos derivam principalmente dos óleos de girassol, açafrão e milho, que são ricos em ácido linoléico. Assim, o conteúdo de ácidos graxos *n*-6 da dieta no Reino Unido aumentou consideravelmente no decorrer dos últimos 20 anos, sem aumento correspondente nos ácidos graxos *n*-3. Embora esse padrão seja efetivo na redução dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol, existe a preocupação de que uma alta relação entre ácidos graxos *n*-6 e *n*-3 na dieta possa não reduzir o risco cardiovascular quando a ingestão global de gorduras *n*-3 é baixa. Os benefícios do aumento do aporte de ácidos graxos *n*-3 tornaram-se aparentes com os resultados de ensaios clínicos recentes (ver Peixes, ácidos graxos *n*-3 e morte súbita).

Os alimentos ricos em ácidos graxos *n*-3 incluem óleos de sementes (por exemplo, óleo de linhaça, óleo de colsa, óleo de soja, óleo de noz), nozes (por exemplo, nozes, amendoins), carne (por exemplo, carne de vaca), vegetais de folhas verdes (por exemplo, espinafre) e peixes gordurosos (por exemplo, atum, salmão, cavalinha, sardinhas e arenque).

Gorduras monoinsaturadas dietéticas e DAC

Os ácidos graxos monoinsaturados contêm uma ligação dupla em sua estrutura molecular e são encontrados em todos os produtos animais e vegetais. As fontes dietéticas ricas incluem azeitonas, colsa, abacate, nozes, carne e óleo de amendoim. Estudos preliminares sugeriram que os ácidos graxos monoinsaturados da dieta exercem efeito neutro sobre os níveis plasmáticos de lipoproteínas. Entretanto, mais recentemente, tornou-se evidente que os ácidos graxos monoinsaturados, quando substituem os ácidos graxos saturados da dieta, reduzem o LDL-colesterol e os triacilgliceróis (TAG), bem como levam a um pequeno aumento do HDL-colesterol.

O ácido oléico, presente em grandes quantidades no azeite de oliva, é uma importante fonte de lipídios dietéticos nos países do Mediterrâneo. A longa expectativa de vida e o baixo risco de DAC

em alguns países do Mediterrâneo, como Creta, levou à promoção de uma dieta de estilo Mediterrâneo como cardioprotetora. A dieta de estilo Mediterrâneo é considerada detalhadamente mais adiante neste capítulo.

Ácidos graxos trans *dietéticos e coronariopatia*

Os ácidos graxos existem em duas configurações moleculares, conhecidas como isômeros *cis* ou *trans*. Os óleos vegetais contêm, em grande parte, ácidos graxos *cis*, em que os grupos de hidrogênio encontram-se no mesmo lado da cadeia de carbono (Fig. 17.9). Em contraposição, os isômeros *trans* contêm grupos de hidrogênio em lados opostos da cadeia de carbono. Os ácidos graxos *trans* estão presentes naturalmente em baixos níveis na dieta, e a maioria é formada artificialmente por hidrogenação dos óleos vegetais. A hidrogenação, que converte os óleos vegetais líquidos em um estado semi-sólido, é amplamente utilizada na fabricação de margarinas duras e outros alimentos processados. As dietas ricas em ácidos graxos *trans* não possuem efeito benéfico sobre o perfil das lipoproteínas e podem, de fato, ocasionar uma elevação dos níveis de LDL e redução dos níveis de HDL-colesterol. Por esse motivo, recomenda-se que o consumo de óleos vegetais hidrogenados seja mantido em quantidades mínimas, devendo-se dar preferência às margarinas com baixo conteúdo de ácidos graxos *trans*.

17.4 Lipoproteínas plasmáticas

Concentrações plasmáticas aumentadas de LDL-colesterol são um importante fator de risco para o desenvolvimento de DAC, e a redução dos níveis de LDL, por meio de dieta ou uso de fármacos, é uma meta fundamental na prevenção da doença. Nos últimos anos, foi reconhecida a importância de modificações mais sutis no perfil dos lipídios plasmáticos. Embora a descrição detalhada das lipoproteínas plasmáticas esteja além dos objetivos deste capítulo, é fundamental ter um conhecimento básico de sua estrutura e metabolismo para compreender os mecanismos de redução dos riscos cardiovasculares.

Os dois principais lipídios encontrados no plasma, o colesterol e os TAG, são insolúveis em meio aquoso e, portanto, circulam em associação a proteínas especializadas (apoproteínas), em complexos conhecidos como lipoproteínas. As lipoproteínas são constituídas por um cerne lipídico central de ésteres de colesterol e TAG, circundada por uma camada externa composta de fosfolipídios, colesterol livre e apoproteínas (Fig. 17.10). As apoproteínas desempenham um importante papel no metabolismo das lipoproteínas através de sua interação com receptores celulares e enzimas.

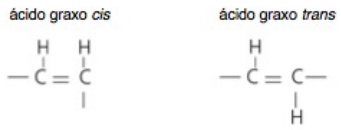


Fig. 17.9 Ácidos graxos *cis* e *trans*.

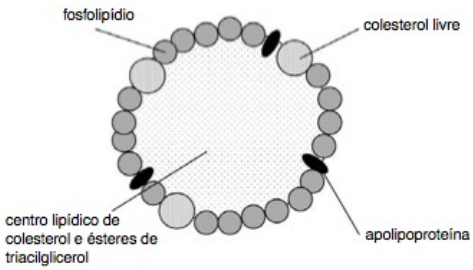


Fig. 17.10 Estrutura das lipoproteínas.

As lipoproteínas plasmáticas são classificadas em cinco grupos, de acordo com a sua densidade, que determina a separação das lipoproteínas quando submetidas a ultra-centrifugação. O Quadro17.3 mostra o modo pelo qual a distribuição de lipídios e a composição e apoproteínas varia entre as classes de lipoproteínas.

- O *LDL-colesterol* representa cerca de 70% do colesterol sérico total. Contém uma única apoproteína, a apo B. A LDL é a principal lipoproteína aterogênica, liberando colesterol na parede vascular, onde é incorporado na placa aterosclerótica. A oxidação das LDL aumenta significativamente a sua aterogenicidade.
- O *HDL-colesterol* compreende normalmente até 20–30% do colesterol sérico total. Os níveis de HDL estão inversamente correlacionados com o risco de DAC. As HDL ajudam a proteger o organismo contra a aterosclerose, principalmente ao transportar o colesterol da parede vascular para o fígado, num processo conhecido como transporte inverso do colesterol.
- As *lipoproteínas de densidade muito baixa* (VLDL) são lipoproteínas ricas em TAG, mas que contêm 10–15% do colesterol sérico. As VLDL, que são produzidas pelo fígado, são precursoras das LDL. As VLDL podem ser degradadas na circulação, formando remanescentes de VLDL, que são ricos em colesterol e que podem contribuir para a aterosclerose.
- As *lipoproteínas de densidade intermediária* (IDL) são produzidas pelo catabolismo das VLDL. Seu papel na aterosclerose não está bem definido. Na prática clínica, a IDL é determinada como parte da fração das LDL.
- Os *quilomícrons* são lipoproteínas ricas em TAG, que são formados no intestino a partir da gordura dietética, passando, em seguida, para a corrente sangüínea. Quando parcialmente degradados, os quilomícrons (que são então conhecidos como remanescentes de quilomícrons) podem exibir algum potencial aterogênico.

Quadro 17.3 Composição das lipoproteínas plasmáticas

	Composição (%)					
	Colesterol (livre)	Colesterol (ésteres)	Triacilglicerol	Fosfolipídio	Proteína	Principais apolipoproteínas
Quilomícrons	1	3	85	9	2	B_{48}, E, C-II
VLDL	7	13	50	20	10	B_{100}, E, C-II
IDL	12	22	26	22	8	B_{100}, E
LDL	8	37	10	20	25	B_{100}
HDL	2	5	4	24	55	A-I, A-II

17.5 Metabolismo das lipoproteínas

As lipoproteínas plasmáticas transportam as gorduras na circulação. São absorvidas a partir do intestino ou produzidas de modo endógeno. O metabolismo das lipoproteínas caracteriza-se por complexas interações entre lipoproteínas de diferentes classes, enzimas reguladoras e receptores celulares. Esses processos podem ser simplificados considerando-se três áreas principais: a via exógena, a via endógena e o transporte reverso de colesterol, que são ilustrados de modo esquemático na Fig. 17.11.

Vias exógenas

Após a digestão, o colesterol e ácidos graxos da dieta são absorvidos no intestino e reesterificados, formando TAG e ésteres de colesterol nas células mucosas intestinais. Nestas células, são acondicionados com apoproteínas, fosfolipídios e colesterol, formando quilomícrons. A apolipoproteína B-48, que é essencial na formação dos quilomícrons, é adicionada pela ação da proteína de transferência microssomal. Os quilomícrons são secretados nos vasos linfáticos intestinais e transportados pelo ducto torácico até a corrente sangüínea.

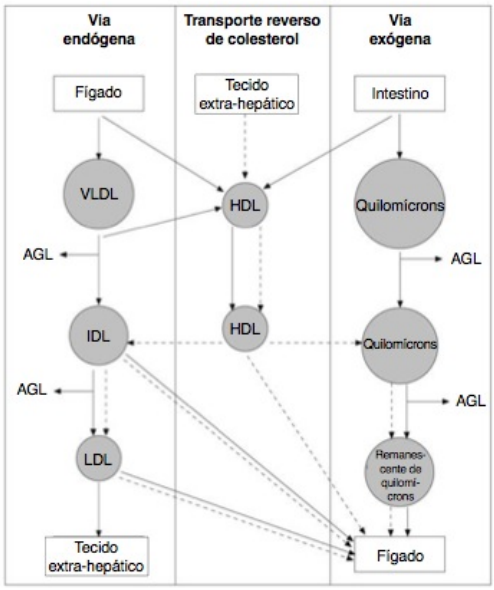


Fig. 17.11 Visão geral do metabolismo das lipoproteínas.

Uma vez na corrente sangüínea, os TAG no interior dos quilomícrons são rapidamente hidrolisados a ácidos graxos livres e glicerol pela lipoproteína lipase, uma enzima ligada às células endoteliais vasculares no músculo e tecido adiposo. Os ácidos graxos resultantes são fornecidos ao músculo como combustível ou reesterificados e armazenados na forma de TAG no tecido adiposo. Durante o processo de hidrólise dos TAG, os quilomícrons adquirem ésteres de colesterol de outras lipoproteínas, como HDL madura, em troca de TAG pela ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol. As partículas sofrem depleção progressiva de TAG, são enriquecidas com ésteres de colesterol e adquirem apoproteína E das HDL, transformando-se em remanescentes de quilomícrons. Esses remanescentes são rapidamente depurados da circulação pelo fígado, após a sua ligação a receptores nos hepatócitos, que reconhecem a apoproteína E.

Via endógena

O colesterol e os TAG são sintetizados pelo fígado e secretados em partículas de VLDL para o seu transporte até os tecidos periféricos. O colesterol é produzido através de uma complexa via de síntese que utiliza a acetil-CoA derivada da oxidação dos ácidos graxos e do metabolismo dos carboidratos. A taxa de síntese de colesterol é determinada pela enzima hidroximetil glutaril (HMG) CoA-redutase. Os TAG hepáticos são produzidos a partir dos ácidos graxos provenientes do tecido adiposo ou da lipogênese dos carboidratos. Os TAG recém-sintetizados combinam-se com aqueles adquiridos pela captação de remanescentes de quilomícrons para serem secretados nas VLDL. As partículas de VLDL, assim como os quilomícrons, são formadas pelo acondicionamento de TAG, ésteres de colesterol, colesterol, fosfolipídios e apolipoproteínas. A apolipoproteína B-100, que é a principal apolipoproteína das VLDL, é adicionada pela proteína de transferência microssomal.

Após a sua liberação na corrente sangüínea, os TAG nas VLDL são rapidamente hidrolisados pela lipoproteína lipase, liberando ácidos graxos livres. Durante esse processo, as partículas de VLDL trocam lipídios com a HDL, formando partículas de IDL ricas em colesterol. As partículas de IDL são captadas por receptores de LDL no fígado ou ainda metabolizadas pela lipase hepática, formando LDL.

A LDL é a principal lipoproteína de transporte do colesterol, liberando o colesterol nas células periféricas e permanecendo na circulação por 2–3 dias. A LDL é retirada da circulação pela interação de sua apolipoproteína B-100 com os receptores de LDL de superfície celular. Cerca de 75% das LDL são depuradas pelo fígado e 25% pelos tecidos periféricos. A captação das LDL mediada por receptores é de suma importância na regulação das concentrações plasmáticas de colesterol. Após a sua ligação, o complexo receptor/LDL é transferido para o citoplasma, no qual os ésteres de colesterol são hidrolisados para formar colesterol livre. O receptor de LDL sofre reciclagem para a membrana celular, enquanto a concentração intracelular aumentada de colesterol mantém a homeostasia do colesterol por vários mecanismos. A HMG CoA-redutase é inibida, diminuindo a síntese de colesterol *de novo*; a enzima acil-CoA colesterol acil transferase é ativada, promovendo a reesterificação do colesterol a ésteres de colesterol; e, além disso, ocorre infra-regulação da expressão dos receptores de LDL.

Transporte reverso do colesterol

O colesterol em excesso, uma vez supridas as necessidades celulares, retorna dos tecidos periféricos ao fígado por intermédio da HDL, num processo denominado transporte reverso do colesterol. As partículas de HDL são as menores lipoproteínas, que são sintetizadas no fígado e no intestino como discos de camada dupla contendo apoproteína A e fosfolipídios. A HDL recém-formada capta avidamente o colesterol das membranas celulares, bem como outras lipoproteínas, transformando-se numa partícula esférica rica em colesterol. O colesterol livre no interior das partículas de HDL sofre rápida esterificação a ésteres de colesterol pela enzima lecitina colesterol acil transferase, que circula juntamente com as HDL. As partículas de HDL maduras são heterogêneas e interagem com lipoproteínas de outras classes. Ao fazê-lo, os ésteres de colesterol presentes na partícula de HDL são transferidos para partículas como as IDL e os quilomícrons, em troca de TAG pela proteína de transferência de ésteres de colesterol.

Uma quantidade mínima de HDL rica em colesterol é captada diretamente pelo fígado. Entretanto, a maior parte do colesterol no interior das partículas de HDL retorna indiretamente ao fígado por meio de sua transferência para lipoproteínas de densidade mais baixa.

Tipos de dislipidemia

As anormalidades no perfil dos lipídios plasmáticos podem surgir como defeito primário, ou podem ocorrer secundariamente a uma condição subjacente ou terapia farmacológica. As dislipidemias primárias incluem transtornos hereditários raros dos lipídios, que freqüentemente surgem em conseqüência de mutações de um único gene, e o tipo comum de dislipidemia, freqüentemente observado na prática clínica, que possui uma base poligenética.

Boxe 17.1 Causas secundárias de dislipidemia

- Diabetes melito
- Síndrome de resistência à insulina
- Hipotireoidismo
- Obesidade
- Excesso de álcool
- Insuficiência renal
- Hepatopatia
- Gota
- Transtornos alimentares (anorexia nervosa e bulimia nervosa)
- Gravidez
- Fármacos (por exemplo, ciclosporina, agentes anti-retrovirais para o HIV, agentes anticonvulsivantes)

As causas secundárias de dislipidemia estão resumidas no Boxe 17.1.

Fármacos modificadores dos lipídios e DAC

A prevenção da DAC foi revolucionada nos últimos anos com a ampla disponibilidade de fármacos seguros e efetivos que modificam o perfil dos lipídios. Estudos bem planejados e de grande porte mostraram de forma conclusiva que a adição de agentes modificadores dos lipídios a dietas com baixo teor de gordura saturada causa uma redução considerável dos eventos e mortalidade da DAC.

As principais classes de agentes modificadores dos lipídios e seus efeitos sobre as lipoproteínas plasmáticas estão resumidos no Quadro 17.4.

Resinas

As resinas (como a colestiramina) ligam-se aos ácidos biliares no intestino e impedem a sua reabsorção. Por conseguinte, uma quantidade aumentada de colesterol é desviada para a síntese de ácidos biliares no fígado, e ocorre supra-regulação dos receptores hepáticos de LDL, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos de LDL. Há evidências limitadas, obtidas de estudos clínicos,

Quadro 17.4 Agentes modificadores dos lipídios e seus efeitos sobre os lipídios plasmáticos

	LDL-colesterol	HDL-colesterol	Triacilglicerol
Resinas	↓↓	↑	↑↓
Ácido nicotínico	↓	↑	↓↓
Fibratos	↓	↑↑	↓↓
Estatinas	↓↓	↑	↓

de uma incidência reduzida de eventos coronarianos com o uso de colestiramina (ver Quadro 17.5).

As resinas, que são administradas na forma de pó, não são geralmente utilizadas na prevenção da DAC, devido à inconveniência de sua administração e aos efeitos colaterais gastrintestinais.

Derivados do ácido nicotínico

O ácido nicotínico (niacina) é uma vitamina que, em altas doses, produz uma redução das LDL e dos TAG. Mostra-se particularmente efetivo na hipertrigliceridemia, quando uma queda acentuada dos níveis de TAG se acompanha de elevações das HDL. O ácido nicotínico diminui o fluxo de ácidos graxos do tecido adiposo para o fígado. Essa ação inibe o débito hepático de VLDL e reduz a síntese hepática de TAG. O uso do ácido nicotínico é limitado, em conseqüência de seus efeitos colaterais, como rubor, prurido, náusea e intolerância à glicose. Esses efeitos colaterais são menos desagradáveis com o derivado do ácido nicotínico, acipimox, embora esse composto seja bem menos potente.

Fibratos

Os fibratos (ou derivados do ácido fíbrico) possuem ações complexas, incluindo depuração aumentada dos TAG da circulação através da estimulação da lipoproteína lipase. Seu principal efeito é a redução dos níveis de TAG, embora aumentos consistentes das HDL e reduções variáveis das LDL também sejam clinicamente relevantes. São os fármacos de primeira linha para o tratamento da hipertrigliceridemia. Seu papel na prevenção da DAC foi eclipsado pelas estatinas, embora tenha havido um recente interesse no seu potencial de aumentar as HDL.

Os primeiros estudos clínicos dos fibratos (que utilizaram o clofibrato) foram complicados devido à formação de cálculos biliares induzida pelo fármaco e aumento inexplicado de mortes não-cardíacas (ver Quadro 17.5). Em um estudo clínico de prevenção secundária, o bezafibrato não conseguiu reduzir os eventos coronarianos, embora se tenha constatado uma redução significativa dos eventos em pacientes com níveis elevados de TAG.

Dois estudos recentes, que utilizaram a genfibrozila, forneceram resultados mais alentadores. No Helsinki Heart Study (HHS), um estudo clínico de prevenção primária de grande porte, 4.082 homens foram randomizados para uma dieta redutora dos lipídios ou para dieta mais genfibrozila. Após acompanhamento de cinco anos, houve uma redução de 35% no parâmetro final primário de infarto do miocárdio não-fatal e fatal combinado no grupo tratado com genfibrozila.

O efeito potencialmente benéfico do uso de fibratos na elevação das HDL foi investigado no estudo clínico Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Nesse estudo clínico de prevenção secundária, indivíduos com baixos níveis de HDL foram randomizados para receber genfibrozila ou placebo. Depois de cinco anos, constatou-se uma redução significativa de 22% no parâmetro final combinado de infarto do miocárdio não-fatal e morte por DAC no grupo tratado com fibrato. A análise estatística sugeriu que grande parte do efeito benéfico foi mediada por um aumento das HDL.

Na prática clínica atual, o enfoque com relação aos lipídios e prevenção da DAC consiste na obtenção de níveis-alvo de colesterol total ou LDL através do uso de dieta e estatinas. Entretanto, com o reconhecimento cada vez maior das HDL como importante fator de risco cardiovascular, os fibratos e outras intervenções destinadas a aumentar as HDL provavelmente irão receber maior ênfase no futuro.

Estatinas

As estatinas são potentes inibidores específicos da enzima HMG CoA-redutase, que catalisa o estado de determinação da velocidade na síntese hepática de colesterol. Ao inibir a síntese de colesterol, as estatinas aumentam a atividade dos receptores de LDL no fígado e a captação de LDL, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos. As estatinas também causam um pequeno aumento das HDL e reduzem de forma modesta os TAG. São o tratamento de primeira linha da hipercolesterolemia familiar, porém são utilizadas, em sua maior parte, como auxiliares da dieta na prevenção da DAC. Seu uso disseminado nesse contexto deve-se à demonstração de sua eficácia e registro de excelente segurança numa série de estudos clínicos controlados, randomizados e bem planejados, de grande porte.

Dentro do contexto de prevenção primária, foram observadas reduções significativas dos eventos coronarianos no West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (Quadro 17.5). Esse estudo mostrou que a associação de aconselhamento dietético e terapia com estatinas numa população de alto risco com níveis moderadamente elevados de colesterol reduziu o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal, de mortalidade cardiovascular e mortalidade total.

Em outro estudo clínico de prevenção primária, o Air Force/Texas Coronary Artery Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), a população estudada apresentava um risco basal muito menor, com níveis médios de LDL, porém com baixos valores das HDL. Mesmo nesse grupo, a dieta e o uso de estatinas diminuíram significativamente a incidência de primeiros eventos coronarianos principais.

A extrapolação dos achados do AFCAPS/TexCAPS para a população geral sugere que grande número de pessoas poderia beneficiar-se da terapia com estatinas. Entretanto, a adoção disseminada dessa política tem enormes implicações em termos de custos e provavelmente não é financeiramente sustentável. Por conseguinte, as atuais estratégias de prevenção primária levam em consideração outros fatores de risco, como idade, sexo, tabagismo, hipertensão e diabetes, e recomendam a terapia com estatinas apenas se o risco calculado ultrapassar o nível limiar.

O importante papel das estatinas na prevenção secundária da DAC já está estabelecido de modo inequívoco. Três ensaios clínicos

Quadro 17.5 Ensaios clínicos selecionados que avaliaram o efeito da associação de dieta e agentes modificadores dos lipídios sobre os desfechos cardiovasculares

Estudo	Ano de publicação	Indivíduos	Idade (anos)	Plano	Acompanhamento (anos)	Desfecho dos lipídios	Desfecho clínico
WHO Cooperative Trial of Clofibrate	1978	10.000 homens CT no 1/3 superior da distribuição normal	30–59	ECR Dieta + clofibrato (1,6 g/dia) *vs* placebo	5,3	CT–8%	Redução de 25% no IM não-fatal Aumento da taxa de mortalidade total
Lipid Research Council Coronary Primary Prevention Trial	1984	3.806 homens CT > 95º percentil para a população	35–59	ECR Dieta + colestiramina (24 g/dia) *vs* placebo	7,4	CT–9% LDL–13%	Redução de 19% na morte por DAC e infarto não-fatal
Helsinki Heart Study	1987	4.082 homens Colesterol não-HDL > 5,2 mmol/L	40–55	ECR Dieta + genfibrozila (1,2 g/dia) *vs* placebo	5	CT–10% LDL–11% TAG-35% HDL + 11%	Redução de 35% no IM não-fatal e fatal
West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)	1995	6.595 homens CT>6,5 mmol/L LDL>4 mmol/L	45–65	ECR Dieta + pravastatina (40 mg/dia) *vs* placebo	4,9	CT–20% LDL–26% TAG–20% HDL + 5%	Redução de 31% na morte por DAC e IM não-fatal
Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)	1998	5.608 homens 997 mulheres CT e LDL médios Abaixo do nível médio de HDL	45–73 H 53–73 F	ECR Dieta + lovastatina (20-40 mg) *vs* placebo	5,2	LDL – 25% HDL + 6%	Redução de 37% nos principais eventos coronarianos
Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)	1994	3.572 homens 872 mulheres CT 5,5–8,0 mmol/L	35–70	ECR Dieta + sinvastatina (20-40 mg/dia) *vs* placebo	5,4	LDL– 35% TAG – 10% HDL + 8%	Redução de 44% nos principais eventos coronarianos Redução de 30% na mortalidade de todas as causas
Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE)	1996	3.577 homens 582 mulheres CT < 6,2 mmol/L LDL 3–4,5 mmol/L	21–75	ECR Dieta + pravastatina (40 mg/dia) *vs* placebo	5	LDL – 28% TAG – 14% HDL + 5%	Redução de 24% na morte por CP ou IM não-fatal
Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study (LIPID)	1998	7.498 homens 1.516 M CT 4–7 mmol/L	31–75	ECR Dieta + pravastatina (40 mg/dia) *vs* placebo	6,1	CT – 28% LDL – 25% TAG – 11% HDL + 5%	Redução de 24% na morte por CP Redução de 22% na mortalidade total
Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT)	1999	2.531 homens HDL < 1,0 mmol/L LDL < 3,6 mmol/L	< 74	ECR Dieta + genfibrozila (1,2 g/dia) *vs* placebo	5,1	CT – 4% Nenhuma alteração das LDL TAG – 31% HDL + 6%	Redução de 22% na morte por CP ou IM não-fatal
Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP)	2000	2.885 homens 267 mulheres CT 4,7–6,5 mmol/L HDL < 1,2 mmol/L	45–74	ECR Dieta + bezafibrato (400 mg/dia) *vs* placebo	6,2	LDL – 5% TAG – 21% HDL + 18%	No IM fatal ou não-fatal e morte súbita (redução de 40% no subgrupo com TAG > 2,3 mmol/L)
Heart Protection Study	2002	20.536 homens e mulheres CT > 3,5 mmol/L	40–80	ECR Dieta + sinvastatina (40 mg/dia) *vs* placebo	5	LDL–1,0 mmol/L HDL + 0,03 mmol/L TAG – 0,3 mmol/L	Redução de 18% na morte por coronariopatia

DAC, doença arterial coronariana; ECR, ensaio clínico controlado randomizado; CT, colesterol total; LDL, colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade; HDL, colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade; TAG, triacilglicerol.
A Seção Leituras Sugeridas em www.nutritiontexts.com fornece uma lista completa de referências.

randomizados de grande porte demonstraram uma redução significativa dos eventos coronarianos com a associação de dieta e estatinas em pacientes com DAC estabelecida (Quadro 17.5).

O Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) mostrou uma redução de 44% nos eventos coronarianos principais e uma diminuição de 30% na taxa de mortalidade total com dieta e tratamento com estatinas em pacientes de alto risco com infarto do miocárdio prévio ou angina e níveis elevados de colesterol.

O Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE) teve como meta avaliar se a redução dos níveis plasmáticos de colesterol diminui o risco de eventos coronarianos recorrentes em pacientes com níveis basais médios de colesterol. O tratamento com medidas dietéticas e pravastatinas de sobreviventes de infarto do miocárdio com níveis de LDL de 3–4,5 mmol/L reduziu o parâmetro final primário de eventos coronarianos fatais e infarto do miocárdio não-fatal em 24%. Os indivíduos no estudo CARE eram típicos da maioria dos sobreviventes de infarto do miocárdio.

O Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study também recrutou pacientes com uma ampla faixa de níveis de colesterol (4,0–7,0 mmol/L); todavia, ao contrário do CARE, tanto a angina instável quanto o infarto do miocárdio foram incluídos como critérios de entrada. O tratamento com dieta e estatina no estudo LIPID levou a uma redução significativa de 24% na taxa de mortalidade de DAC e reduziu a mortalidade de todas as causas em 22%.

O recente Heart Protection Study recrutou mais de 20.000 homens e mulheres com risco aumentado, devido a doença cardiovascular estabelecida, doença vascular periférica, diabetes ou hipertensão. Independentemente dos níveis plasmáticos de colesterol, o aconselhamento dietético e o tratamento com estatinas diminuíram em 18% o risco de morte por DAC.

Tendo em vista a redução impressionante nas taxas de eventos coronarianos nesses estudos clínicos referenciais, existe um forte argumento para recomendar uma associação de modificação dietética e terapia com estatina para praticamente todos os pacientes com risco aumentado de DAC, independentemente dos níveis plasmáticos de colesterol.

Embora a redução do LDL-colesterol seja parte integrante da cardioproteção mediada pelas estatinas, é provável que outras propriedades também possam contribuir para seus efeitos benéficos, incluindo inibição da proliferação do músculo liso e agregação plaquetária, aumento da função endotelial e efeitos antiinflamatórios.

Resumo das evidências que sustentam uma relação positiva entre gorduras saturadas da dieta, níveis plasmáticos de colesterol e DAC

Os estudos epidemiológicos realizados revelam a existência de uma forte associação entre o aporte de gordura saturada, os níveis plasmáticos de colesterol e a incidência de DAC.

Estudos experimentais em animais e seres humanos mostraram que o consumo de gorduras saturadas leva a aumento dos níveis plasmáticos de colesterol e promove o desenvolvimento da aterosclerose.

Os estudos clínicos realizados mostram que a redução dos níveis de colesterol através de uma dieta com baixo teor de gordura saturada e/ou uso de fármacos leva a uma diminuição na incidência de eventos coronarianos.

Outros fatores de risco associados aos lipídios e DAC

Lipoproteína de alta densidade

Há muitos anos se sabe que o HDL-colesterol está inversamente associado ao risco de DAC. O Framingham Heart Study, por exemplo, demonstrou de maneira convincente a existência de uma relação inversa entre HDL e a incidência de DAC em homens e mulheres, um efeito que não depende das LDL. O Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study, que relatou eventos coronarianos principais em quase 20.000 indivíduos de 16–65 anos de idade, verificou que, após 8 anos de acompanhamento, a incidência de eventos coronarianos principais era significativamente maior em indivíduos com níveis de HDL < 0,9 mmol/L do que naqueles com HDL > 0,9 mmol/L.

A magnitude da proteção antecipada pelos níveis de HDL é considerável. A análise de dados compilados de quatro estudos prospectivos de grande porte mostra que, para cada aumento de 0,3 mmol/L nos níveis de HDL, a incidência prevista de eventos coronarianos diminui em 20% nos homens e em 30% nas mulheres.

A HDL protege o indivíduo contra a aterosclerose ao efetuar o transporte reverso do colesterol e, talvez, ao liberar enzimas antioxidantes endógenas, como a paroxonase, na parede vascular.

A presença de baixos níveis de HDL está associada ao diabetes tipo 2, obesidade, fumo de cigarros e falta de exercício físico regular. A perda de peso pode aumentar os níveis de HDL, visto que existe uma relação linear inversa entre o índice de massa corporal e as HDL. Isso deve ser obtido através de uma combinação de dieta com teor reduzido de energia e aumento do exercício físico, visto que o exercício em si aumenta os níveis de HDL. O abandono do fumo de cigarros também aumenta em grau modesto os níveis de HDL.

O papel dos fármacos, como fibratos e estatinas, já foi discutido.

Os níveis de HDL podem aumentar através de:

- Perda de peso
- Aumento da atividade física
- Abandono do fumo de cigarros
- Fibratos

Triacilgliceróis

Muitos dos estudos epidemiológicos prospectivos, porém nem todos, relataram a existência de uma relação positiva entre os

níveis séricos de TAG e a incidência de DAC. Entretanto, as primeiras análises de multivariáveis não conseguiram identificar os TAG como fator de risco independente, provavelmente em virtude da estreita inter-relação existente entre os TAG e outros fatores de risco associados aos lipídios.

Todavia, estudos recentes ajudaram a esclarecer essa questão e estabeleceram os níveis de TAG como um fator de risco independente para a DAC. Por exemplo, a análise de multivariáveis após oito anos de acompanhamento no estudo PROCAM de grande porte, discutido anteriormente, demonstrou que os TAG são um fator de risco independente para eventos coronarianos principais, mesmo após ajuste para as LDL, HDL e outros fatores de risco cardiovasculares clássicos.

Além disso, metanálises recentes deste e de outros estudos confirmaram que os TAG são um fator de risco independente e que cada aumento de 1 mmol/L nos níveis séricos de TAG aumenta o risco relativo de doença cardiovascular em 14% nos homens e em 37% nas mulheres.

Não se sabe ao certo se a associação observada entre os TAG e a DAC representa um efeito aterogênico direto dos próprios TAG ou um efeito indireto, mediado por alterações em outras lipoproteínas.

A seguir, são ressaltadas quatro vias potenciais através das quais os TAG podem promover o desenvolvimento de aterosclerose:

- Redução dos níveis de HDL
- Formação de remanescentes de quilomicrons aterogênicos
- Produção de pequenas LDL densas — uma forma altamente aterogênica da fração LDL, que está associada a um aumento significativo no risco de DAC
- Predisposição à trombose através de interação com fatores da coagulação.

Existe um reconhecimento cada vez maior de que a ocorrência de anormalidades sutis no metabolismo pós-prandial dos TAG pode ser tão importante quanto os níveis de TAG em jejum na previsão do risco cardiovascular. A exposição prolongada aos TAG após uma refeição resulta da produção excessiva de lipoproteínas ricas em TAG pelo intestino e pelo fígado, ou de uma diminuição na sua depuração. Mesmo nos pacientes sem hipertrigliceridemia de jejum manifesta, uma resposta pós-prandial anormal à exposição à gordura indica uma incidência aumentada de DAC.

As causas dos níveis elevados de TAG estão resumidas no Boxe 17.2.

Os níveis elevados de TAG podem ser reduzidos mediante uma associação de mudanças no estilo de vida e tratamento farmacológico. A redução do peso corporal, a prática de exercício físico e o abandono do fumo de cigarros modificam favoravelmente múltiplos fatores de risco, incluindo os TAG. Os agentes modificadores dos lipídios já foram discutidos.

17.6 Outros fatores dietéticos e DAC

Antioxidantes

Acredita-se que o estresse oxidativo é importante no desenvolvimento da aterosclerose. Os agentes oxidantes endógenos e os radicais livres no interior da parede vascular exercem múltiplas ações adversas, incluindo aumento da aterogenicidade das LDL, comprometimento da função endotelial e promoção da inflamação, proliferação de células musculares lisas, ruptura da placa e trombose. Todavia, a dieta contém numerosos compostos antioxidantes que, uma vez ingeridos e transportados até a parede vascular, podem anular esses efeitos prejudiciais. Os antioxidantes comuns encontrados na dieta estão relacionados no Boxe 17.3.

Estudos de observação, controle de casos e de coortes mostraram que um aporte elevado de antioxidantes está associado a uma redução do risco de DAC. As evidências mais convincentes apontam para um efeito protetor da vitamina E, que, por ser lipossolúvel, é facilmente capaz de reduzir a oxidação das LDL.

Boxe 17.2 Causas de elevação dos triacilgliceróis

- Obesidade
- Excesso de álcool
- Inatividade física
- Dietas com teor muito alto de carboidratos
- Diabetes
- Insuficiência renal
- Síndrome nefrótica
- Bulimia
- Gravidez
- Fármacos (diuréticos tiazídicos, estrogênios, β-bloqueadores, corticosteróides, inibidores da protease para o HIV)
- Genéticas

Boxe 17.3 Antioxidantes dietéticos

Vitaminas
- Vitamina E
- Vitamina C
- Betacaroteno

Oligoelementos
- Zinco
- Cobre
- Manganês
- Selênio

Outros
- Flavanóides (frutas, bagas, chá, vinho)
- Isoflavonas (soja)
- Compostos fenólicos (azeite de oliva)

A despeito das evidências convincentes de um efeito protetor dos antioxidantes nos estudos epidemiológicos realizados, os resultados de estudos clínicos controlados e randomizados de suplementos de antioxidantes têm sido decepcionantes. Vários estudos de prevenção primária e prevenção secundária, de grande porte, avaliaram o potencial dos antioxidantes, incluindo vitamina E, vitamina C e betacaroteno, isoladamente ou em associação, de reduzir as taxas de eventos coronarianos. Apesar dos longos períodos de acompanhamento, a suplementação com antioxidantes não conseguiu reduzir efetivamente o risco de eventos da DAC ou a taxa de mortalidade nesses estudos.

Os motivos pela falta de sucesso não são conhecidos, porém surgiram dúvidas quanto à metodologia desses estudos, bem como quanto ao tipo, associações e doses de suplementos antioxidantes utilizados. Foi também sugerido que, como a aterosclerose desenvolve-se lentamente, e ocorre exposição da parede vascular a estresse oxidante durante muitos anos, pode ser necessário iniciar o tratamento antioxidante numa idade muito jovem para que seja efetivo.

Não há evidências suficientes no momento atual para recomendar o uso de suplementos de antioxidantes na prevenção da DAC. Entretanto, o consumo de uma dieta rica em frutas e vegetais (e, portanto, em antioxidantes naturais) é corroborado por dados epidemiológicos e deve ser incentivado.

Fibras

Os estudos de observação prospectivos mostram a existência de uma associação inversa entre o aporte de fibras de frutas, vegetais e cereais e o risco de DAC. O mecanismo envolvido parece consistir num efeito moderado de redução do colesterol sobre as fibras solúveis, como pectina, *psyllium* e goma guar, atribuído à sua capacidade de ligar-se aos ácidos biliares no intestino. As dietas ricas em fibras também podem diminuir os níveis de insulina e melhorar a sensibilidade à insulina e os parâmetros de coagulação sangüínea.

Não foram conduzidos estudos clínicos para corroborar os benefícios das fibras na prevenção da DAC. Entretanto, o consumo de fibras é certamente seguro e pode ajudar a substituir alimentos ricos em gordura e colesterol na dieta.

Proteína da soja

Dados de estudos preliminares em animais sugerem que as dietas ricas em proteínas de origem vegetal, como a soja, são menos aterogênicas do que as dietas ricas em proteínas de origem animal. Nos seres humanos, a substituição da proteína animal pela proteína da soja leva a uma redução modesta dos níveis de LDL-colesterol e TAG, particularmente em indivíduos com níveis basais elevados de colesterol. Os mecanismos propostos para as propriedades redutoras de colesterol da soja incluem aumento da excreção de ácidos biliares, atividade aumentada dos receptores de LDL, efeitos potenciais semelhantes aos estrogênios das isoflavonas da soja e modulação de outros hormônios que afetam o metabolismo do colesterol. O papel da proteína da soja na prevenção da DAC ainda não foi avaliado em um estudo clínico randomizado.

Álcool

Os estudos epidemiológicos realizados mostram a existência de uma relação inversa entre a morbidade e a mortalidade da DAC e o consumo moderado de álcool. Os mecanismos potenciais que medeiam os efeitos cardioprotetores do álcool incluem aumento do HDL colesterol e inibição da agregação plaquetária. Além disso, o vinho tinto contém polifenóis antioxidantes, como catequina, quercetina e resveratrol. Foi sugerido que o vinho tinto pode oferecer maior proteção do que o consumo de outros tipos de álcool, porém os dados são discrepantes. Além disso, as ações cardioprotetoras do álcool exigem o consumo de quantidades moderadas, vários dias por semana. Esse padrão é típico do consumo de vinho com as refeições nos países do Mediterrâneo.

Os níveis maiores de consumo de álcool e a bebida em excesso estão associados a um aumento da mortalidade. Em termos de prevenção da DAC, é razoável recomendar um consumo moderado de álcool àqueles que já consomem álcool. Entretanto, as evidências não justificam a recomendação do consumo de álcool a uma pessoa que não bebe em virtude de seus efeitos cardioprotetores.

Esteróis e estanóis vegetais

Os esteróis e estanóis vegetais são incorporados em alimentos como "alimentos funcionais", que reduzem os níveis plasmáticos de colesterol. São membros da família de compostos do fitosterol, que ocorrem naturalmente numa variedade de plantas e óleos vegetais, como soja, milho e trigo. Os estanóis são esteróis saturados sem ligação dupla na sua estrutura molecular, que estão presentes na natureza apenas em diminutas quantidades e que são produzidos pela hidrogenação dos esteróis vegetais.

A estrutura química dos esteróis e estanóis vegetais é muito semelhante à do colesterol, permitindo uma ação inibidora na absorção de colesterol no intestino, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos de colesterol. Os esteróis e estanóis vegetais em si são poucos absorvidos.

Recentemente, surgiram no comércio pastas enriquecidas com ésteres de esteróis/estanóis vegetais. Quando consumidas numa base regular, essas pastas levam a uma redução significativa dos níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL em cerca de 10%. A absorção das vitaminas lipossolúveis não é afetada pela ingestão de esteróides/estanóis vegetais, embora alguns estudos tenham revelado uma redução dos níveis de carotenóides. Isso pode ser compensado por um aumento na ingestão de frutas e vegetais.

As pastas enriquecidas com esteróis/estanóis vegetais podem ser auxiliares úteis de uma dieta com baixo teor de gordura saturada visando reduzir os níveis plasmáticos de colesterol. Quando utilizados em associação com estatinas, os efeitos redutores de colesterol são aditivos.

Chá

Foi sugerido que o chá possui propriedades cardioprotetoras, devido a seu elevado conteúdo de flavonóides e outros antioxidantes. Os estudos epidemiológicos realizados sugeriram um menor risco de DAC nos indivíduos com alta ingestão de flavonóides provenientes do chá e de outras fontes, embora as evidências sejam divergentes. Foi constatado, em estudos, que o consumo de chá preto melhora a função endotelial e está associado a uma redução da mortalidade após infarto do miocárdio em estudos recentes. São necessários mais dados antes que se possa recomendar o consumo de chá como estratégia definitiva na prevenção da DAC.

Alho

O alho contém uma variedade de compostos ativos que podem proteger o indivíduo contra a aterosclerose através de vários mecanismos, incluindo inibição da síntese de colesterol, supressão da oxidação das LDL e inibição da agregação plaquetária e formação de trombo. Os dados compilados de vários estudos clínicos revelaram que o alho ou seus extratos são capazes de diminuir os níveis plasmáticos de colesterol e reduzir em grau modesto a pressão arterial. Entretanto, não há evidências suficientes de estudos clínicos bem estruturados para corroborar um papel importante do alho na prevenção da DAC.

Peixe, ácidos graxos n-3 *e morte súbita*

O interesse pelo papel potencialmente cardioprotetor do peixe na dieta data da década de 1950, com o reconhecimento de que os esquimós Inuit apresentam taxas muito baixas de DAC, apesar de consumir uma dieta rica em gordura. Subseqüentemente, ficou claro que os ácidos graxos *n*-3 de cadeia longa, presentes no peixe e em óleos de peixe, possuem importantes efeitos cardioprotetores, e o seu consumo em grandes quantidades pelos esquimós Inuits pode explicar o "paradoxo dos esquimós". Mais recentemente, vários estudos epidemiológicos de grande porte demonstraram a existência de uma relação inversa entre a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados *n*-3 de cadeia longa e a mortalidade da DAC. As ações cardioprotetoras foram atribuídas não apenas aos ácidos graxos *n*-3 de cadeia longa (ácido eicosapentenóico e ácido docosaexanóico) presentes no óleo de peixe, como também ao ácido graxo *n*-3 essencial, o ácido linolênico, encontrado predominantemente nos óleos de soja, linhaça e canola.

Os ácidos graxos *n*-3 protegem contra a DAC por vários mecanismos que inibem a aterosclerose, impedem a oclusão vascular e diminuem a predisposição a arritmias cardíacas malignas, uma causa comum de morte súbita. A substituição das gorduras saturadas da dieta por ácidos graxos poliinsaturados *n*-3 de cadeia longa diminui os níveis de TAG e tende a aumentar os níveis de HDL. Os efeitos protetores dessas mudanças no perfil dos lipídios já foram discutidos. Além disso, o aumento no conteúdo dietético de ácidos graxos *n*-3 desvia o equilíbrio da produção de eicosanóides, favorecendo a síntese de metabólitos vasodilatadores e antiagregantes na parede vascular. Esses efeitos promovem vasodilatação dependente do endotélio, reduzem a pressão arterial e diminuem a agregação plaquetária. Além disso, os ácidos graxos *n*-3 diminuem a produção de fatores de crescimento pró-ateroscleróticos pelas células mononucleares.

É interessante ressaltar o fato de que os estudos epidemiológicos realizados sugerem que os ácidos graxos *n*-3 podem proporcionar uma proteção particular contra a morte cardíaca súbita. Em estudos em animais, os ácidos graxos *n*-3 diminuem a predisposição à fibrilação ventricular, uma arritmia cardíaca fatal, que é uma causa comum de morte súbita nos seres humanos. Acredita-se que a incorporação de ácidos graxos *n*-3 na membrana celular das células musculares cardíacas proporciona uma resistência a arritmias, talvez ao modular a condutância elétrica dos canais iônicos da membrana.

A confirmação de uma ação cardioprotetora clinicamente importante dos ácidos graxos *n*-3 provém de dois estudos clínicos recentes de prevenção secundária, controlados e randomizados. O Diet and Reinfarction Trial (DART) recrutou 2.033 homens sobreviventes de infarto do miocárdio para aconselhar três modificações dietéticas:

(1) redução na ingestão total de gordura, com aumento da relação entre gorduras poliinsaturadas e saturadas;
(2) aumento da ingestão de peixe (na forma de peixe gorduroso ou cápsulas de óleo de peixe); ou
(3) aumento na ingestão de fibras de cereais.

Não foi observada nenhuma redução dos eventos coronarianos nos grupos que diminuíram a ingestão de gordura total ou consumiram maiores quantidades de fibras. Em contrapartida, o consumo de peixe gorduroso ou a suplementação com óleo de peixe levaram a uma redução significativa de 29% na mortalidade de todas as causas, com redução de 29% na mortalidade da DAC.

O estudo clínico GISSI (Gruppo Italiano per le Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) randomizou 11.324 sobreviventes de infarto do miocárdio recente para uma dieta de estilo Mediterrâneo suplementada com ácidos graxos *n*-3 (1 g ao dia), vitamina E (300 mg ao dia), ambos ou nenhum, durante 3,5 anos. O tratamento com ácidos graxos *n*-3 diminuiu o risco de morte, de infarto do miocárdio não-fatal e do acidente vascular cerebral em 15%, enquanto a vitamina E não exerceu nenhum efeito. As análises secundárias revelaram que o benefício

em termos de mortalidade foi atribuível, em grande parte, a uma redução de 45% na incidência de morte súbita.

Quando reunidas, as evidências disponíveis sugerem que o aumento dos ácidos graxos poliinsaturados *n*-3 da dieta, através do consumo de peixe gorduroso ou suplementos de óleo de peixe, possui um efeito protetor contra a morte por DAC e, em particular, contra a morte súbita. Na seção seguinte, analisa-se se o consumo de uma dieta de estilo Mediterrâneo, como no estudo GISSI, possui efeitos protetores adicionais.

Dieta Mediterrânea

Tradicionalmente, o conteúdo energético total de dietas com baixo teor de gordura saturada tem sido mantido ao substituir as gorduras saturadas por carboidratos complexos. Nos últimos anos, entretanto, tornou-se claro que o tipo de gordura na dieta, bem como a sua quantidade total, é importante na determinação do risco cardiovascular. As dietas de tipo Mediterrâneo, em que as gorduras saturadas são substituídas por gorduras insaturadas, não apresentam baixo conteúdo de gordura total; entretanto, há evidências consideráveis de que essas dietas oferecem uma proteção significativa contra a DAC.

O interesse pelos benefícios potenciais de uma dieta do tipo Mediterrâneo foi despertado pelo Seven Countries Study, publicado na década de 1960, em que foram observadas baixas taxas de DAC e uma expectativa de vida longa nos países do Mediterrâneo. Isso levou à hipótese de que a proteção contra eventos coronarianos nesses países pode dever-se ao tipo de dieta consumida naquela época. A dieta Mediterrânea tradicional, típica de Creta, da Grécia e do Sul da Itália no início da década de 1960, continha uma abundância de alimentos vegetais (frutas, vegetais, pães, cereais, batatas, feijão, nozes e sementes) e quantidades baixas a moderadas de peixe, galinha, carne, lacticínios e ovos. O azeite de oliva era a principal fonte de gordura dietética, e o álcool era consumido em quantidades moderadas. Essa dieta era rica em fibras e antioxidantes e apresentava uma alta proporção de gorduras monoinsaturadas, principalmente ácido oléico do azeite de oliva.

Já está bem estabelecido que a substituição das gorduras saturadas por gorduras monoinsaturadas, mais do que por carboidratos, reduz os níveis de LDL-colesterol, sem exercer efeito adverso sobre os níveis de HDL ou TAG. Além disso, os ácidos graxos monoinsaturados possuem várias outras propriedades favoráveis. O consumo de azeite de oliva enriquece as partículas de LDL com ácido oléico. A LDL enriquecida com ácido oléico é mais resistente à oxidação e, portanto, menos aterogênica. As gorduras monoinsaturadas da dieta também melhoram a função endotelial, reduzem a expressão de moléculas de adesão, diminuem a tendência à trombose e, em alguns estudos, reduzem em pequeno grau a pressão arterial.

Entretanto, é provável que outros componentes, além dos ácidos graxos monoinsaturados, possam contribuir para os efeitos protetores da dieta Mediterrânea. Os antioxidantes são supridos em quantidades abundantes, em grande parte por frutas e vegetais, mas também como componentes do azeite de oliva e vinho. A sensibilidade à insulina e o controle da glicemia podem ser melhorados pela ingestão de carboidratos complexos e fibras. Conforme discutido anteriormente, foi constatado, em estudos epidemiológicos, que o consumo moderado de álcool exerce uma proteção potencial contra a DAC.

A aprovação para a recomendação de uma dieta de estilo Mediterrâneo na prevenção da DAC na prática clínica provém do Lyon Heart Study, um estudo clínico de prevenção secundária, randomizado e de grande porte, cuja meta é testar se essa dieta, em comparação com uma dieta ocidental prudente, pode reduzir a recidiva de eventos coronarianos após o primeiro infarto do miocárdio. Depois de 46 meses de acompanhamento de 605 participantes ao todo, foi constatada uma impressionante redução de 65% na mortalidade da DAC e uma diminuição de 56% na mortalidade de todas as causas no grupo que consumiu uma dieta de estilo Mediterrâneo. A composição da dieta experimental está reduzida no Quadro 17.6. Foi recomendado aos participantes que comessem mais pão, raízes, vegetais verdes, peixe e frutas e reduzissem o consumo de carne vermelha, substituindo-a por frango. Foi fornecida uma margarina especial para substituir a manteiga e o creme, e foi recomendado o uso exclusivo de azeite de oliva e de óleo de canola para saladas e preparação de pratos. A margarina tinha uma composição semelhante ao azeite de oliva em ácidos graxos, porém foi suplementada com ácido linoléico e, em menor grau, ácido alfa-linolênico.

Por conseguinte, a dieta experimental foi muito semelhante à dieta Mediterrânea tradicional consumida em Creta na década de 1960, com a exceção de mais ácidos graxos poliinsaturados *n*-3. Isso é importante, visto que o ácido alfa-linolênico possui muitas propriedades benéficas, que podem ter contribuído para o desfecho favorável desse estudo clínico. Até o momento, nenhum estudo clínico avaliou se a dieta de tipo Mediterrâneo é efetiva

Quadro 17.6 A Dieta do Lyon Heart Study

		% de calorias totais
Calorias totais	1.947	
Gordura total		30,4
Gordura saturada		8,0
Gordura poliinsaturada		4,6
18:1, *n*-9 (ácido oléico)		12,9
18:2, *n*-6 (ácido linoléico)		3,6
18:3, *n*-3 (ácido linolênico)		0,84
Álcool		5,8
Proteína		16,2
Fibra (g)	18,6 g	
Colesterol	203 mg/dia	

Reproduzido de Lorgeril *et al.* (1999), com permissão de Lippincott Williams e Wilkins.

na prevenção primária da DAC. Entretanto, há evidências razoáveis, a partir de estudos epidemiológicos e do Lyon Heart Study, apoiando o uso dessas dietas na prevenção coronariana.

17.7 Dieta e hipertensão arterial

A hipertensão idiopática (essencial) aumenta significativamente o risco de DAC e AVC e promove hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, dissecção da aorta e doença vascular periférica. Em muitos casos, a hipertensão está associada a outros fatores de risco, como obesidade, resistência à insulina e anormalidades dos lipídios, constituindo-se a "síndrome de resistência à insulina (ou metabólica)".

Existe uma relação quase linear, contínua e graduada entre a pressão arterial e a incidência de eventos coronarianos e de acidente vascular cerebral. As diretrizes clínicas procuram direcionar o tratamento para os indivíduos com risco significativamente aumentado ao definir limiares de pressão arterial acima dos quais se recomenda a redução da pressão arterial. Muitos indivíduos hipertensos necessitam de tratamento farmacológico para obter uma redução satisfatória da pressão arterial, e foi constatado que os agentes anti-hipertensivos reduzem consideravelmente o risco de AVC e, em menor grau, de DAC em estudos clínicos.

Todavia, podem-se obter também reduções menores, porém importantes, da pressão arterial através de modificações do estilo de vida, como perda de peso, exercício físico e modificação da dieta. A etiologia da hipertensão é multifatorial, dependendo de uma interação entre fatores genéticos e ambientais. Um conjunto considerável de evidências sugere a atuação de uma variedade de fatores nutricionais na regulação da pressão arterial. As mudanças no estilo de vida, como a modificação da dieta, são auxiliares úteis da terapia com agentes anti-hipertensivos em indivíduos com hipertensão e, se forem adotadas em larga escala, podem reduzir a incidência de DAC e de AVC na população.

Fatores nutricionais envolvidos na regulação da pressão arterial

Diversos fatores nutricionais foram implicados na fisiopatologia da hipertensão. Os fatores mais estudados incluem os minerais sódio, potássio, cálcio e fósforo e outros fatores, como ácidos graxos, vitaminas e antioxidantes.

A ingestão de sódio está fracamente associada à pressão arterial em estudos de populações. O efeito da redução do aporte de sódio varia entre indivíduos e é mais pronunciado no indivíduo idoso ou em pessoas de origem afro-caribenha, que freqüentemente apresentam baixos níveis de renina. Os dados compilados de vários estudos clínicos mostram que a restrição dietética de sódio promove uma diminuição pequena, porém significativa, da pressão arterial. Em um estudo clínico randomizado recente, o Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study, a adição da restrição de sódio a uma dieta visando baixar a pressão arterial levou a um maior efeito hipotensor. Pode ser difícil obter uma acentuada redução na ingestão de sódio, visto que o sal é um ingrediente "oculto" de muitos produtos alimentares, e uma dieta com teor muito baixo de sódio pode não ser agradável ao paladar. Entretanto, as reduções moderadas são mais facilmente obtidas.

O sódio atua em combinação com outros minerais, influenciando a regulação da pressão arterial, e a ingestão de potássio, magnésio e cálcio está inversamente correlacionada (porém fracamente) com a hipertensão nos estudos de população. Todavia, os estudos clínicos de suplementos de potássio, magnésio e cálcio na hipertensão forneceram resultados inconsistentes.

Conforme discutido anteriormente, os ácidos graxos poliinsaturados dos grupos *n*-3 e *n*-6 são precursores essenciais na síntese de eicosanóides, uma família de moléculas vasoativas com propriedades vasoconstritoras e vasodilatadoras. Foi constatado que o consumo aumentado de óleos de peixe ricos em ácidos graxos *n*-3 diminui a pressão arterial em alguns estudos, mas não em todos eles — provavelmente ao promover a síntese de eicosanóides vasodilatadores.

A produção vascular de oxidantes e radicais livres encontra-se aumentada na hipertensão e compromete a vasodilatação dependente do endotélio. Foi constatado que diversos antioxidantes, incluindo vitamina C e vitamina E, reduzem a pressão arterial em indivíduos hipertensos. A vitamina C, em particular, produz uma melhora da função endotelial. Todavia, conforme discutido anteriormente, os antioxidantes mostraram-se decepcionantes na redução da DAC nos estudos clínicos realizados.

O papel de outras vitaminas na regulação da pressão arterial não está tão bem estabelecido. A vitamina D pode desempenhar uma função através de seu efeito sobre a homeostasia do cálcio. A vitamina B_6 está implicada no controle central do sistema nervoso simpático, e, em estudos de animais, sua deficiência leva à hipertensão. Todavia, ainda não existem dados obtidos de seres humanos.

Redução da pressão arterial pela dieta

Em virtude da estreita relação entre a obesidade e a hipertensão, a perda de peso é uma parte fundamental da redução da pressão arterial em indivíduos obesos e acima do peso ideal, e, em estudos clínicos, foi constatado que ela reduz a pressão arterial e a necessidade de agentes anti-hipertensivos. A diminuição do consumo de álcool pode reduzir a pressão arterial nos indivíduos que bebem em excesso.

A capacidade de uma combinação específica de mudanças dietéticas de reduzir a pressão arterial foi analisada no estudo recente, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. Nesse estudo clínico, 459 participantes (com pressão arterial diastólica basal de 80–95 mm Hg e pressão sistólica de 120–160 mm Hg) receberam uma dieta rica em frutas e vegetais, uma

"dieta DASH" especialmente planejada, ou uma dieta de controle durante 8 semanas. A dieta DASH foi rica em potássio, magnésio, fibras, cálcio e proteína e com baixo teor de gordura saturada e colesterol. Nos indivíduos randomizados para a dieta DASH, houve uma queda da pressão arterial sistólica de 5,5 mm Hg e da pressão arterial diastólica de 3 mm Hg depois de oito semanas. Foram observadas reduções menores, ainda que significativas, da pressão arterial no grupo que consumiu uma dieta rica em frutas e vegetais. Numa extensão do estudo DASH, o estudo DASH-sódio mostrou que a adição de restrição de sódio à dieta DASH resultou em maior queda da pressão arterial. A composição da dieta DASH é apresentada no Boxe 17.4.

17.8 Dieta e acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral é o transtorno neurológico potencialmente fatal mais comum, representando uma importante causa de morte e incapacidade nos países desenvolvidos. Os casos de acidente vascular cerebral são devidos, em sua maioria, ao infarto cerebral, sendo o restante causado por hemorragia intracerebral primária ou hemorragia subaracnóidea. O infarto cerebral decorre da oclusão de uma artéria cerebral por trombose de um vaso cerebral aterosclerótico ou por embolia de trombo de um local proximal. Como a aterosclerose está na base de uma proporção significativa de casos de acidente vascular cerebral, não é surpreendente que os fatores nutricionais possam estar implicados. Entretanto, as evidências de uma associação entre a ingestão de gordura dietética, os lipídios plasmáticos e a incidência de acidente vascular cerebral são mais fracas do que as da DAC. Os estudos epidemiológicos realizados não conseguiram demonstrar uma relação consistente entre a ingestão de gordura saturada ou os níveis plasmáticos de colesterol e a incidência de acidente vascular cerebral. Entretanto, os dados compilados de grandes estudos clínicos de dieta e estatinas na prevenção primária e secundária da DAC mostram uma redução significativa de ~30% na incidência de AVC. Não se sabe ao certo se o benefício provém da redução do colesterol ou de outras propriedades das estatinas, como efeitos antiinflamatórios ou antioxidantes.

Boxe 17.4 A dieta DASH

Rica em:
- Frutas
- Vegetais
- Lacticínios com baixo teor de gordura
- Peixe
- Galinha
- Cereais integrais
- Nozes

E com baixo teor de:
- Carnes vermelhas
- Gorduras
- Alimentos adoçados com açúcar
- Bebidas adoçadas com açúcar

A incidência de acidente vascular cerebral exibe uma correlação negativa com a ingestão de vitaminas antioxidantes nos estudos epidemiológicos. Entretanto, os estudos clínicos randomizados de suplementos de antioxidantes não conseguiram demonstrar qualquer efeito sobre o risco de acidente vascular cerebral.

O aporte de minerais é importante no controle da pressão arterial, e já foi discutida a relação entre o aporte de sódio e a hipertensão, que em si representa um importante fator de risco para o acidente vascular cerebral. Há algumas evidências de que o aumento no aporte de potássio e de magnésio pode reduzir o risco de acidente vascular cerebral, independentemente de alterações da pressão arterial. Os dados que associam o consumo de peixe com o risco de acidente vascular cerebral são discrepantes. O consumo de álcool aumenta o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico de uma forma dose-dependente; todavia, os estudos de consumo de álcool e acidente vascular cerebral isquêmico são inconsistentes.

Por conseguinte, em termos gerais, os estudos de observação sugerem que certos fatores dietéticos desempenham um papel na predisposição do indivíduo ao acidente vascular cerebral. Todavia, ao contrário da DAC, não foram conduzidos grandes estudos de intervenção para apoiar a recomendação geral de uma modificação da dieta como meio de prevenção do acidente vascular cerebral.

17.9 Dieta e doença vascular periférica

A doença vascular periférica (doença aterosclerótica) freqüentemente coexiste com a DAC e compartilha os mesmos fatores de risco. Poucos estudos avaliaram a contribuição dos fatores dietéticos na patogenia ou no tratamento da doença vascular periférica isoladamente de outras manifestações de doença aterosclerótica. Entretanto, é razoável pressupor que as modificações dietéticas que reduzem a incidência de DAC, hipertensão e diabetes também diminuirão o ônus da doença vascular periférica na população.

17.10 Dieta e insuficiência cardíaca crônica

A insuficiência cardíaca crônica é uma síndrome clínica em que o débito cardíaco é insuficiente para suprir as necessidades do organismo, resultando em fadiga, dispnéia e retenção hídrica. Os casos de insuficiência cardíaca caracterizam-se, em sua maioria, por comprometimento da função contrátil do miocárdio, acompanhado de atividade aumentada do sistema nervoso simpático e sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Com freqüência, ocorre disfunção miocárdica em conseqüência de DAC, hipertensão ou diabetes. Os fatores genéticos e as infecções virais

representam importantes causas de insuficiência cardíaca numa proporção não insignificante de pacientes.

A dieta é importante na fisiopatologia e no tratamento da insuficiência cardíaca por quatro razões principais:

(1) Os fatores dietéticos estão implicados na etiologia de muitos casos de insuficiência cardíaca crônica, visto que predispõe à DAC, hipertensão e diabetes.
(2) A retenção de sódio contribui para a retenção hídrica e a formação de edema em muitos indivíduos. Por conseguinte, pode ser necessário uma restrição da ingestão dietética de sódio.
(3) Diversos micronutrientes estão envolvidos na regulação da função miocárdica, e a sua suplementação pode melhorar os sintomas em alguns indivíduos. Esse aspecto será discutido mais adiante neste capítulo. A insuficiência cardíaca em conseqüência de deficiência franca de nutrientes é rara nos países desenvolvidos, mas ainda ocorre (por exemplo, deficiência de tiamina).
(4) Os pacientes com insuficiência cardíaca crônica podem perder peso e massa muscular, num processo denominado "caquexia cardíaca". A modificação da dieta pode ajudar a evitar esse processo.

Nutrição e caquexia cardíaca

A caquexia cardíaca refere-se a um estado de subnutrição que acomete até um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave e que está associado a um prognóstico sombrio. Acredita-se que vários mecanismos contribuem para a perda da massa corporal magra nesses indivíduos.

Com freqüência, as necessidades energéticas aumentam na insuficiência cardíaca crônica, devido a um aumento da taxa metabólica em repouso e desvio para o catabolismo. Entretanto, o aporte energético cai habitualmente devido a uma combinação de anorexia e absorção reduzida de nutrientes. Ocorre diminuição do apetite através de vários mecanismos, incluindo efeitos do sistema nervoso central, efeitos colaterais de fármacos ou dispepsia e saciedade precoce causadas por congestão venosa hepática e esplâncnica. O edema da parede intestinal pode reduzir a capacidade de absorção de alimentos digeridos, vitaminas e outros micronutrientes. Ocorre perda da massa muscular esquelética devido a uma diminuição da atividade física e aos efeitos do débito cardíaco deficiente sobre o suprimento de nutrientes e oxigênio aos tecidos. A desnutrição pode afetar diretamente o miocárdio e comprometer ainda mais o desempenho cardíaco. Por fim, os níveis circulantes aumentados de catecolaminas e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα), promovem um estado catabólico.

Não existe nenhuma recomendação específica para suporte nutricional na insuficiência cardíaca crônica, em contraposição com outras afecções crônicas caracterizadas por subnutrição. Recomenda-se uma dieta com alto teor de energia e limitada em sódio, devendo as refeições ser pequenas e freqüentes. Existem poucos estudos clínicos de dietas com alto teor de energia na insuficiência cardíaca crônica, que revelam aumentos do peso corporal com efeitos variáveis sobre a função.

17.11 Micronutrientes e doença cardiovascular

Os micronutrientes estão implicados na predisposição à aterosclerose e na manutenção da função contrátil do coração. Os estudos de observação e controle de casos indicam um papel importante das vitaminas e minerais na patogenia da DAC, hipertensão, doença vascular periférica, AVC e insuficiência cardíaca crônica. Outras evidências provêm de estudos experimentais realizados em animais e seres humanos, que frisam a importância dos micronutrientes nos processos bioquímicos e patológicos subjacentes à doença cardiovascular. Além disso, constata-se cada vez mais a ocorrência comum de deficiência subclínica de certos micronutrientes na população geral. Entretanto, os estudos clínicos de intervenção randomizados não conseguiram demonstrar a capacidade de muitos suplementos de micronutrientes de reduzir a incidência da doença. Todavia, os níveis adequados de micronutrientes "benéficos" devem ser considerados como um componente essencial de uma dieta balanceada. A obtenção de altos níveis de micronutrientes "benéficos", através de dietas ricas em frutas e vegetais, como a dieta de estilo Mediterrâneo, pode contribuir para a incidência reduzida de DAC observada em estudos clínicos recentes.

Vitaminas

Vitamina A

Os carotenóides, como betacaroteno, são antioxidantes, que podem reduzir a oxidação das LDL. Entretanto, os estudos de observação prospectivos não confirmaram uma associação entre o aporte dietético de betacaroteno e o risco de DAC. Além disso, os suplementos de betacaroteno não reduzem os eventos da DAC em estudos de prevenção primária.

Vitamina B_1

A vitamina B_1 (tiamina) é essencial para o metabolismo dos carboidratos. A deficiência grave de tiamina provoca insuficiência cardíaca na doença conhecida como beribéri. A terapia diurética pode reduzir os níveis de tiamina e inibir a sua captação no coração. Não se sabe ao certo se a deficiência subclínica de tiamina contribui para a disfunção do miocárdio na insuficiência cardíaca crônica. As evidências limitadas sugerem que os suplementos de tiamina podem aumentar o desempenho cardíaco e os sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave.

Vitamina B_6, vitamina B_{12} e folato

A vitamina B_6, a vitamina B_{12} e o folato são necessários para o metabolismo da homocisteína, um aminoácido cujos níveis estão

fortemente correlacionados com o risco de DAC, doença vascular periférica e AVC. O aumento dos níveis de homocisteína predispõe à aterosclerose ao promover a oxidação das LDL, ao causar lesão do endotélio e ao afetar adversamente a função das plaquetas e a coagulação. Os níveis de homocisteína são regulados pela sua conversão em cisteína, uma reação que exige vitamina B_6; remetilação para formar metionina, numa reação que necessita da presença de vitamina B_{12} e folato. Os níveis dietéticos das vitaminas B_6 e B_{12} e do folato estão inversamente associados ao risco de DAC. A suplementação com folato, isoladamente ou em associação às vitaminas B, leva a redução significativa dos níveis de homocisteína. Não se sabe se isso leva a um risco reduzido de doença vascular.

Vitamina C

O aporte de vitamina C está inversamente correlacionado com o risco de AVC e DAC em alguns estudos de observação, mas não em todos eles. A vitamina C promove a produção endotelial de óxido nítrico e melhora a vasodilatação dependente do endotélio em animais e seres humanos, provavelmente através de seus efeitos antioxidantes. Em estudos clínicos controlados e randomizados, não se constatou que a suplementação diminui a incidência de DAC.

Vitamina D

A vitamina D está estreitamente implicada na homeostasia do cálcio e pode exercer efeitos sobre a regulação da pressão arterial. Seu papel nos transtornos cardiovasculares ainda não foi totalmente avaliado.

Vitamina E

A vitamina E é um poderoso antioxidante lipossolúvel, que pode proteger o indivíduo contra a aterosclerose ao diminuir a oxidação do LDL colesterol e a agregação plaquetária. O consumo de vitamina E está inversamente associado ao risco de DAC em estudos epidemiológicos. Entretanto, os estudos clínicos controlados e randomizados, em larga escala, de suplementação com vitamina E não conseguiram demonstrar qualquer efeito benéfico.

Minerais

Sódio

O aporte aumentado de sódio leva a uma expansão do volume extracelular e estimulação do sistema nervoso simpático. Seu papel na regulação da pressão arterial já foi discutido.

Potássio

O potássio atua juntamente com outros minerais na regulação do equilíbrio de íons celulares e tônus vascular. O consumo de potássio na dieta está inversamente relacionado com a incidência de hipertensão e de acidente vascular cerebral. O papel da suplementação de potássio como medida preventiva é controvertido. A deficiência ou o excesso de potássio podem predispor a transtornos do ritmo cardíaco.

Cálcio

Em estudos epidemiológicos, o grau de dureza da água potável está inversamente relacionado com a incidência de DAC. Como a dureza da água é determinada, em parte, pelo seu conteúdo de cálcio, foi sugerido que o cálcio possui efeitos protetores. Há algumas evidências de que a ingestão maior de cálcio está associada a redução da pressão arterial e a níveis plasmáticos mais baixos de TAG em estudos de observação, e, em estudos de animais, foi constatado que o cálcio da dieta diminui a agregação plaquetária, talvez ao interferir na absorção de gorduras saturadas. Os baixos níveis de cálcio predispõem a transtornos do ritmo cardíaco e podem causar miocardiopatia, sobretudo em crianças. A suplementação de cálcio não foi estudada em estudos clínicos prospectivos em relação à prevenção da DAC.

Cobre

O cobre é um componente de enzimas celulares, incluindo a cobre-zinco superóxido dismutase e a citocromo C-oxidase. A deficiência de cobre é rara nos seres humanos, porém a presença de níveis marginais contribui potencialmente para a insuficiência cardíaca e a aterosclerose e resulta em elevação do colesterol plasmático. A restrição de cobre em animais leva à lesão dos miócitos e desenvolvimento de miocardiopatia.

Magnésio

Os estudos epidemiológicos realizados mostram a existência de uma associação inversa entre o aporte de magnésio e o risco de DAC e AVC. O magnésio também pode ser importante na regulação da pressão arterial ao modular o tônus vascular. Os níveis baixos de magnésio são comuns na insuficiência cardíaca; podem ser promovidos pelo uso de diuréticos e estão associados a um prognóstico mais sombrio. A deficiência de magnésio em si pode levar à insuficiência cardíaca em pacientes com anorexia nervosa. Os baixos níveis de magnésio podem contribuir para transtornos do ritmo cardíaco, e a administração intravenosa de magnésio mostra-se útil no tratamento das arritmias ventriculares.

Manganês

O manganês é um componente da enzima antioxidante, a manganês superóxido dismutase. A deleção genética dessa enzima em camundongos leva ao desenvolvimento de miocardiopatia. Os níveis reduzidos de manganês superóxido dismutase também podem estar implicados na miocardiopatia induzida pelo agente antineoplásico, adriamicina.

Zinco

O zinco é um componente crítico das membranas celulares e enzimas antioxidantes e bloqueia a morte celular por apoptose (programada). Mantém a integridade das células endoteliais e protege contra a inflamação. São observados baixos níveis séricos de zinco na insuficiência cardíaca, podendo refletir o uso

de diuréticos. Suas propriedades antioxidantes podem ser benéficas na aterosclerose e na insuficiência cardíaca.

Selênio

O selênio é um componente da enzima antioxidante, a glutationa peroxidase. A deficiência de selênio predispõe à miocardiopatia periparto e é a causa da doença de Keshan, uma miocardiopatia endêmica na China. A deficiência de selênio também pode causar miocardiopatia em pacientes submetidos a nutrição parenteral prolongada. Acredita-se que as suas propriedades antioxidantes protejam o indivíduo contra a aterosclerose, e a presença de baixos níveis de selênio foi associada a DAC e doença vascular periférica. Entretanto, no momento atual, não há evidências suficientes para recomendar a suplementação de selênio na população geral.

Chumbo

Foi sugerido que a exposição crônica a baixos níveis de chumbo provoca hipertensão em animais e seres humanos. Acredita-se que o mecanismo envolve uma produção aumentada de espécies oxidantes reativas.

Arsênico

O arsênico é um mineral tóxico, que pode promover a aterosclerose. A contaminação de poços de água potável por arsênico em Bangladesh e Taiwan provoca hipertensão e "doença dos pés negros", uma forma de doença vascular periférica, na população afetada.

Outros micronutrientes

Coenzima Q_{10}

A coenzima Q_{10} (ubiquinona) é uma quinona lipossolúvel semelhante a vitamina, encontrada nas mitocôndrias, onde atua como transportador de elétrons na fosforilação oxidativa. Possui também propriedades antioxidantes e estabilizadoras da membrana. Acredita-se que a depleção da coenzima Q_{10} pode contribuir para a insuficiência cardíaca, em que os baixos níveis no miocárdio estão associados a um aumento da mortalidade. As estatinas reduzem a produção de coenzima Q_{10}, levantando uma preocupação teórica quanto a seu uso em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Estudos limitados de suplementos de coenzima Q_{10} na insuficiência cardíaca produziram resultados inconsistentes.

Carnitina

A carnitina é uma amina orgânica envolvida na oxidação dos ácidos graxos. É administrada no tratamento da deficiência de carnitina, porém sua capacidade de aumentar a produção de energia e de remover metabólitos tóxicos sugere um suposto papel no tratamento da insuficiência cardíaca, DAC e doença vascular periférica. Esse efeito não foi adequadamente avaliado em estudos clínicos.

L-Arginina

O aminoácido L-arginina é o precursor do óxido nítrico, um radical livre derivado do endotélio com potentes propriedades vasodilatadoras e antiateroscleróticas. Embora os níveis intracelulares de L-arginina não sejam habitualmente limitantes, foi constatado que o tratamento com L-arginina exógena aumenta a produção de óxido nítrico e melhora a vasodilatação em animais e seres humanos. O papel potencial da L-arginina na prevenção e tratamento da DAC não foi testado em grandes estudos clínicos randomizados.

17.12 Perspectivas futuras

Nossos conhecimentos relativos ao papel dos fatores dietéticos nas doenças do coração e dos vasos sangüíneos continuam aumentando, com importantes implicações práticas. Os fatores dietéticos importantes na prevenção da DAC estão resumidos no Boxe 17.5. O reconhecimento da associação entre gordura saturada da dieta, níveis plasmáticos de colesterol e risco de DAC levou à adoção de medidas de redução do colesterol como base fundamental das estratégias preventivas. Os estudos clínicos controlados e randomizados, de grande porte, defenderam essa abordagem; todavia, é necessário maior investigação para assegurar que todos os que podem beneficiar-se recebem aconselhamento e tratamento apropriados. Novos alimentos funcionais, como pastas contendo esteróis/estanóis vegetais, proporcionam um auxílio útil para outras medidas dietéticas na redução do colesterol plasmático. O interesse também está sendo direcionado para outros fatores de risco modificáveis, como HDL e TAG, como alvos de intervenção. O reconhecimento de que outros tipos de gordura dietética, como os ácidos graxos poliinsaturados *n*-3, exercem efeitos cardioprotetores levou, recentemente, à realização de importantes estudos nutricionais. Por exemplo, estudos clínicos de uma dieta rica em peixe gorduroso verificaram reduções impressionantes no risco de DAC.

A importância das complexas interações entre os nutrientes na dieta está se tornando cada vez mais aparente. Enquanto os suplementos de antioxidantes mostraram-se decepcionantes, as evidências apóiam a adoção de uma dieta balanceada, rica em antioxidantes. A dieta de estilo Mediterrâneo pode aproximar-se do padrão ideal de dieta "cardioprotetora".

Boxe 17.5 Fatores dietéticos importantes na prevenção da coronariopatia

- Manutenção de um peso corporal ideal (IMC 20–25 kg/m²)
- Redução no consumo de gorduras saturadas
- Uso de gorduras insaturadas, incluindo azeite de oliva ou óleo de canola, no preparo de alimentos
- Consumo de frutas e vegetais várias vezes por dia
- Consumo de quantidades moderadas de carboidratos complexos
- Consumo de fibras, sobretudo fibras solúveis
- Aumento da ingestão de peixes gordurosos
- Redução da ingestão de sal
- Moderação no consumo de álcool

Referências e leituras sugeridas

Conlin PR. Dietary modification and changes in blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 359–363.

Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 3116–3126.

Hooper L, Summerbell C, Higgins J *et al.* Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2002.

Keys A. *Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*. London: Harvard University Press, 1980.

Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H *et al.* Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle: evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002; 105: 893–898.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–785.

Renaud S, Lanzmann-Petithory D. Coronary heart disease: dietary links and pathogenesis. *Public Health Nutr* 2001; 4: 459–474.

Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 191–212.

Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1765–1774.

18

Aspectos Nutricionais das Doenças que Afetam o Esqueleto

Christine Rodda

Mensagens importantes

- A saúde do osso é o resultado de complexas interações entre determinantes genéticos da massa óssea máxima, fatores de estilo de vida (incluindo nutrição e atividade física), ambiente hormonal e estado da vitamina D.
- A exposição adequada à luz solar constitui o determinante mais importante do estado da vitamina D.
- A deficiência de vitamina D em conseqüência de uma exposição insuficiente à luz solar em indivíduos de risco, que leva ao raquitismo nos lactentes e crianças e a osteomalacia em adultos, pode ser totalmente evitada.
- Os problemas específicos da idade precisam ser considerados em relação às necessidades nutricionais, a fim de assegurar o crescimento normal do osso na lactância, infância e adolescência, além de manter a massa óssea durante a vida adulta.
- A osteopenia e a osteoporose são complicações freqüentes das doenças sistêmicas crônicas e podem ser exacerbadas pela subnutrição de íons minerais e proteínas, bem como pela deficiência de vitamina D.

18.1 Introdução

O esqueleto é uma complexa estrutura constituída por íons minerais, que precipitam sobre um arcabouço de proteínas da matriz óssea predominantemente de colágeno, formando a estrutura forte e rígida característica do osso normal. Este capítulo revisará os conceitos básicos da homeostasia do cálcio e metabolismo do osso, com ênfase particular nos aspectos dietéticos relevantes tanto na saúde quanto na doença, desde a concepção até a velhice.

O crescimento do osso durante a lactância, a infância e adolescência cessa após fusão das placas de crescimento ósseo; entretanto, a renovação óssea, com a reabsorção do osso velho e a formação de novo osso, continua durante toda a vida. A homeostasia normal dos íons minerais envolve múltiplos sistemas de órgãos, incluindo as glândulas paratireóides, a pele, o sistema gastrintestinal, o fígado e o rim, e a ocorrência de perturbações em qualquer um desses sistemas orgânicos pode afetar a homeostasia dos íons minerais e o metabolismo ósseo. Por conseguinte, as deficiências nutricionais e várias doenças crônicas podem ter efeitos profundos sobre a saúde do esqueleto, e as complexas interações envolvidas entre a nutrição de íons minerais, a nutrição protéica/calórica e o estado da vitamina D serão discutidas juntamente com aspectos das técnicas de imagens diagnósticas e exames laboratoriais relevantes para a avaliação do esqueleto.

18.2 Considerações gerais sobre a homeostasia dos íons minerais e metabolismo ósseo

Metabolismo ósseo

Durante toda a vida, o osso, a exemplo da pele e do revestimento do intestino, sofre uma contínua renovação através de processos conhecidos como "modelagem" nas crianças em crescimento e "remodelagem" nos adultos. As células de reabsorção óssea (osteoclastos) reabsorvem o osso, e a sua ação está acoplada àquelas formadoras de osso (osteoblastos), cuja função é depositar um osso novo (Fig. 18.1). O acoplamento osteoblasto/osteoclasto é mediado por uma complexa interação hormonal parácrina entre esses dois tipos de células e envolve vários hormônios, como o ligante RANK, a fibronectina e a osteoprogerina.

Durante o crescimento normal, na infância, a formação óssea é maior do que a reabsorção óssea efetiva, de modo que a massa óssea aumenta uniformemente durante a infância até a adoles-

© 2005 Christine Rodda. Para maiores informações sobre esse assunto, visite www.nutritiontexts.com

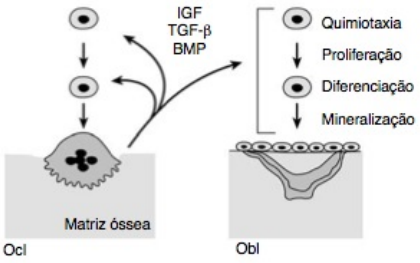


Fig. 18.1 Diagrama mostrando as interações celulares entre osteoblastos e osteoclastos. Reproduzida de Mundy *et al.* (2003), com permissão da American Society for Bone and Mineral Research.

cência, durante a qual ocorre um acréscimo de massa óssea de aproximadamente 40% nos anos peripuberais. No início da terceira década de vida, a massa óssea máxima está alcançada, e a massa óssea atinge um estado de equilíbrio dinâmico, de modo que, nos adultos jovens sadios sob os demais aspectos, verifica-se um equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea até a menopausa nas mulheres e o final da meia-idade nos homens, quando a reabsorção óssea começa a exceder a formação óssea efetiva, levando a osteoporose nas décadas subseqüentes.

Os principais determinantes da massa óssea máxima estão relacionados no Boxe 18.1.

Os osteócitos constituem o tipo mais numeroso de células ósseas. Intercomunicam-se através de processos celulares e são considerados como osteoblastos que penetraram no interior do osso. Acredita-se que os osteócitos atuam como "medidores de força" no interior do osso, sensíveis a sustentação do peso e às forças de cisalhamento aplicadas ao osso. O exercício de sustentação de peso constitui um importante determinante da força óssea, e, em contrapartida, foi constatado que a imobilização em decorrência de repouso prolongado ao leito ou, nesses últimos anos, a "ausência de gravidade" em viagens espaciais prolongadas resultam em perda óssea.

As influências nutricionais e hormonais (autócrinas, parácrinas e endócrinas) sobre a formação e a reabsorção ósseas são complexas e envolvem o paratormônio (PTH), a 1,25-diidróxi vitamina D_3 ($1,25(OH)_2D_3$), o IGF-1 e 2, o fator transformador do crescimento beta (TGFβ), o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), os hormônios sexuais e várias citocinas e linfocinas. O metabolismo do osso também é afetado por fatores nutricionais, síndromes de má-absorção, anorexia nervosa, doença sistêmica, como fibrose cística, insuficiência renal crônica, gravidez e lactação, particularmente em mães adolescentes.

Boxe 18.1 Determinantes da massa óssea máxima

- Influências genéticas
- Fatores hormonais, incluindo hormônios sexuais (estrogênio e testosterona da puberdade até a meia-idade) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1)
- Ingestão dietética de cálcio
- Fatores associados ao estilo de vida, como exercícios de levantamento de peso, consumo de álcool, tabagismo

Homeostasia dos íons minerais

A homeostasia dos íons minerais é importante tanto para o metabolismo normal quanto para a rigidez estrutural do esqueleto, e os principais íons envolvidos consistem no cálcio e no fósforo. O osteóide ósseo é constituído por proteínas da matriz óssea, predominantemente colágeno, que são depositadas numa complexa estrutura helicoidal, proporcionando ao osso resistência à tração. Os íons minerais cálcio e fósforo precipitam no interior dessa estrutura helicoidal na forma de cristais de hidroxiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH_2)$), formando uma estrutura forte e rígida característica do osso maduro.

Nos lactentes e nas crianças em crescimento, esse processo é observado predominantemente nas placas de crescimento metafisárias, no interior dos ossos longos. Após fusão dessas placas de crescimento e cessação do crescimento, a formação e a reabsorção ósseas ocorrem de modo acoplado em todo o esqueleto adulto sadio. O osteóide não-mineralizado, como aquele observado no raquitismo em crianças e na osteomalacia em adultos, resulta em amolecimento e fragilidade dos ossos. A mineralização deficiente ocorre como conseqüência da depleção de cálcio ou de fosfato ou de uma combinação de ambos.

Cálcio

O esqueleto do adulto contém 1–1,5 kg de cálcio (20–25 mg/kg de tecido sem gordura), representando 99% do cálcio corporal total. Menos de 1% do cálcio circula numa forma solúvel, e é esta fração que desempenha um papel vital na função neuromuscular e cardiovascular, no processo de coagulação e como segundo mensageiro intracelular para a ação hormonal na superfície celular, além de suas funções na transcrição gênica e no crescimento e metabolismo celulares. Na presença de insuficiência dietética de cálcio, o nível sangüíneo circulante de cálcio é mantido dentro de valores normais, primariamente através das ações do PTH, que mantém o cálcio circulante à custa da mineralização óssea (Figs. 18.2 e 18.3).

Os laticínios constituem as fontes alimentares naturais de cálcio mais ricas e mais biodisponíveis. As cotas diárias recomendadas (CDR) para o cálcio estão relacionadas no Quadro 18.1, e as fontes dietéticas, no Quadro 18.2. A CDR para lactentes é quase sempre suprida na forma de leite materno ou mamadeiras, que constituem o único aporte dietético dos lactentes com menos de 3 meses de idade, devendo continuar a constituir a maior parte de sua dieta até os 9–12 meses de idade. A ingestão

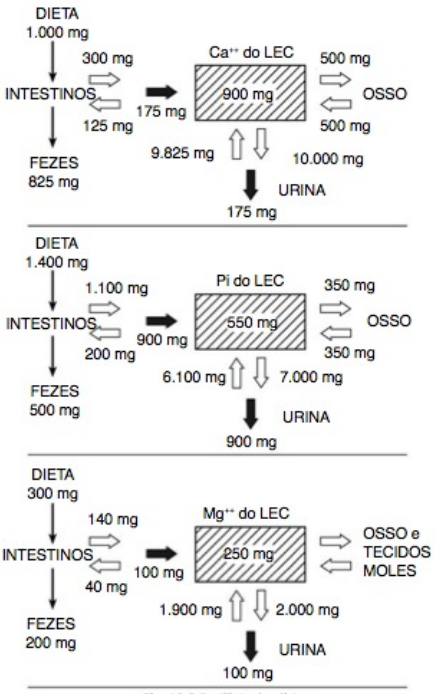


Fig. 18.2 Equilíbrio do cálcio.

de cálcio depois dessa idade pode tornar-se inadequada, devido a práticas alimentares culturais, modismo alimentar ou dietas de exclusão, devido à alergia ao leite de vaca ou a deficiência de lactase. O enriquecimento dos sucos de frutas, pão e cereais com cálcio pode fornecer fontes dietéticas alternativas de cálcio para aqueles que têm dietas de exclusão. Se não for possível suprir a CDR para o cálcio, existem várias preparações comercialmente disponíveis de suplementos de cálcio.

A eficiência da absorção de cálcio das preparações comerciais depende, em certo grau, do tipo de sal de cálcio e do momento e número de doses. Observou-se que as preparações de citrato-malato de cálcio (CMC) são mais bem absorvidas do que os sais de carbonato de cálcio; todavia, o CMC não é universalmente disponível e não é obtido em alguns países. Entretanto, de modo global, as vantagens de um sal de cálcio sobre outro não são consideráveis.

A eficiência da absorção do cálcio é afetada pelo pH e por outros componentes dos alimentos, como oxalatos e fitatos, e é mais apropriado tomar os suplementos de cálcio em múltiplas doses do que numa dose diária única, a fim de maximizar a eficiência de sua absorção. Todavia, à medida que aumenta o

Quadro 18.1 Ingestão diária recomendada (IDR) para o cálcio

Categoria	IDR (mg)
Crianças	
1–3 anos	700
4–7 anos	800
Meninas	
8–11 anos	900
12–15 anos	1.000
16–18 anos	800
Meninos	
8–11 anos	800
12–15 anos	1.200
16–18 anos	1.000
Mulheres	
19–54 anos	800
54 + anos	1.000
Gravidez	1.100
Lactação	1.200
Homens	
19–64 anos	800
64 + anos	800

Do Australian National Health and Medical Research Council (1991).

número de doses diárias de suplementos, a adesão do indivíduo ao tratamento também tende a diminuir.

A redução da secreção de ácido gástrico em conseqüência de gastrite atrófica, que é comumente observada na população idosa, também pode contribuir para a deficiência dietética de cálcio no indivíduo idoso, e é importante que a suplementação de carbonato de cálcio seja realmente tomada com as refeições para otimizar a biodisponibilidade do cálcio nessas circunstâncias.

A retenção de cálcio pode ser subótima, devido a uma diminuição de sua absorção, como na deficiência de vitamina D, ou a sua excreção urinária excessiva, devido a uma dieta com alto teor de proteína ou de sal. As dietas ricas em oxalato (por exemplo, espinafre) e em fitato (por exemplo, chapatis) também reduzem a absorção de cálcio. As bebidas gaseificadas com alto teor de ácido fosfórico podem comprometer a absorção de cálcio e também podem ser preferidas a bebidas contendo leite. O alumínio presente em antiácidos tomados em excesso pode aumentar a excreção urinária de cálcio. Os fatores dietéticos que comprometem a retenção de cálcio estão relacionados no Boxe 18.2.

Fósforo

O corpo humano contém cerca de 0,8–1 kg de fósforo (11–14 mg/kg de massa sem gordura), e, à semelhança do cálcio, menos de 1% dessa quantidade circula numa forma solúvel. Entretanto, ao contrário do cálcio, apenas 85% do fósforo corporal total encontram-se no esqueleto, visto que o fósforo também desempenha um importante papel no crescimento dos tecidos moles, estando 15% presentes no músculo e em outros tecidos do corpo. Além disso, o fósforo possui múltiplas influências no metabolismo e representa um importante componente de diversas moléculas

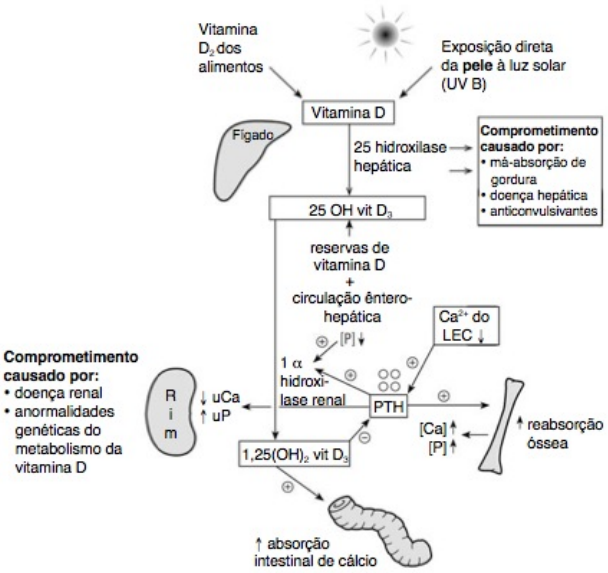


Fig. 18.3 Metabolismo da vitamina D/cálcio: PTH, paratormônio, produzido pelas glândulas paratireóides; [Ca]: cálcio sérico; [P]: fosfato sérico; UCa: cálcio urinário; UP: fosfato urinário.

básicas, como fosfolipídios, fosfoproteínas e ácidos nucléicos. O fosfato também é fundamental na função muscular normal e desempenha um importante papel na síntese e no armazenamento da energia química na forma de ligações de fosfato ricas em energia, como o ATP.

O fosfato é um componente quase universal dos alimentos, de modo que sua deficiência dietética é incomum, a não ser que a ingestão dietética total seja seriamente restrita, como a que pode ser observada na anorexia nervosa ou em outras causas de desnutrição grave, incluindo diabetes melito insulino-dependente não tratado, ou quando a demanda ultrapassa os suprimentos, como a que pode ocorrer em lactentes doentes com peso ao nascer extremamente baixo. Quando ocorre, a depleção de fosfato tem graves conseqüências no metabolismo neuromuscular, cardiovascular, renal, hematológico e ósseo.

Metabolismo da vitamina D

O metabolismo da vitamina D envolve diversos sistemas de órgãos, incluindo a pele, o fígado, os rins, o intestino e o osso. Nas populações onde não há alimentos enriquecidos com vitamina D, cerca de 90% da vitamina são obtidos da vitamina D_3 sintetizada na epiderme a partir do 7-desidrocolesterol (7-DHC), numa reação catalisada pela luz ultravioleta B (UVB), com comprimento de onda de 288 nm. Para que essa reação possa ocorrer, são necessárias uma exposição direta à luz solar ou outras fontes de UVB, visto que esse comprimento de onda da radiação UV não é transmitido através do vidro ou das roupas.

A forma 1,25-hidroxilada da vitamina D (1,25$(OH)D_3$, calcitriol), que é o metabólito ativo da vitamina D, deveria ser mais apropriadamente considerada um hormônio do que uma vitamina, visto que sua produção é rigorosamente controlada pelo PTH e pelas concentrações circulantes de cálcio e de fosfato. Por sua vez, existe uma alça de retroalimentação negativa, em que o calcitriol inibe a secreção de PTH (Fig. 18.3).

A eficiência da síntese de vitamina D na pele tende a diminuir com o envelhecimento e constitui um fator de risco contribuinte para a deficiência de vitamina D no indivíduo idoso. Os 10% remanescentes da vitamina D provêm de fontes dietéticas, como óleo de fígado de bacalhau, ovos ou peixes gordurosos. A pigmentação da pele também influencia a eficiência da produção de vitamina D_3 através da exposição à luz solar, e a produção de vitamina D na pele é inversamente proporcional à produção de melanina, visto que a melanina compete com o 7-DHC pelos prótons UVB. Por conseguinte, os indivíduos de pele escura necessitam aproximadamente seis vezes mais exposição à luz solar do que os indivíduos de pele clara para manter um estado equivalente de vitamina D. A quantidade de exposição à UVB da luz solar também é inversamente proporcional à latitude, de modo que a exposição à UVB é maior nas regiões equatoriais do que aquela de regiões de maiores latitudes. Além disso, a exposição à UVB é maior durante o verão do que no inverno nas latitudes maiores, de modo que o maior risco de deficiência de vitamina D nessas regiões é observado no final do inverno e início da primavera.

Quadro 18.2 Fontes dietéticas de cálcio

Tipo de alimento	Mg de cálcio	Tipo de alimento	Mg de cálcio
Bebidas (por 250 mL)		*Laticínios*	
Leite desnatado	380	Leite integral em pó, 2 colheres de sopa	95
Leite integral	300	Leite desnatado em pó, 2 colheres de sopa	130
Leite com baixo teor de gordura	375–440	Queijo cheddar 30 g	260
Leite de soja enriquecido com cálcio	300–370	Queijo suíço 30 g	290
Leite de soja (sem adição de cálcio)	30	Queijo edam 30 g	280
Suco de laranja (sem adição de cálcio)	30	Muzzarella 30 g	225
		Parmesão 2 tsp	60
Carne, ovos e peixe		Camembert 30 g	100
Carne vermelha ou branca (porção média)	15	Queijo processado, 1 fatia	150
Ovo (1)	27	Queijo cottage, 1 xícara	115
Peixe (sem espinhas) 150 g	50	Iogurte, integral 200 g	290
Salmão (enlatado) 100 g	185	Iogurte, com baixo teor de gordura 200 g	360
Sardinhas (enlatadas) 100 g	350	Sorvete 150 ml	70
Atum (enlatado) 100 g	10	Creme, 2 colheres de sopa	35
Ostras (12)	230	Manteiga, 1 colher de sopa	3
Vieiras (6)	120		
Pitus (6 médios)	225	*Grãos e cereais*	
		Aveia trilhada, meia xícara, crua	25
Feijões e nozes		Flocos de milho 30 g	2
Feijão cozido (meia xícara)	50	Arroz (integral), cozido, 1 xícara	15
Feijão soja, 1 xícara, cozidos	130	Pão (de farinha integral), 2 fatias	16
Tofu 100 g	130	Pão (branco), 2 fatias	10
Amêndoas 50 g	120		
Castanha de caju 50 g	20	*Vegetais*	
Amendoim 50 g	30	Aspargo, 6	25
Nozes 50 g	45	Vagem, porção média	30
Sementes de gergelim 20 g	230	Brócolis, porção média	75
Sementes de girassol 24 g	24	Couve-de-Bruxelas, porção média	25
Leite de coco 200 ml	60	Repolho, porção média	45
		Cenouras, 1 média	50
Vegetais		Couve-flor, porção média	15
Maçã, 1 média	9	Milho, 1 espiga	5
Banana, 1 média	10	Cogumelos, meia xícara	17
Amora-preta, meio cestinho	80	Azeitonas, uma	4
Figo, 1 médio	35	Cebola, 1 pequena	15
Uvas (sem sementes) 150 g	30	Ervilha, meia xícara	30
Limão, 1 médio	110	Batata, 1 média	12
Melão, 1 xícara	40	Abóbora, porção média	40
Laranja, 1 média	55	Beterraba, porção média	75
Mamão-papaia (uma fatia média)	30	Espinafre, porção média	360
Ruibarbo, meia xícara (cozido)	105	Tomate, 1 médio	20
Morangos, meio cestinho	35	Zucchini, meia xícara	20
Pêra, 1 média	10		
Uva-passa 50 g	30	*Diversos*	
		Melado, 1 colher de sopa	120
		Chocolate branco	145
		Chocolate preto	20

Preparado por membros do Department of Dietetics, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Austrália.

Tanto as vitaminas D_2/D_3 da dieta quanto a vitamina D_3 sintetizada na pele são hidroxiladas no fígado, formando a 25-hidróxi vitamina D_3 (25OH D_3), que constitui a forma de armazenamento da vitamina D. Essa etapa de hidroxilação em grande parte não é regulada. A vitamina D_3 liga-se à proteína de ligação da vitamina D, que a transporta na corrente sangüínea até o fígado, onde é hidroxilada. A vitamina D_3 e seus metabólitos são vitaminas lipossolúveis, que sofrem circulação êntero-hepática com secreção concomitante de 25OH D_3 e sais biliares no duodeno e reabsorção subseqüente da 25OH D_3 no intestino. Esse processo de reabsorção pode ser inibido pela ligação da 25OH D_3 a fitatos e fibras da dieta ou nas síndromes de má-absorção de gordura. A hidroxilação posterior da 25OH D_3 à forma 1,25$(OH)_2$ D_3, ocorre nos rins, através da estimulação da 1 alfa-hidroxilase pelo PTH,

Boxe 18.2 Fatores dietéticos que comprometem a retenção do cálcio

Redução da absorção intestinal de cálcio:
- Dietas muito ricas em fibras
- Consumo excessivo de bebidas gaseificadas
- Consumo excessivo de álcool

Aumento da excreção urinária de cálcio:
- Ingestão de grandes quantidades de alimentos protéicos, como carne, ovos, peixe
- Alta ingestão de sódio (sal)
- Consumo elevado de cafeína (> 5 xícaras de café ou chá por dia)
- Diuréticos tiazídicos e diuréticos de alça

hipocalcemia (provavelmente indiretamente através do PTH) e hipofosfatemia, com inibição da secreção de PTH por retroalimentação através da $1,25(OH)_2D_3$ (Fig. 18.3).

A absorção intestinal de cálcio e de fosfato é aumentada através da ação da $1,25(OH)_2D_3$ sobre o intestino, tanto diretamente quanto através da supra-regulação da proteína de ligação do cálcio, a calbindina-D. Embora tanto o cálcio quanto o fosfato sejam absorvidos em toda a extensão do intestino delgado, a maior parte do fosfato sofre absorção no jejuno e íleo, enquanto a maior parte do cálcio é absorvida no duodeno. Para manter uma homeostasia normal dos íons minerais, particularmente nas crianças em crescimento, é preciso cumprir as IDR recomendadas para a vitamina D (Quadro 18.3) e o cálcio (Quadro 18.1). Todavia, a IDR para a vitamina D continua sendo controvertida, devido a ampla variação de exposição direta à luz solar no mundo em conseqüência da latitude e dos fatores de estilo de vida. Na Austrália, não existe nenhuma IDR nacional para a vitamina D, visto que se pressupõe que os australianos possuem uma exposição adequada à luz solar para suprir as necessidades de vitamina D. As IDR para vitamina D citadas neste capítulo baseiam-se em várias recomendações publicadas por outros autores. As fontes dietéticas de vitamina D estão relacionadas no Quadro 18.4.

Os efeitos da $1,25(OH)_2D_3$ sobre o esqueleto são complexos e estão além do propósito deste capítulo. Todavia, em termos gerais, a $1,25(OH)_2D_3$ afeta tanto a formação quanto a reabsorção óssea no processo contínuo de modelagem/remodelagem do osso. Em nível celular, os osteoblastos expressam receptores de $1,25(OH)_2D_3$ e podem modular a síntese de vários produtos derivados dos osteoblastos, como a fosfatase alcalina e a osteocalcina, além da estimulação da proliferação dos próprios osteoblastos. Durante a gravidez, a placenta também constitui uma fonte extra-renal de 1 alfa hidroxilase e de $1,25(OH)_2D_3$. Na presença de doenças, como a sarcoidose, a tuberculose e a necrose gordurosa subcutânea neonatal, pode-se verificar o desenvolvimento de hipercalcemia em conseqüência da produção extra-renal de $1,25(OH)_2D_3$ induzida pela 1 alfa hidroxilase.

Quadro 18.3 Ingestão diária recomendada (IDR) para a vitamina D relacionada com a idade

Lactentes e crianças	400 UI
Adultos	200 UI
Gestantes e lactantes	800 UI

Quadro 18.4 Fontes dietéticas de vitamina D

Tipo de alimento	Conteúdo de vitamina D (UI/100 g)
Óleo de fígado de bacalhau	8.000–28.000
Peixes gordurosos (p. ex., salmão, sardinhas, atum)	200–480
Margarina	200–240
Ovos	40–80

18.3 Faixas de referência bioquímicas apropriadas para a idade

Não serão apresentadas faixas de referência específicas; todavia, é importante estar atento às faixas de referência apropriadas para a idade que afetam os seguintes parâmetros bioquímicos.

Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina (ALP) deriva principalmente do osso em lactentes e crianças, de modo que, normalmente, seu valor é de até 3–4 vezes o limite superior da faixa de referência normal para adultos nesse grupo etário. A isoenzima ALP específica do osso (BSAP) pode, hoje em dia, ser facilmente medida com o uso de ensaios comercialmente disponíveis.

Fosfato

O fosfato tende a exibir uma correlação direta com a taxa de crescimento; os níveis apresentam-se mais elevados em prematuros e durante os primeiros meses de vida e continuam sendo mais altos do que as faixas de referência para adultos durante toda a fase de crescimento.

Fator de crescimento semelhante à insulina 1

O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) também tende a correlacionar-se diretamente com a taxa de crescimento, estando mais elevado durante o estirão de crescimento puberal; seu valor continua sendo mais alto do que as faixas de referência para adultos durante toda a fase de crescimento na infância e adolescência, a partir dos 2 anos de idade. O IGF-1 também é um importante marcador do estado nutricional global e apresenta-se anormalmente baixo na subnutrição e desnutrição, particularmente em crianças e adolescentes.

Outros

A osteocalcina, que proporciona uma medida da formação óssea, também depende da idade e do estágio puberal.

As concentrações de paratormônio, magnésio e cálcio não parecem depender da idade.

18.4 Agentes farmacêuticos comumente utilizados na doença óssea

As preparações de vitamina D utilizadas para tratamento da deficiência de vitamina D incluem o ergocalciferol (D_2) e o colecalciferol (D_3), sendo ambas as preparações efetivas na restauração das reservas da vitamina na deficiência de vitamina D.

A forma ativa da vitamina D, a $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), não deve ser utilizada no tratamento da deficiência de vitamina D, visto que "transpõe" a etapa reguladora da 1 alfa hidroxilase no rim, podendo levar ao desenvolvimento de hipercalcemia. O calcitriol também é de elevado custo. Todavia, o calcitriol é necessário para o tratamento das seguintes afecções: (1) hipoparatireoidismo, (2) osteodistrofia renal, (3) raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, (4) distúrbios congênitos do metabolismo da vitamina D e (5) como adjuvante no tratamento e na prevenção da doença óssea induzida por glicocorticóides. Um agente farmacológico alternativo e de menor custo utilizado em alguns países é a 1 alfa hidróxi vitamina D_3, que sofre rápida conversão hepática em $1,25(OH)_2D_3$.

Os bifosfonatos são uma classe de agentes terapêuticos que, do ponto de vista químico, assemelham-se ao pirofosfato de ocorrência natural. Os bifosfonatos, que inibem a reabsorção óssea, são comumente utilizados no tratamento e na prevenção da osteoporose após transplante, induzida por glicocorticóides, e senil. É importante assegurar que a ingestão dietética de cálcio seja adequada para prevenir a hipocalcemia, sobretudo imediatamente após a administração intravenosa de bifosfonatos.

18.5 Avaliação diagnóstica do esqueleto por imagem

As técnicas diagnósticas de imagem são importantes na avaliação da doença esquelética. Embora a radiografia do esqueleto continue sendo a técnica de imagem diagnóstica de maior utilidade na avaliação da doença óssea metabólica raquítica, não é sensível o suficiente para avaliar a densidade óssea. No decorrer da última década, foram desenvolvidas diversas técnicas de imagens diagnósticas, incluindo a absorciometria fotônica simples e dupla, que, hoje em dia, foi suplantada pela absorciometria dos raios X de dupla energia (DXA), pela tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) e pela ultra-sonografia.

O DXA analisa a absorção de fótons em duas energias diferentes para calcular a quantidade de mineral ósseo na forma de conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea (DMO). Essa técnica tem a capacidade de medir a DMO corporal total, além da DMO em locais específicos (clinicamente importantes), como coluna lombar, cabeça e colo do fêmur e triângulo de Ward. A DXA também tem a vantagem de uma baixa exposição à radiação, equivalente a cerca de um décimo da radiação numa radiografia de tórax. A DMO medida pela DXA consiste numa densidade óssea por área e, na verdade, determina a "densidade" óssea numa área de corte transversal, razão pela qual é expressa em g/cm^2 e depende do tamanho. A área de corte transversal corporal total e regional (por exemplo, vertebral) aumenta com o aumento da altura e tamanho do osso, de modo que, para a mesma densidade óssea volumétrica verdadeira (g/cm^3 — ver adiante), espera-se, portanto, que um indivíduo de baixa estatura apresente uma densidade óssea por área menor que a de um indivíduo de estatura alta.

A DMO do adulto é expressa na forma de escores "T", que consistem em escores de desvio padrão que comparam os resultados com uma faixa de referência de adultos jovens saudáveis do mesmo sexo. De acordo com os critérios da OMS, um escore "T" de −1,5 a −2,49 do desvio padrão (DP) é definido como osteopenia, enquanto a osteoporose é definida por um escore "T" inferior ou igual a −2,5 DP.

Nas crianças em crescimento, o escore "T" é claramente destituído de significado; por conseguinte, a DMO é comparada com crianças sadias da mesma idade e sexo, sendo expressa como escore "Z". Todavia, mesmo essa abordagem possui suas limitações, visto que a DMO por área aumenta com o aumento do tamanho do osso, de modo que a DMO por área aumenta na infância e adolescência, durante o crescimento. O escore "Z" pode estar aparentemente dentro da faixa de osteopenia ou osteoporose, visto que a criança pode ser mais baixa do que os controles da mesma faixa etária, devido a um atraso constitucional do crescimento e puberdade, por exemplo, quando se espera que a densidade óssea se "recupere" após o início da puberdade.

Tendo em vista a forma cilíndrica das vértebras, por exemplo, pode-se calcular a densidade óssea volumétrica verdadeira. Foi constatado que a densidade óssea volumétrica verdadeira em crianças e adolescentes saudáveis e normais, em fase de crescimento, permanece relativamente constante durante o crescimento.

A TCQ mede a densidade óssea volumétrica verdadeira e pode avaliar a qualidade do osso mais detalhadamente do que a DXA, visto que o volume do osso cortical e o do osso trabecular podem ser determinados separadamente. As desvantagens desse método incluem a escassez de dados de referência no momento atual para crianças e adolescentes, exposição consideravelmente aumentada à radiação em comparação com a DXA e limitação dos locais específicos do esqueleto, visto que a coluna lombar só pode ser medida na TCQ corporal total, enquanto outros locais específicos (por exemplo, envolvendo os membros superiores ou inferiores) precisam ser avaliados com o uso da TCQ periférica (TCQp).

A ultra-sonografia óssea constitui outra técnica de imagem diagnóstica em fase de desenvolvimento para avaliação da densidade óssea; todavia, os dados de referência e adolescentes continuam limitados. Neste caso também, a densidade óssea corporal total não pode ser determinada com o uso dessa técnica.

Todavia, no momento atual, a DXA com uso de um *software* pediátrico específico continua sendo o método mais amplamente disponível e validado para determinação da DMO em crianças e adolescentes, e, com efeito, as características da DXA aplicam-se a todos os grupos etários, e, contanto que os pressupostos subjacentes da DMO por área sejam entendidos, a DXA continua sendo, no momento atual, o método preferido de avaliação clínica da DMO.

18.6 Raquitismo/osteomalacia (deficiência de vitamina D)

Continua não havendo nenhum consenso internacional quanto a definição de raquitismo, particularmente no que diz respeito ao estabelecimento de um "ponto de corte" para as concentrações séricas de 25OH D_3. Nos lactentes de mais idade e crianças, ocorrem sempre alterações radiológicas (conforme delineado adiante) com níveis inequivocadamente baixos de 25OH D_3, e a observação de alterações radiológicas raquíticas confirma o diagnóstico de raquitismo nesse grupo etário, independentemente da presença ou não de outras características bioquímicas.

A definição de osteomalacia, que acomete adultos, é discutivelmente mais incerta, visto que os adultos já não apresentam as "placas de crescimento", de modo que não ocorrem as alterações metafisárias características que são observadas em crianças. Para prevenir a deficiência de vitamina D, os laticínios passaram a ser rotineiramente enriquecidos nos Estados Unidos, desde 1957. Embora o leite já tivesse sido enriquecido em meados da década de 1920 até a década de 1950 com pró-vitamina D_2 (ergosterol) e irradiado, essa prática foi interrompida, devido ao desenvolvimento de hipercalcemia em alguns indivíduos, em conseqüência da exposição excessiva à vitamina D. O controle de qualidade do enriquecimento do leite com vitamina D continua sendo um problema, visto que ocorreu também hipercalcemia nos últimos anos, em conseqüência de enriquecimento inadvertido do leite com quantidades excessivas de vitamina D.

Hoje em dia, a maioria dos países na Europa também fornece uma suplementação de vitamina D aos lactentes exclusivamente alimentados ao seio materno e enriquece os laticínios com vitamina D, embora nos "países ensolarados", como a Austrália, por exemplo, não exista nenhuma medida de saúde pública sistemática para a suplementação de vitamina D. Contudo, na Austrália, o hábito de evitar a exposição ao sol está aumentando, devido ao risco de melanoma cutâneo em decorrência de exposição aumentada à UVB, devido a formação do "buraco de ozônio" na atmosfera terrestre. Isso levou ao desenvolvimento de filtros solares de "amplo espectro" que bloqueiam tanto a UVA quanto a UVB da luz solar, de modo que o uso contínuo desses filtros solares também pode reduzir a exposição da pele à UVB o suficiente para causar deficiência de vitamina D.

Fatores de risco

Os indivíduos com risco de deficiência de vitamina D incluem aqueles com:

- exposição limitada à luz solar,
- pele altamente pigmentada, ou
- síndromes de má-absorção.

Os indivíduos que correm risco de deficiência de vitamina D devido a contextos sociais e culturais específicos incluem:

- indivíduos institucionalizados e "presos em casa", sobretudo indivíduos idosos e cronicamente incapacitados;
- mulheres islâmicas que obedecem a prática de *Hajjab*, que exige que permaneçam quase totalmente cobertas por motivos de recato; e
- indivíduos altamente pigmentados que são socialmente isolados, sobretudo residentes em apartamentos, que passam um tempo mínimo expostos à luz solar direta.

Na ausência de alimentos enriquecidos com vitamina D ou de suplementos da vitamina, os indivíduos que vivem em cidades poluídas em altas latitudes correm maior risco de desenvolver deficiência de vitamina D, sendo o risco maior para mulheres de idade fértil e lactentes e crianças de pouca idade. Para os indivíduos de pigmentação clara, apenas uma exposição direta do rosto e dos braços à luz solar por 10-20 min por dia, durante o verão, deve prevenir o desenvolvimento de deficiência de vitamina D.

Raquitismo em lactentes e crianças de pouca idade

A associação do raquitismo com a privação de luz solar só foi reconhecida no início do século XX, embora alguns médicos tivessem conhecimento das propriedades anti-raquíticas do óleo de fígado de bacalhau antes disso. No início do século XX, 85% das crianças que residiam em cidades industrializadas do hemisfério norte apresentavam raquitismo. Hoje em dia, nos países industrialmente desenvolvidos, o raquitismo é mais comum em lactentes nascidos em cidades de altas latitudes, exclusivamente amamentados por mães que também correm risco de deficiência de vitamina D, devido a pouca exposição à luz solar, consumo de alimentos não enriquecidos (como leite), isolamento social, pigmentação aumentada da pele ou práticas culturais, independentemente ou em associação.

O feto *in utero* recebe a 25OH D_3 da circulação materna por transferência transplacentária. Por conseguinte, os níveis neonatais de 25OH D_3 refletem as reservas maternas. Os prematuros e os lactentes de mães com deficiência de vitamina D correm alto risco de desenvolver deficiência de vitamina D se não for instituída uma suplementação de vitamina D rotineiramente no período neonatal.

Manifestações clínicas

As convulsões produzidas pela hipocalcemia são uma manifestação inicial comum do raquitismo em lactentes com menos de 9 meses de idade; todavia, são observadas com menos freqüência em lactentes de mais idade e crianças. Os lactentes de mais idade e as crianças tendem a apresentar retardo motor grosseiro, arqueamento das pernas ou, em certas ocasiões, fraturas por fragilidade. Entretanto, o diagnóstico pode ser estabelecido de modo incidental a partir de testes bioquímicos ou de radiografia de tórax efetuados por outras razões, como investigação de atraso do crescimento ou febre de origem indeterminada. As características clínicas do raquitismo incluem retardo do crescimento linear, rosário raquítico, aumento dos punhos e tornozelos, craniotabes (amolecimento dos ossos do crânio), fontanela anterior muito aberta, abaulamento frontal e relutância em sustentar peso/deambulação tardia (Prancha 6). Tipicamente, os ossos raquíticos apresentam-se amolecidos e flexíveis, em conseqüência do crescimento do osteóide ósseo não-mineralizado. Em conseqüência, o espessamento dos punhos e dos tornozelos e o arqueamento das pernas tornam-se mais pronunciados quando o lactente começa a sustentar seu peso ao engatinhar e andar.

O rosário raquítico corresponde ao aumento das junções costocondrais observado em radiografias e pode ser palpado anteriormente, ao longo da "linha mamilar"; algumas vezes, é também visível na parede torácica anterior de lactentes e crianças com atraso do crescimento.

É também importante estar atento para a possível coexistência de outras deficiências dietéticas em lactentes e crianças essencialmente amamentadas ao seio materno durante o segundo e terceiro anos de vida, incluindo anemia ferropriva; além disso, pode ocorrer também deficiência de vitamina B_{12} se a mãe for vegetariana e não consumir nenhum laticínio. Os lactentes de mais idade e as crianças também podem ter uma dentição anormal, devido à hipoplasia do esmalte.

Características radiológicas

As alterações radiográficas raquíticas incluem proeminência das junções costocondrais e metáfises dos ossos longos desgastadas e côncavas, com osteopenia generalizada. A aparência típica do raquitismo em radiografias é mostrada na Fig. 18.4. Essas alterações radiológicas representam a deposição de osteóide no osso pouco mineralizado. Radiologicamente, as alterações metafisárias grosseiras muitas vezes não são observadas em lactentes com menos de 3 meses de idade; todavia, a osteopenia generalizada permanece característica, e, em certas ocasiões, verifica-se a ocorrência de "reações periósteas" nas radiografias dos ossos longos, permitindo o diagnóstico diferencial radiológico de osteomielite ou escorbuto, que podem ser excluídos em bases clínicas.

Características bioquímicas

As manifestações bioquímicas características consistem em:



Fig. 18.4 Radiografias dos membros superiores de um menino de 18 meses de idade com raquitismo por deficiência da vitamina D. Observe a expansão das metáfises, particularmente do rádio e da ulna no punho.

- elevação da fosfatase alcalina (fosfatase alcalina específica do osso, BSAP), devido a renovação óssea aumentada,
- níveis elevados de PTH em resposta à hipocalcemia e
- níveis baixos ou indetectáveis de 25OH D_3.

Outras alterações bioquímicas, como os níveis séricos de 1,25OH D_3, cálcio e fosfato, mostram-se variáveis e dependem da evolução da doença. Com freqüência, os níveis de $1,25(OH)_2D_3$ estão dentro do limite superior da faixa de referência ou francamente elevados. Os níveis séricos de cálcio e de fosfato podem estar baixos ou dentro da faixa normal, de modo que a determinação desses parâmetros não tem nenhuma utilidade no estabelecimento do diagnóstico. Tipicamente, o nível sérico de fosfato encontra-se diminuído no raquitismo de longa duração, devido a ação fosfatúrica do PTH.

Prevenção

As gestantes e lactantes apresentam uma necessidade aumentada de vitamina D, de 2–4 vezes a IDR de adultos. A identificação de gestantes com risco de deficiência de vitamina D e a administração de uma suplementação de vitamina D durante a gravidez protegem tanto a mãe quanto o feto da deficiência dessa vitamina. A administração pós-natal de vitamina D a mães deficientes que amamentam precisa ser aproximadamente seis vezes a IDR de adultos para corrigir a deficiência de vitamina D do lactente, indicando que é preferível fornecer uma reposição de vitamina D separadamente à mãe e ao lactente. A suplementação de vitamina D, numa dose diária de 400 UI, a lactentes "de risco" alimentados exclusivamente ao seio materno ou o uso de mamadeiras suplementadas com vitamina D evitam por completo o desenvolvimento de raquitismo por deficiência de vitamina D em lactentes normais sob os demais aspectos.

Osteomalacia em adultos

A osteomalacia por deficiência de vitamina D em adultos constitui uma causa de fraturas osteoporóticas totalmente passível de prevenção; todavia, é freqüentemente assintomática, ou os indivíduos podem apresentar sintomas vagos de dor musculoesquelética, depressão e letargia. Em certas ocasiões, o indivíduo pode tornar-se significativamente hipocalcêmico e apresentar espasmo carpopedal ou convulsões. As alterações bioquímicas típicas e a mineralização deficiente do osteóide na biópsia óssea fornecem a confirmação de osteomalacia por deficiência de vitamina D no adulto.

Deficiência de vitamina D no indivíduo institucionalizado e idoso

Os indivíduos institucionalizados com grave incapacidade física e/ou intelectual crônica, associada a epilepsia, como paralisia cerebral grave, correm risco de desenvolver raquitismo ou osteomalacia por deficiência de vitamina D, devido à exposição direta limitada à luz solar e uso de medicação anticonvulsivante, que diminui as reservas de vitamina D através de seus efeitos sobre o metabolismo hepático. Os idosos institucionalizados também correm risco de deficiência de vitamina D, devido à exposição direta reduzida à luz solar, complicada pelos efeitos do envelhecimento sobre a pele, que diminui a eficiência de produção da vitamina D na pele, e sobre o intestino, que resulta em diminuição da absorção de cálcio.

Deficiência da vitamina D na má-absorção de gordura

A forma 25-hidroxilada da vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, que é "reciclada" na circulação êntero-hepática (Fig. 18.3). As doenças que causam má-absorção de gordura, como a doença celíaca, e os distúrbios associados a insuficiência pancreática exócrina, como a fibrose cística (ver Cap. 23), são fatores de risco adicionais para a deficiência de vitamina D em todos os grupos etários.

Outras causas de raquitismo/osteomalacia

Doença renal crônica

A doença renal crônica em geral e, em particular, em pacientes submetidos a diálise e no período imediato após transplante está freqüentemente associada aos seguintes distúrbios:

- Ocorrem desnutrição protéico-energética e perda da massa muscular sem gordura em 18–75% dos pacientes submetidos a diálise, dependendo dos protocolos dietéticos utilizados. A restrição de proteínas na insuficiência renal crônica era recomendada no passado para diminuir o grau de uremia e minimizar a lesão renal devido à hiperfiltração excessiva. Nos últimos anos, a realização mais precoce de diálise e de transplante renal, sobretudo em crianças, melhorou o estado nutricional protéico-energético em pacientes com doença renal.
- A deficiência de cálcio é exacerbada pelo comprometimento da $1,25(OH)_2D_3$, resultando em hiperparatireoidismo.

O raquitismo e a osteomalacia ocorrem na doença renal crônica basicamente através de dois mecanismos, isoladamente ou em combinação. Esses dois mecanismos subjacentes que provocam doença óssea na doença renal crônica caracterizam-se por hiperparatireoidismo secundário e doença óssea renal adinâmica.

- Ocorre hiperparatireoidismo secundário, devido ao comprometimento associado na produção renal de $1,25(OH)_2D_3$, resultando em hipocalcemia que, por sua vez, provoca hiperparatireoidismo secundário. Nesse contexto, o hiperparatireoidismo é a resposta apropriada à deficiência de $1,25(OH)_2D_3$ e de cálcio da dieta, mas pode ser revertido assegurando-se uma ingestão dietética suficiente de cálcio e administração de calcitriol. O hiperparatireoidismo secundário prolongado e inadequadamente controlado pode evoluir para o hiperparatireoidismo terciário ou não-regulado, que exige intervenção cirúrgica e paratireoidectomia total.
- A doença óssea renal adinâmica, que se assemelha à osteoporose senil, caracteriza-se por diminuição da renovação óssea associada a baixos níveis de ALP e outros marcadores da formação óssea, com reabsorção óssea maior do que a formação óssea. As causas subjacentes da osteodistrofia renal adinâmica ainda não estão bem elucidadas, mas podem incluir: toxicidade do alumínio nos pacientes submetidos a diálise, nutrição protéico/calórica insuficiente e/ou nutrição de íons minerais inapropriada, fatores hormonais, como redução da bioatividade do IGF-1 devido aos baixos níveis de IGF-1 associados ao estado nutricional precário ou devido a um aumento das proteínas circulantes de ligação do IGF associado a uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e diminuição da atividade de sustentação de peso em conseqüência da letargia associada à doença crônica.

Deficiência dietética grave de cálcio em crianças de pouca idade

Podem se observar manifestações raquíticas após o desmame, quando as crianças têm acesso mínimo a laticínios e outros alimentos ricos em cálcio. As alterações raquíticas também podem surgir em conseqüência da associação de deficiência de vitamina D e de cálcio, ressaltando a necessidade de se obter uma cuidadosa história dietética de ingestão de cálcio ao examinar lactentes raquíticos. A reposição da vitamina D apenas, sem aumentar o cálcio dietético, resulta em alterações raquíticas persistentes, tanto radiológicas quanto bioquímicas, com persistência dos níveis elevados de fosfatase alcalina e PTH, na presença de reservas adequadas de vitamina D (níveis de 25OH D_3).

Distúrbios genéticos

Os distúrbios genéticos que causam perda renal de fosfato, como o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e autossômico dominante, manifestam-se habitualmente por arqueamento das pernas em crianças pequenas e de mais idade, com alterações radiológicas raquíticas características; todavia, diferem em nível bioquímico, visto que não ocorre hipocalcemia nem hiperparatireoidismo secundário em pacientes não tratados com esse distúrbio. Os indivíduos acometidos são tratados com suplementos de fosfato e $1,25(OH)_2D$ (calcitriol).

As anormalidades genéticas do metabolismo da vitamina D são raras, mas precisam ser consideradas quando crianças com raquitismo claramente recebem um aporte suficiente de vitamina D. Incluem os distúrbios autossômicos recessivos de deficiência da 1 alfa hidroxilase, que pode ser tratada com calcitriol, e de raquitismo resistente à vitamina D, devido a mutações genéticas no receptor de vitamina D, que podem responder a altas doses de calcitriol, embora os indivíduos gravemente acometidos possam necessitar de cálcio parenteral como única forma de tratamento.

18.7 Homeostasia dos íons minerais em prematuros

Verifica-se o desenvolvimento de doença óssea metabólica numa certa proporção de prematuros; entretanto, é difícil fornecer números apurados para a sua verdadeira incidência, visto que não existem critérios diagnósticos amplamente aceitos. A doença óssea nos prematuros deve-se principalmente a deficiência de substratos (cálcio e fosfato). Outros fatores, como a administração de esteróides e diuréticos e os efeitos da imobilização ou inatividade, também devem ser considerados quanto a seus efeitos independentes sobre o desenvolvimento do esqueleto.

A doença óssea nos prematuros caracteriza-se, a curto prazo, por uma seqüência de eventos que começa com evidências bioquímicas de comprometimento do metabolismo mineral, seguidas de redução da mineralização óssea (determinada por técnicas quantitativas de absorciometria), resultando em remodelagem óssea anormal e diminuição da velocidade do crescimento linear. Nas formas extremas, foram relatadas fraturas das costelas e extremidades distais dos ossos longos e craniotabes. A longo prazo, a estatura pode estar reduzida, verifica-se uma tendência a ocorrência precoce de fraturas (excluindo casos de lesão não-acidental), e a acreção de mineral ósseo no final da infância também pode ser influenciada.

Alterações bioquímicas tipicamente observadas como parte da doença óssea metabólica em prematuros

O nível de cálcio ionizado do sangue total cai 18–24 h após o parto. Trata-se de um evento fisiológico, mais do que patológico, que reflete a acreção contínua de cálcio no osso, na presença de aporte exógeno reduzido de cálcio, e surto pós-natal de produção de calcitonina de etiologia desconhecida. O aumento da calcitonina estimula a captação de cálcio no osso, resultando em diminuição dos níveis de cálcio no sangue até o estabelecimento da lactação. Tipicamente, verifica-se o desenvolvimento de hipofosfatemia entre 7 e 14 dias de idade, com declínio do fosfato plasmático para níveis inferiores a 1,0 mmol/L, sendo o processo acompanhado de hipofosfatúria, com reabsorção tubular de fósforo tipicamente > 90%, indicando a atuação de mecanismos renais de conservação do fosfato no lactente.

Tipicamente, a atividade da ALP plasmática aumenta nas primeiras três semanas de vida pós-natal, atingindo níveis duas a três vezes o valor máximo da faixa normal do adulto. A ALP aumenta ainda mais (com cinco a seis semanas de idade) nos lactentes que recebem dietas com baixo teor de substrato mineral, em comparação com aqueles cujas dietas têm elevado conteúdo de minerais. A curto prazo, a atividade da fosfatase alcalina do plasma superior a cinco vezes o valor máximo da faixa normal do adulto está associada a redução progressiva da velocidade do crescimento linear.

Nos lactentes com depleção de fosfato, observa-se freqüentemente hipercalcemia (cálcio plasmático > 2,7 mmol/L) e hipercalciúria, possivelmente em resposta à elevação da $1,25(OH)_2D$. Quando se efetua a suplementação rotineira de vitamina D do leite e dos cereais, os níveis de 25OH D_3 no sangue do cordão umbilical são tipicamente > 50 nmol/L, indicando uma suficiência da vitamina. A suplementação materna com vitamina D resulta em níveis mais elevados de 25OH D no sangue do cordão umbilical, mas não de $1,25(OH)_2D$. Quando a ingestão materna de vitamina D durante a gravidez é precária, ou nos casos de deficiência materna preexistente de vitamina D, as reservas neonatais de vitamina D podem estar baixas, podendo ser necessária a administração de suplementos de vitamina D de mais de 400 UI/dia.

Diversos estudos identificaram níveis plasmáticos baixos/limítrofes de 25OH D e níveis elevados de $1,25(OH)_2D$ no plasma de prematuros alimentados com leite humano não suplementado, sugerindo a necessidade aumentada de vitamina D durante a rápida renovação óssea de lactentes com depleção de fosfato. Muitos estudos indicam que a suplementação de vitamina D melhora efetivamente a absorção e retenção do cálcio, embora a magnitude dessa melhora seja variável, refletindo possivelmente o estado dos minerais, bem como da vitamina D. Não existem dados indicando a melhora do desfecho a longo prazo em lactentes que recebem doses mais altas de vitamina D. Tampouco há boas evidências sugerindo uma deficiência franca de vitamina D na maioria dos lactentes.

Alterações radiológicas observadas em prematuros com doença óssea metabólica da prematuridade

Em certas ocasiões, são observadas anormalidades radiológicas por ocasião do nascimento de fetos com acentuado retardo do crescimento, presumivelmente como resultado do suprimento transplacentário inadequado de substratos. Os lactentes que desenvolvem anormalidades radiológicas (alterações raquíticas, fraturas) apresentam, em sua maioria, peso ao nascimento < 1.000 g ou recebem dietas muito deficientes em substratos minerais. Essas dietas incluem soluções intravenosas formuladas com sais minerais inorgânicos e leite materno não suplementado com fosfato.

Um sistema de pontuação útil, baseado em radiografias de incidência única do punho ou do tornozelo com 5 e 10 semanas de idade, foi descrito há 20 anos por Koo, e foi constatado que a maioria dos lactentes com peso inferior a 1.000 g apresenta evidências de remodelagem anormal quando se utiliza esse sistema. Em relatos mais antigos, foi observada a presença de depressão epifisária em cálice, alargamento e desgaste e craniotabes em até 50% da população de lactentes com menos de 33 semanas de gestação. Foi também amplamente relatada a ocorrência de fraturas da costela e dos ossos longos.

Continua havendo controvérsia sobre a história natural da acreção de mineral ósseo em prematuros após a alta hospitalar. Alguns sugerem que existe um período de rápida "recuperação", habitualmente com 8–16 semanas de idade, de modo que o conteúdo mineral ósseo apendicular estimado para prematuros assemelha-se ao de lactentes a termo. O aumento do conteúdo mineral da dieta após a alta hospitalar está associado a uma melhora da taxa de acreção de mineral ósseo. Muitos lactentes exibem um déficit persistente do conteúdo mineral do rádio até 1 ano de idade. Após esse período, parece haver uma recuperação gradual, seguida de aumento contínuo da acreção mineral (em comparação com crianças nascidas a termo) a partir dos 2 anos de idade.

Aporte de substratos

Em condições ideais, deve-se obter uma ingestão de 2 mmol/kg de fosfato/dia e de 3 mmol/kg de cálcio/dia. O leite materno contém, em média, 0,5 mmol/100 mL de fosfato e 1 mmol/100 mL de cálcio. No hospital, são raramente fornecidos volumes de qualquer tipo de leite acima de 240 mL/kg/dia. Na ausência de suplementação de fosfato, o aporte de fosfato próximo da quantidade necessária para sustentar uma acreção normal de mineral ósseo só pode ser obtido num lactente com parada do crescimento linear.

Em geral, os estudos mostram que quase todo o fosfato é absorvido, qualquer que seja o tipo de leite oferecido, enquanto apenas 30–50% do cálcio são absorvidos. Entretanto, o problema é muito mais crítico para o fosfato do que para o cálcio, visto que 99% do cálcio encontram-se nos ossos, em comparação com apenas 60–70% do fosfato. O fosfato é necessário para numerosos processos essenciais no organismo e, na insuficiência de fosfato, os ossos sofrem deterioração para fornecer mais fosfato.

Em resumo, os prematuros doentes com peso < 1.000 g, restrição hídrica e em uso de diuréticos e esteróides correm maior risco de deficiência de íons minerais e osteopenia da prematuridade e necessitam de uma cuidadosa atenção, sobretudo durante a fase de recuperação, para assegurar a suplementação apropriada de íons minerais, possibilitando o crescimento linear e a mineralização óssea normais.

18.8 Doença óssea induzida por corticosteróides

Os glicocorticóides (GC) são muito usados no tratamento de diversas doenças, como asma, neoplasia maligna e vários distúrbios inflamatórios crônicos. Os GC em altas doses também estão sendo cada vez mais utilizados como parte da terapia imunossupressora necessária no período pós-transplante. Os glicocorticóides são, incontestavelmente, agentes terapêuticos muito efetivos; todavia, em altas doses (dose equivalente ou superior a 2 mg/kg de prednisolona por dia), possuem várias ações sobre a homeostasia do cálcio e o próprio osso, que contribuem para uma retenção diminuída do cálcio dietético e desenvolvimento de osteoporose induzida por esteróides.

Ações mediadas pelo paratormônio

A visão clássica dos efeitos do GC era que esses agentes induziam um efluxo de cálcio renal e inibiam a captação de cálcio pelo intestino, levando a uma queda dos níveis séricos de cálcio e ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Foi também relatado um aumento da sensibilidade periférica as ações do PTH. Os níveis continuamente elevados de PTH resultam em aumento da reabsorção óssea e diminuição da formação óssea. Esse padrão de efeitos tem sido relatado logo após a instituição da terapia com GC, porém o aumento da reabsorção óssea geralmente não prossegue. Verifica-se um aumento relativo da reabsorção óssea *versus* formação, que sugere uma redução da atividade osteoblástica ou da osteoblastogênese.

O PTH possui efeitos específicos sobre a placa de crescimento, atuando através do receptor de PTH/PTHrP para inibir a diferenciação dos condrócitos. Isso pode contribuir para a redução da velocidade de crescimento observada clinicamente, bem como em sistemas de modelos *in vivo*. Acredita-se também que os esteróides exercem efeitos diretos sobre as células da cartilagem. Em sistemas modelos de animais de infusão direta de esteróides na área da placa de crescimento, observa-se a migração de um menor número de células da zona de repouso para progressão através do processo de diferenciação.

Efeitos adicionais do excesso de glicocorticóides sobre os sistemas que modulam a remodelagem óssea

Os hormônios sexuais e os estrogênios, em particular, desempenham um importante papel na manutenção da saúde normal do osso. Acredita-se também que o hormônio do crescimento (GH) e o IGF-1 sejam importantes no crescimento do osso. O excesso de glicocorticóides provoca redução na secreção desses hormônios, através de diversas vias:

- *Hipófise* – os glicocorticóides inibem a secreção de GH, do hormônio luteinizante/hormônio folículo-estimulante e do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Embora os níveis séricos de GH e de IGF-1 estejam normais, a bioatividade do IGF-1 encontra-se reduzida, talvez devido a um aumento da proteína de ligação do IGF-1.
- *Função gonadal* – os glicorcorticóides inibem a síntese de estrogênio pelo ovário e de testosterona pelos testículos.
- *Supra-renais* – diminuição da secreção (devido a supressão do ACTH) dos androgênios supra-renais, desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona.
- *Transporte celular* – os glicocorticóides diminuem o transporte do cálcio e do fosfato, sobretudo a partir do intestino.

Efeitos diretos sobre as células ósseas

Existem controvérsias sobre os efeitos dos esteróides diretamente sobre as células ósseas. Enquanto os GC são inibitórios *in vivo*, podem estimular ou inibir *in vitro* a formação óssea, dependendo do sistema modelo, das condições vigentes e da quantidade de esteróide presente no sistema. É importante distinguir os efeitos dos GC em termos de desenvolvimento e regulação da formação óssea. Os GC podem aumentar a diferenciação das células osteoblásticas, proporcionando, assim, um maior número de células disponíveis para a formação de novo osso (ver também adiante); todavia, no órgão completo, os GC também inibem as funções das células diferenciadas e também podem provocar apoptose.

No ciclo normal de remodelagem óssea, a reabsorção óssea (que dura cerca de 2 semanas em qualquer local particular) é seguida de formação óssea (cuja duração é de cerca de 2,5 meses). Nas crianças, a reposição óssea em cada "pacote" é 3% maior do que a sua remoção, mantendo, dessa maneira, o aumento da massa óssea como parte do crescimento esquelético linear.

Na doença óssea induzida por GC em animais e seres humanos, a reabsorção óssea encontra-se inicialmente aumentada (durante cerca de 1 semana após a instituição da terapia), porém continua, em seguida, numa taxa normal. Entretanto, a quantidade de novo osso formado para "preencher" os defeitos criados pela reabsorção é reduzida, refletindo tanto uma redução aparente da osteoblastogênese quanto um aumento da apoptose dos osteoblastos.

O aumento da apoptose dos osteoblastos e osteócitos foi amplamente relatado em cortes de osso de seres humanos e animais tratados com GC. À luz dos recentes dados sobre a velocidade de início/término do risco de fraturas associado à terapia com esteróides, foi sugerido que a preservação da integridade da rede de osteócitos é um fator crítico na prevenção de fraturas em pacientes tratados com GC.

Prevenção e tratamento da osteoporose induzida por esteróides

Como a absorção e a retenção do cálcio da dieta são cerca de 20% menos eficientes durante a terapia com GC em altas doses, deve-se aumentar a ingestão dietética de cálcio. Entretanto, estudos anteriores não conseguiram demonstrar um benefício bem definido do uso do cálcio e da vitamina D na prevenção de fraturas em pacientes adultos tratados com GC. Há algumas evidências de que o calcitriol e o cálcio em combinação possuem efeitos benéficos. Os bifosfonatos são uma classe de fármacos que inibem a reabsorção óssea, e constatou-se sua utilidade no tratamento de adultos com osteoporose induzida por GC. Em pacientes submetidos a transplantes de órgãos, em particular, foram administrados bifosfonatos antes do transplante, na tentativa de evitar o acentuado aumento da reabsorção óssea que ocorre após o transplante. Na há dados disponíveis para crianças que indiquem o modo preferido de tratamento da osteoporose estabelecida causada por GC ou a profilaxia nesse grupo etário vulnerável.

18.9 Doença óssea pós-transplante

Os transplantes de órgãos estão sendo efetuados com freqüência crescente e sucesso, devido ao desenvolvimento de potentes agentes imunossupressores, incluindo GC, ciclosporina A, azatioprina, tacrolimo e agentes mais recentes, como a rapamicina e o micofenolato mofetil. A perda óssea após transplante é multifatorial, e, à semelhança da doença sistêmica crônica discutida de modo sucinto mais adiante, a imobilização prolongada, a subnutrição protéico/calórica, o hipogonadismo e a doença subjacente são todos fatores contribuintes. Entre os agentes imunossupressores anteriormente citados, os GC e a ciclosporina A possuem importante impacto sobre a perda óssea após transplante. Os mecanismos dos GC já foram descritos. A ciclosporina A provoca perda óssea rápida e grave ao aumentar acentuadamente a reabsorção óssea osteoclástica em relação à formação óssea. É comum um certo grau de perda óssea devido à doença preexistente antes do transplante e, nos estágios iniciais após o transplante, a perda óssea torna-se rápida e grave e, a seguir, pode prosseguir numa taxa mais lenta, dependendo do estado mórbido e das doses necessárias de agentes imunossupressores a longo prazo. Por conseguinte, a prevenção e o tratamento das fraturas osteoporóticas após transplante estão se tornando um verdadeiro desafio.

A gravidade da perda óssea pós-transplante varia de acordo com o órgão transplantado. Por exemplo, após transplante renal, a taxa de perda óssea na coluna vertebral varia de 6 a 18% por ano, sendo as maiores taxas observadas nos primeiros 6 meses após o transplante (em comparação com a taxa média de perda óssea durante o envelhecimento, que é de 1% por ano), com uma freqüência de fraturas de 10–20% durante o primeiro ano após o transplante. Entretanto, ocorrem fraturas, particularmente de ossos pequenos, em quase 50% dos diabéticos nos primeiros 1–2 anos após o transplante renal, com ou sem transplante de pâncreas, indicando problemas específicos nesse grupo particular de pacientes, que podem estar relacionados a uma associação de complicações preexistentes, controle da glicemia e problemas nutricionais.

Foi relatada uma incidência de fraturas de ~37% em receptores de transplante de pulmão e de ~65% em pacientes que receberam transplante de fígado para a cirrose biliar primária. O transplante de medula óssea com reposição adequada de hormônios sexuais não tende a estar associado a essa intensa perda óssea e osteoporose.

Embora seja importante otimizar a ingestão e a absorção do cálcio, bem como uma nutrição protéico/calórica adequada nesse contexto, os principais fatores contribuintes globais para a perda óssea pós-transplante parecem incluir o uso de agentes imunossupressores específicos, que causam perda óssea rápida e grave, e acredita-se que o principal avanço na prevenção da perda óssea pós-transplante seja provavelmente o desenvolvimento de protocolos imunossupressores que utilizem agentes imunossupressores poupadores do osso.

18.10 Osteoporose associada a doença crônica

A redução da exposição à luz solar/deficiência de vitamina D, a imobilidade, o uso de GC e agentes imunossupressores como a ciclosporina A, a subnutrição/desnutrição protéico/calórica e de íons minerais e o hipogonadismo hipogonadotrófico associado à doença sistêmica crônica contribuem para o desenvolvimento da osteoporose. Certos problemas específicos estão relacionados a doenças crônicas, como:

- a fibrose cística, em que a má-absorção de gordura com deficiência de vitamina D, a desnutrição protéico-energética, o uso de GC e o período pós-transplante de pulmão são particularmente relevantes (ver Cap. 23);
- doenças do tecido conjuntivo, como o lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide, e tratamentos do câncer, em que o uso de agentes imunossupressores, incluindo o GC, podem constituir problemas específicos em distúrbios reumatológicos e malignos; e
- a talassemia, em que o hipogonadismo não tratado e a eritropoese extramedular e/ou o uso de agentes quelantes podem contribuir para a perda óssea.

Todavia, na doença crônica em geral, o risco de desenvolvimento de osteoporose tanto em crianças quanto em adultos pode ser reduzido assegurando-se quantidades suficientes de vitamina D e otimizando-se a nutrição de íons minerais e proteínas/calorias, juntamente com o uso de bifosfonatos.

18.11 Anorexia nervosa

A anorexia nervosa acomete cerca de 1% das adolescentes nos países desenvolvidos industrializados e está associada a taxas de morbidade e mortalidade consideráveis em até 15% dos indivíduos acometidos (ver também Cap. 6). A recuperação ocorre apenas em 50–70% dos indivíduos acometidos. Os principais efeitos sobre o esqueleto são ausência de aumento da massa óssea durante os anos pós-puberais imediatos e perda óssea levando ao desenvolvimento de osteoporose, que são mais pronunciados na anorexia nervosa de início precoce (pré-menarca) persistente. A osteoporose na anorexia nervosa resulta provavelmente de uma combinação de desnutrição global com efeitos diretos da desnutrição protéico-energética e conseqüências das alterações hormonais associadas, como baixos níveis séricos de IGF-1 e hipogonadismo hipogonadotrófico. Além disso, esses efeitos não são contrabalançados por um aumento da atividade de sustentação de peso tipicamente associado a essa afecção.

Manifestações clínicas

Em conseqüência da diminuição da ingestão de alimentos e aumento do gasto energético, com ou sem vômitos auto-induzidos e abuso de purgativos, ocorre perda contínua de peso, de mais de 15% abaixo do mínimo esperado para a idade e altura. Devido à excentricidade alimentar, a dieta pode ser inadequada tanto em termos qualitativos quanto quantitativos. Com referência específica à saúde do osso, a omissão de laticínios ricos em gordura na dieta pode resultar em acentuada redução do aporte de cálcio, e a ingestão global diminuída de proteínas/calorias pode resultar em hipofosfatemia e quantidades insuficientes de proteínas para o crescimento ideal do osso. Outras anormalidades bioquímicas que têm efeito prejudicial sobre a formação óssea incluem hipercortisolemia, baixos níveis séricos de IGF-1 e hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tratamento da doença óssea associada a anorexia nervosa

Em primeiro lugar, é preciso excluir a perda de peso decorrente de neoplasia maligna ou outra doença crônica subjacente, e, uma vez estabelecido o diagnóstico de anorexia nervosa, o tratamento deve levar a uma melhora da ingestão dietética, utilizando técnicas comportamentais e agentes psicotrópicos isoladamente ou em combinação, com instituição de alimentação nasogástrica

e repouso estrito ao leito se o estado clínico do indivíduo for potencialmente fatal. A restauração da saúde do osso depende da obtenção de uma quase normalização do peso corporal para a altura, e, uma vez atingida, pode-se esperar também o retorno da menstruação. A recuperação da anorexia nervosa é definida pela obtenção de um peso corporal normal dentro de 15% do valor esperado para a idade e a altura, com retorno das menstruações regulares durante três ciclos consecutivos.

Os estudos clínicos realizados mostraram que a massa óssea melhora com a recuperação da anorexia nervosa. Todavia, a reposição de cálcio isoladamente ou em combinação com terapia de reposição de estrogênio, na ausência de ganho ponderal indicando melhora global da nutrição protéico/calórica, não é efetiva na manutenção ou restauração da massa óssea normal, indicando a necessidade de uma combinação de normalização da função gonadal e nutrição adequada de cálcio e proteínas/calorias para manter o crescimento e a renovação normais do osso.

18.12 Osteoporose senil

A osteoporose, caracterizada por ossos finos e quebradiços, representa um importante problema de saúde pública do idoso e é definida pela OMS como um escore do desvio padrão da densidade óssea inferior a –2,5 desvios padrões em dois ou mais locais clinicamente relevantes. A arquitetura do osso osteoporótico caracteriza-se por destruição irreversível da estrutura do osso trabecular. As fraturas osteoporóticas caracterizam-se por fraturas por "fragilidade", que ocorrem após traumatismo trivial ou espontaneamente, sendo tipicamente observadas nos seguintes locais:

- fraturas do punho (tipicamente após uma queda sobre as mãos estendidas);
- fraturas do colo do fêmur (que ocorrem espontaneamente ou após uma queda e estão associadas a grave morbidade, levando comumente à morte do idoso); e
- fraturas de vértebras (que, em geral, ocorrem espontaneamente).

A ocorrência de múltiplas fraturas vertebrais resulta em cifose, conhecida como "corcunda de viúva". As fraturas vertebrais estão associadas a dor crônica e rigidez, podendo ocorrer síndromes de compressão nervosa.

Com o aumento da população idosa nos países desenvolvidos industrializados, 25–35% das mulheres e um número crescente de homens idosos sofrem fraturas osteoporóticas, resultando numa taxa significativa de morbidade e mortalidade, além de contribuir para um custo de milhões de dólares na assistência de saúde. A osteoporose no homem está se tornando mais comum com a redução da taxa de mortalidade cardiovascular nos homens e com uma maior proporção de homens que ultrapassam a oitava década de vida.

Fisiopatologia

A osteoporose que ocorre depois da sexta década de vida deve-se, provavelmente, a uma combinação de fatores, incluindo menopausa nas mulheres, e numerosos fatores de estilo de vida, entre os quais os mais importantes são uma quantidade insuficiente de exercício de sustentação de peso e deficiência prolongada de cálcio dietético no decorrer de várias décadas. Os fatores que levam à redução da biodisponibilidade do cálcio no indivíduo idoso estão relacionados no Boxe 18.3.

Em conseqüência da absorção reduzida de cálcio, os níveis de PTH tendem a aumentar no idoso, exacerbando a osteoporose.

Estratégias preventivas

A osteoporose estabelecida caracteriza-se por perda óssea irreversível. Em conseqüência, nos últimos anos, deu-se maior ênfase à prevenção da osteoporose através da modificação dos fatores de estilo de vida, como otimização da ingestão dietética de cálcio, aporte suficiente de vitamina D, realização regular de exercícios de sustentação de peso e evitar o consumo excessivo de álcool e o tabagismo, juntamente com terapia de reposição com hormônio estrogênico em mulheres pós-menopáusicas mais jovens e reposição com testosterona nos homens hipogonadais. A caminhada constitui o exercício de sustentação de peso mais apropriado no indivíduo idoso, e, embora a natação possa ter efeito sedativo para articulações artríticas e benéfica para a saúde cardiovascular, não se trata de uma atividade de sustentação do peso e, por conseguinte, não é útil para manter ou melhorar a resistência óssea.

A triagem de adultos "de risco" nesses últimos anos com a ampla disponibilidade da DXA para determinação da densidade óssea permitiu a identificação de indivíduos com osteopenia e/ou perda óssea ativa, possibilitando, assim, o uso de estratégias de intervenção, particularmente com a administração de bifosfonatos, antes do desenvolvimento da osteoporose estabelecida e ocorrência de fraturas osteoporóticas, quando todas as intervenções atuais disponíveis para a osteoporose são muito menos efetivas.

Outros fatores ambientais, incluindo a deficiência de fluoreto, também contribuem para a hipoplasia do esmalte e a oste-

Boxe 18.3 Fatores que levam a uma redução da biodisponibilidade do cálcio no indivíduo idoso

- Redução da exposição à luz solar do idoso institucionalizado ou "preso em casa"
- O envelhecimento da pele diminui a produção de vitamina D na pele
- Diminuição da absorção gastrintestinal devido ao comprometimento da ação da $1,25(OH)_2D_3$ sobre o trato GI
- Incidência crescente de gastrite atrófica com a idade, resultando em diminuição da absorção GI de cálcio
- Os diuréticos tiazídicos e de alça aumentam a excreção urinária de cálcio

oporose, levando a fluoração do suprimento de água nas áreas deficientes. Todavia, a terapia com fluoreto em doses farmacológicas não diminuiu as taxas de fratura osteoporótica no indivíduo idoso.

18.13 Perspectivas futuras

A interação entre nutrição e doença óssea metabólica, desde a lactância até a velhice, foi discutida em termos amplos e gerais, com ênfase particular sobre as interações entre fármacos, fatores de estilo de vida, fatores hormonais e doença sistêmica crônica. O sinergismo entre a homeostasia dos íons minerais e o metabolismo ósseo é primorosamente equilibrado. Existem vários sistemas de órgãos diretamente envolvidos na homeostasia dos íons minerais, incluindo as glândulas paratireóides, a pele, o fígado, o sistema gastrintestinal e os rins, e esse complexo pode ser perturbado por deficiência dietética de íons minerais, diretamente ou através da deficiência de vitamina D, por vários outros fatores que afetam os sistemas de órgãos envolvidos e pelo ambiente hormonal de várias doenças sistêmicas.

A osteoporose, o resultado final de diversas doenças sistêmicas crônicas, decorre habitualmente da interação de vários fatores, e as intervenções terapêuticas também precisam ser multifatoriais, assegurando não apenas um aporte adequado de íons minerais na dieta e estado da vitamina D, como também efetuando modificações nos fatores de estilo de vida, como otimizar os exercícios de sustentação de peso, evitar o consumo excessivo de álcool e cafeína, bem como tabagismo, e reposição apropriada com hormônios sexuais, considerando-se o uso da terapia com bifosfonatos ou calcitriol, quando apropriado. Nunca é demais enfatizar as implicações clínicas da prevenção e tratamento apropriados do raquitismo/osteomalacia e da osteoporose, devido à acentuada morbidade a longo prazo associada, com ênfase particular na osteoporose e aumento da taxa de mortalidade, sobretudo nos idosos.

Com o aumento da população idosa, existe uma necessidade premente de desenvolver estratégias preventivas nutricionais para otimizar a ingestão do cálcio e de proteína durante toda a vida, tanto nos indivíduos sadios quanto naqueles com doença crônica, como uma das numerosas intervenções necessárias na prevenção e no tratamento da osteoporose, que representa uma carga cada vez mais crescente para os profissionais de saúde. Apesar do amplo uso de agentes anti-reabsortivos, como os bifosfonatos, na prevenção e no tratamento das fraturas osteoporóticas, ainda existe o desafio de desenvolver estimuladores seguros e efetivos da formação óssea. Nos últimos anos, houve resultados promissores mostrando o benefício do uso do PTH na osteoporose estabelecida no indivíduo idoso. Entretanto, uma aplicação mais ampla do PTH na osteoporose é atualmente impossível, por existirem dados de experimentos em animais mostrando que o uso do PTH pode aumentar a incidência de osteossarcoma.

Referências e leituras sugeridas

Bishop N. Rickets today – children still need milk and sunshine. *N Engl J Med* 1999; 341: 602–604.

Chan GM, Mileur L, Hansen JW. Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants. *J Pediatr* 1988; 113: 225–229.

Dawson-Hughes Bess. Calcium supplemenation and bone loss: a review of controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 274S–280S.

De Luca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988; 2: 224–236.

Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy (Review). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2094–2105.

Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M. Disorders associated with rapid and severe bone loss (Review). *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2083–2094.

Favus M. *The Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 5th edn. An official publication of the American Society of Bone and Mineral. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2003.

Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child* 1986; 61: 843–848.

Martin TJ, Ng KW, Nicholson GC. Cell biology of bone (Review). *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 1–29.

Mundy G, Chen D, Oyajoni B. Bone remodeling. In: *The Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 5th edn (M Favus, ed.), pp. 46–58. An official publication of the American Society of Bone and Mineral. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2003.

NIH Consensus Statement. Optimum calcium intake Vol 12, no. 4, June 1994

Peacock M. Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 261S–265S.

Pittard WB, III, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal changes in the bone mineral content of term and premature infants. *Am J Dis Child* 1990; 144: 36–40.

Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 818–828.

Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980–991.

Rizzoli R, Bonjour JP. Dietary protein and bone health (Editorial). *J Bone Miner Res* 2004; 19: 527–531.

Salle BL, Glorieux FH, Delvin EE. Perinatal vitamin D metabolism. [Review]. *Biol Neonate* 1988; 54: 181–187.

Salle BL, Glorieux FH, Lapillone A. Vitamin D status in breastfed term babies. *Acta Paediatr* 1998; 87: 726–727.

Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P *et al.* Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and aledronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 919–924.

Seeman E, Szmuckler G, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1467–1474.

Teegarden D, Lyle RM, McCabe LD *et al.* Dietary calcium, protein, and phosphorus are related to bone mineral density and content in young women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 749–754.

Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI *et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777–783.

19

Nutrição na Cirurgia e no Traumatismo

Olle Ljungqvist, Ken Fearon e Rod A. Little

Mensagens importantes

- A resposta ao estresse envolve uma cascata de eventos que interagem entre si e influenciam um ao outro.
- Em seu conjunto, essas respostas conseguem exercer efeitos catabólicos profundos sobre o metabolismo do corpo, particularmente após cirurgia de grande porte ou traumatismo.
- É preciso tomar uma série de medidas no paciente cirúrgico/traumatizado para assegurar o suprimento adequado e tolerância ao suporte nutricional.
- Os níveis de glicemia devem ser controlados (se necessário, com insulina) para manter a normoglicemia.
- Nenhuma ação isolada é suficiente para suprimir o estresse da lesão, sendo necessário recorrer a uma combinação de manobras terapêuticas para que o paciente passe de um estado de catabolismo para uma fase anabólica e, dessa maneira, intensifique a recuperação.

19.1 Introdução

A cirurgia e o traumatismo são uma importante área da medicina moderna. No mundo ocidental, cerca de 5% da população são submetidos a cirurgia anualmente, e cerca de 40% dos pacientes hospitalizados necessitam ser operados como parte de seu tratamento. O traumatismo acidental grave é consideravelmente menos freqüente, porém os pacientes traumatizados muitas vezes necessitam de cuidados intensivos durante períodos prolongados de tempo.

Enquanto a cirurgia eletiva representa um tipo de tratamento em que são tomadas ações deliberadas para remover ou reconstruir órgãos e, portanto, pode ser bem planejada, o traumatismo representa uma situação totalmente diferente. No traumatismo, ocorreram lesões involuntárias, e o paciente encontra-se num estado variável de reanimação, devendo a equipe adaptar-se o melhor possível à situação. O traumatismo envolve várias lesões diferentes e afeta diferentes partes do corpo em várias combinações. Nesse contexto, o tratamento tem por objetivo preservar o maior número possível de órgãos e funções orgânicas com o mínimo de traumatismo adicional. Embora as lesões possam ser muito diferentes, a resposta à lesão na cirurgia e a resposta ao traumatismo acidental são muito semelhantes. A diferença entre elas reside na capacidade do médico de preparar o paciente para a lesão e controlar a homeostasia e na resposta ao estresse por diferentes meios no paciente submetido a cirurgia eletiva, enquanto isso não é possível no paciente traumatizado. Os programas de cuidados na cirurgia eletiva podem ser pró-ativos, e a cirurgia realizada em condições perioperatórias bem controladas e planejadas abre a possibilidade de melhorar a recuperação após uma cirurgia eletiva.

A situação apresenta-se diferente no traumatismo, no qual muitas das iniciativas pró-ativas não podem ser tomadas por razões óbvias. Todavia, a estratégia global para o controle metabólito e o suporte nutricional são semelhantes em ambas as situações. Além disso, os objetivos finais são os mesmos: a recuperação do paciente e o seu retorno a uma vida normal o máximo e o mais rápido possível.

19.2 A resposta de estresse ao traumatismo e seus efeitos sobre o metabolismo

Há cerca de 70 anos, Sir David Cuthbertson introduziu os termos "refluxo" e "fluxo" para descrever a resposta metabólica à fratura de ossos longos (Fig. 19.1). Foi o primeiro a tentar introduzir alguma ordem cronológica na resposta ao traumatismo e a incluir o "choque" como parte integrante da resposta, mais do que como uma complicação. É importante reconhecer que as principais características da resposta metabólica são desencadeadas por

© 2005 Olle Ljungqvist, Ken Fearon, and Rod A. Little. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

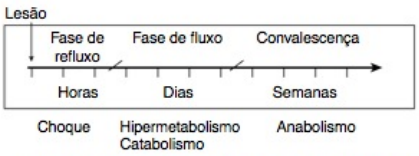


Fig. 19.1 Fases da resposta fisiológica à lesão. De Cuthbertson (1982).

ocasião da lesão, e trata-se provavelmente do momento em que a modulação pode ter o máximo de efetividade. Os mediadores dessa alteração incluem os hormônios neuroendócrinos clássicos, juntamente com mediadores pró-inflamatórios.

A complexidade da interação entre os diferentes componentes envolvidos no estresse induzido por traumatismo é ilustrada na Fig. 19.2. A lesão causada pela cirurgia desencadeia uma resposta inflamatória, produzindo a liberação de citocinas e proteínas de fase aguda, juntamente com ativação dos hormônios de estresse. A liberação desses mediadores provoca uma alteração do metabolismo, que passa para um estado catabólico. Todavia, mesmo nas situações em que as respostas inflamatórias e endócrinas são minimizadas, pode ocorrer metabolismo associado ao estresse. Isso indica a provável participação de outros mecanismos nas alterações do metabolismo que ocorrem após a cirurgia. A figura também mostra que o jejum antes de uma cirurgia eletiva contribui para o estresse ao intensificar a resposta do estresse endócrino. Nos pacientes em que o catabolismo induzido por estresse é pronunciado ou prolongado, o risco de complicações aumenta. O desenvolvimento de complicações agrava ainda mais as respostas de estresse inflamatório e endócrino, podendo levar a um ciclo vicioso.

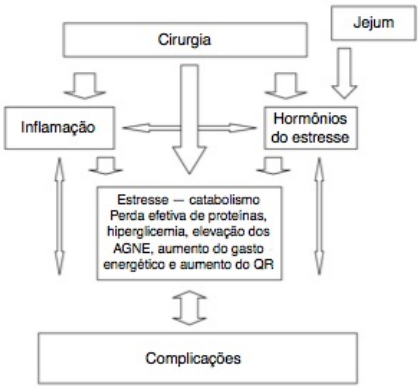


Fig. 19.2 Visão geral esquemática da seqüência de eventos que ocorrem em resposta ao traumatismo cirúrgico. AGNE, ácidos graxos não-esterificados; QR, quociente respiratório.

Talvez não seja mais apropriado considerar a fase de "refluxo" como um período de metabolismo deprimido, mas como o estágio inicial após o traumatismo, durante o qual a produção de energia tecidual não é limitada pelo suprimento de oxigênio. Trata-se de uma resposta neuroendócrina que depende da magnitude da perda de sangue e de estímulos nervosos aferentes somáticos que se originam dos tecidos lesados. Esses estímulos inibem os reflexos homeostáticos que atuam nos sistemas termorregulador e cardiovascular. Após lesões muito graves, com falha do suprimento de oxigênio, a fase de "refluxo" dos mecanismos de controle alterados pode ser de curta duração, visto que o paciente é arremessado na espiral potencialmente irreversível de morte celular e tecidual, conhecida como "necrobiose". A fase de "fluxo" caracteriza-se por aumento da temperatura corporal, do metabolismo e da excreção urinária de nitrogênio associada a uma degradação efetiva das proteínas, redução da massa muscular e distúrbios no processamento dos substratos energéticos.

Hipermetabolismo

Embora se tenha assumido desde os estudos pioneiros de Cuthbertson que o hipermetabolismo ocorre na fase de "fluxo", e que o aumento está diretamente relacionado com a gravidade da lesão, houve um considerável progresso na compreensão da magnitude desse aumento. No início da década de 1970, acreditava-se que o paciente traumatizado, com sepse, em estado crítico ou não tratado tinha um gasto em torno de 5.000 kcal/dia, criando um sério problema para aqueles que procuravam introduzir a nutrição nos cuidados desses pacientes. A introdução da calorimetria indireta clinicamente útil demonstrou que o gasto energético medido era mais comumente inferior à metade dos valores previstos. Houve uma relutância compreensível na aceitação desses valores medidos até o reconhecimento de que vários dos aspectos da doença crítica e seu tratamento poderiam reduzir o metabolismo e, portanto, contrabalançar os fatores que tendem a aumentar o gasto energético. Por exemplo, esses pacientes freqüentemente estão acamados por longos períodos de tempo, paralisados, são submetidos a ventilação mecânica, recebem cuidados no ambiente aquecido, têm uma alimentação inadequada e perdem massa muscular ativa. Entretanto, é importante assegurar que a taxa metabólica não seja limitada por um suprimento inadequado de oxigênio. Por conseguinte, a maioria dos pacientes que sofrem traumatismo apresenta um gasto energético de apenas 15–25% acima de seus valores basais previstos em condições de saúde. As exceções podem incluir pacientes com queimaduras excessivas, embora a introdução da excisão precoce das feridas e enxerto em lugar do tratamento da exposição e enxerto tardio tenha reduzido o problema.

Existem diversos fatores que levam ao hipermetabolismo e, portanto, a um aumento do gasto energético na presença de doença crítica. Em primeiro lugar, ocorre um reajuste da termor-

regulação para cima, que medeia um aumento da produção de energia através da atividade aumentada do sistema nervoso simpático. Foi demonstrada a existência de uma relação positiva entre a excreção urinária de catecolaminas e o metabolismo na lesão por queimadura. Embora as concentrações plasmáticas de catecolaminas estejam aumentadas durante a fase de "fluxo" da resposta às queimaduras e lesão cranioencefálica grave, mostram-se aparentemente normais após lesões musculoesqueléticas graves e sepse. Entretanto, esses níveis plasmáticos podem apenas fornecer informações limitadas sobre o estado de ativação simpática após traumatismo ou sepse, visto que sabemos que a renovação das catecolaminas duplica na presença de sepse.

O aumento da atividade simpática pode estimular o metabolismo em até 15% ao intensificar o ciclo de substratos entre ácidos graxos não-esterificados e triacilgliceróis e glicose e produtos glicolíticos. A ferida, seja em abscessos, queimaduras ou fraturas, atua como um órgão adicional, que também contribui para essa ciclagem da glicose. O lactato produzido por glicólise anaeróbica na ferida é transportado até o fígado, sendo aí convertido em glicose no ciclo de Cori, um processo que consome energia. A ferida também contribui para o hipermetabolismo de várias outras maneiras. Por exemplo, as feridas possuem uma circulação hiperêmica que não está sob controle e que pode exigir um aumento do débito cardíaco e do gasto energético. As células inflamatórias ativadas na ferida (e em outros locais) possuem um elevado consumo de oxigênio e liberam diversas citocinas (por exemplo, interleucina 1 beta (IL-1β) e fator de necrose tumoral alfa (TNFα)), que têm sido implicadas no reajuste ascendente da atividade metabólica mediado centralmente.

Acreditava-se que o aumento da renovação das proteínas associado à fase de "fluxo" contribuía com pelo menos 20% no aumento do metabolismo; todavia, hoje em dia, acredita-se que isso seja uma superestimativa, exceto talvez em crianças. Todavia, a alimentação intravenosa com aminoácidos eleva a temperatura corporal e pode ser utilizada como forma de manter a temperatura corporal durante uma cirurgia de grande porte. Existe também um componente iatrogênico no hipermetabolismo, particularmente nos pacientes submetidos a alimentação parenteral.

Constatou-se que a administração de calorias (particularmente carboidratos) aumenta a atividade simpática e o metabolismo. Essa resposta pode ser exagerada na sepse (embora isso não tenha sido um achado universal). Em alguns pacientes, a nutrição parenteral total baseada na glicose tem sido associada a um aumento da ventilação minuto maior do que o esperado pela carga metabólica aumentada. Essa dificuldade respiratória pode ser aliviada substituindo-se parte da glicose com emulsão, o que sugere que a produção aumentada de CO_2 (mais pronunciada quando ocorre elevação do quociente respiratório [QR] acima de 1,0) pode constituir um fator importante. As soluções de aminoácidos também podem aumentar o "impulso" ventilatório. Isso pode dever-se a seu baixo pH; entretanto, pode ser também secundário a uma diminuição da supressão serotoninérgica do impulso ventilatório após inibição da captação de triptofano no cérebro por níveis plasmáticos elevados de aminoácidos de cadeia ramificada.

Por conseguinte, a fase de "fluxo" da resposta ao traumatismo/sepse caracteriza-se por um grau moderado de hipermetabolismo. Vários fatores medeiam o aumento, porém o mais importante parece consistir numa interação complexa entre a ferida e o controle central do metabolismo, em que as citocinas podem ser essenciais. A resposta pró-inflamatória em associação aos hormônios contra-reguladores também pode mediar as alterações observadas no controle metabólico periférico, como a resistência à insulina.

Metabolismo das proteínas

Cuthbertson observou um aumento da excreção urinária de nitrogênio após fraturas de ossos longos, que atribuiu a um aumento da degradação de proteínas. Um estudo recente mostrou que, após traumatismo grave ou sepse, os pacientes admitidos numa unidade de terapia intensiva apresentam, em média, uma perda de 17% da água corporal, 16% das proteínas corporais totais e 19% do potássio corporal total no decorrer de um período de 21 dias. Essas perdas foram maiores do que as que podem ser explicadas por um repouso ao leito apenas e ocorreram até mesmo quando o paciente estava com balanço nitrogenado ou energético positivo. O músculo esquelético foi o principal local de perda de proteína, porém houve também perda de nitrogênio nos músculos respiratórios e no intestino, enquanto o músculo cardíaco foi, em sua maior parte, preservado.

A emaciação muscular representa um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas. Após cirurgia de pequeno/moderado porte, verifica-se diminuição da síntese, refletindo a resposta à inanição a curto prazo. Com uma agressão mais intensa, a síntese de proteínas em diferentes tecidos pode aumentar (por exemplo, síntese de proteínas de fase aguda no fígado) e diminuir (síntese de proteínas musculares), enquanto se observa um aumento da degradação de proteínas no músculo esquelético. Os distúrbios inflamatórios estão associados a aumento na síntese hepática e nas concentrações plasmáticas de várias das denominadas proteínas de fase aguda positivas. As proteínas de fase aguda positivas incluem o fibrinogênio, a proteína C reativa, a alfa-1 glicoproteína ácida, a haptoglobina, a alfa-1-antitripsina, a alfa-2-macroglobulina e a ceruloplasmina. No hepatócito humano, a principal citocina pró-inflamatória que regula essa resposta é a interleucina-6 (IL-6). Alternativamente, ocorre uma queda aguda da concentração plasmática de várias proteínas de exportação hepáticas (por exemplo, albumina) (reagentes de fase aguda negativos) após uma lesão.

Em vez de refletir a diminuição na taxa de síntese, acredita-se que a queda observada nas concentrações plasmáticas das proteínas de fase aguda negativas se deva principalmente a

um maior escape transcapilar, em conseqüência do aumento da permeabilidade microvascular. Por conseguinte, embora haja uma queda nas concentrações plasmáticas dos reagentes de fase aguda negativos, as demandas metabólicas efetivas sobre o fígado aumentam, devido à síntese contínua de reagentes negativos, em associação a uma síntese aumentada de reagentes positivos.

O aumento da degradação das proteínas que ocorre no músculo esquelético após uma lesão deve-se, potencialmente, a uma atividade aumentada de sistemas diferentes: o sistema lisossomal, a via da calpaína Ca^{2+} dependente e a via da ubiquitina-proteassoma. As pesquisas recentes sugeriram que a via da ubiquitina-proteassoma é a principal via, apesar de atuar em conjunto com o sistema da calpaína. A importância metabólica da atividade aumentada da via da ubiquitina-proteassoma reside no fato de que o processo pelo qual as proteínas são unidas à ubiquitina para a sua degradação no proteassoma exige ATP, de modo que, uma vez ativada, essa via não apenas contribui para o balanço nitrogenado negativo, como também para o balanço energético negativo do paciente.

Resistência à insulina

A insulina é o hormônio anabólico mais conhecido. Em condições normais, é liberada imediatamente em resposta à ingestão de alimento e assegura o armazenamento dos nutrientes. Embora os níveis de insulina alcancem o seu valor máximo menos de uma hora após a ingestão de alimento, os efeitos sobre o metabolismo persistem por algumas horas. A insulina promove a oxidação e o armazenamento dos carboidratos e das gorduras e possui um efeito poupador sobre as proteínas.

A resistência à insulina está freqüentemente associada a diabetes melito. Todavia, em muitas situações de estresse, como traumatismo acidental, sepse, queimaduras e cirurgia eletiva, surge um estado de resistência transitória à insulina em indivíduos sadios sob os demais aspectos. Do ponto de vista teórico, muitas das alterações metabólicas observadas após a ocorrência de traumatismo podem ser explicadas pela redução na eficiência da insulina de exercer suas ações normais. Na maioria das situações clínicas de estresse, a resistência à insulina pode ser superada pelo tratamento com insulina. Recentemente, observou-se que essa conduta é de suma importância em pacientes no pós-operatório que necessitam de suporte ventilatório na unidade de terapia intensiva (UTI). Quando os níveis de glicose foram mantidos dentro da faixa normal, houve uma acentuada redução da morbidade, e a taxa de mortalidade foi quase reduzida à metade. É interessante observar que os efeitos da insulina consistiram na redução de uma série de complicações habitualmente associadas ao diabetes melito crônico, como sepse e infecção, função renal e polineuropatia. Essas complicações são bem conhecidas na UTI e estão claramente associadas a um controle metabólico precário.

Recentemente, a resistência à insulina na cirurgia eletiva foi estudada de modo mais detalhado. O grau de resistência à insulina que se desenvolve está relacionado com a magnitude da operação. Após cirurgia abdominal superior de rotina, a resistência à insulina persiste durante cerca de 2–3 semanas. A técnica cirúrgica também constitui um fator que afeta a magnitude da resistência à insulina; assim, a colecistectomia laparoscópica resulta em resistência à insulina menos pronunciada em comparação com a colecistectomia a céu aberto. Muitas das alterações que ocorrem no metabolismo da glicose após a cirurgia assemelham-se àquelas observadas em indivíduos com diabetes tipo 2 (Quadro 19.1). Assim, verifica-se o desenvolvimento de hiperglicemia pós-operatória em conseqüência de aumento na produção de glicose e diminuição de sua captação nos tecidos periféricos. Essa redução está associada a menor responsividade das proteínas específicas de transporte da glicose, GLUT4, que são normalmente ativadas pela insulina para facilitar a captação de glicose nos tecidos sensíveis à insulina. No interior da célula, observa-se uma capacidade reduzida de armazenar a glicose, enquanto a sua oxidação é mantida ou até mesmo intensificada.

A relação entre essas mudanças e as alterações no metabolismo das proteínas e das gorduras não está bem elucidada. Todavia, as evidências indiretas sugerem que a insulina também pode ser importante nesses aspectos do metabolismo após traumatismo. Por conseguinte, constatou-se uma normalização da excreção de uréia quando a glicose foi administrada juntamente com insulina, enquanto a glicose isoladamente não teve nenhum efeito. Além disso, quando a insulina foi administrada em doses suficientes

Quadro 19.1 Alterações no metabolismo da glicose após cirurgia eletiva

Evento metabólico	Resposta normal à insulina	Diabetes tipo 2	Pós-operatório
Sensibilidade corporal total à insulina	↑	↓	↓
Produção de glicose endógena	↓	↑	↑
Captação de glicose	↑	↓	↓
Transporte da glicose para os músculos esqueléticos (ativação da GLUT4)	↑	→	→
Processamento não-oxidativo da glicose	↑	↓	↓

Essas alterações são comparadas com aquelas observadas no diabetes melito tipo 2. Os dados foram obtidos de estudos que utilizaram a estimulação da insulina durante circunstâncias controladas, mantendo um estado de euglicemia (o método é denominado fixação euglicêmica hiperinsulinêmica) ou através da medida das proteínas específicas de transporte da glicose (GLUT4) sobre a superfície celular, antes e no decorrer da estimulação da insulina.

para manter níveis normais de glicose durante a nutrição parenteral total, após cirurgia colorretal eletiva, houve normalização do balanço nitrogenado, assim como dos níveis de ácidos graxos e oxidação dos substratos. Além disso, quando se evita o desenvolvimento de resistência à insulina, isso permite efetuar uma alimentação enteral completa sem o desenvolvimento de hiperglicemia, estando essa situação associada a um balanço nitrogenado neutro após cirurgia colorretal de grande porte.

19.3 Suporte nutricional nos cuidados perioperatórios

A maioria dos pacientes submetidos a cirurgia eletiva apresenta um estado nutricional e metabolismo normais antes da cirurgia, e, em geral, a operação é de porte mínimo ou moderado. Esses pacientes podem alimentar-se e devem receber uma alimentação hospitalar normal o mais cedo possível após a cirurgia.

Um grupo muito menor de pacientes cirúrgicos apresenta desnutrição. Esses pacientes correm maior risco de morte, complicações, permanência prolongada no hospital e reabilitação e convalescença tardias. Embora alguns dos estudos iniciais sobre o suporte nutricional perioperatório tenham sido divergentes, uma sucessão de estudos nos últimos 20 anos começou a definir os grupos de pacientes que obtêm benefício, particularmente aqueles com desnutrição grave anterior. Devido aos riscos associados à desnutrição e cirurgia, todos os pacientes que estão prestes a efetuar uma cirurgia devem ser submetidos a triagem e avaliação do estado nutricional. Os pacientes com desnutrição grave devem ser considerados para suporte nutricional artificial no perioperatório.

O paciente de baixo risco submetido a cirurgia eletiva

O Quadro 19.2 fornece uma visão geral dos cuidados do paciente de baixo risco quanto à nutrição no período perioperatório.

Manejo pré-operatório

Esses pacientes apresentam um estado nutricional normal. Podem e devem alimentar-se normalmente até a véspera da cirurgia. Tradicionalmente, os pacientes submetidos a ressecção intestinal eram preparados mediante limpeza do intestino na véspera da cirurgia. A limpeza do intestino baseia-se na idéia de que, se o intestino grosso estiver livre de matéria fecal, é possível reduzir o risco de infecção pós-operatória. Recentemente, essa rotina e sua hipótese subjacente foram questionadas. Vários estudos clínicos recentes mostraram não haver nenhum benefício do uso da preparação intestinal mecânica, porém até mesmo uma desvantagem ao aumentar possivelmente a taxa de extravasamento anastomótico no pós-operatório. Por conseguinte, não se deve prescrever uma limpeza intestinal na maioria dos pacientes. Todavia, para pacientes nos quais se prescreve uma limpeza intestinal pré-operatória, pode-se recomendar o uso de suplementos nutrientes orais durante ou após a limpeza para assegurar que o período de jejum pré-operatório seja o mais curto possível. Essa forma de nutrição é quase totalmente absorvida e, portanto, não compromete a lavagem do intestino. O tratamento pré-operatório com uma bebida rica em carboidratos 2 h antes da anestesia, na manhã da operação, minimiza a sede, a fome e a ansiedade pré-operatória. Além disso, observa-se a redução da resistência à insulina no pós-operatório (ver controle da glicose adiante neste capítulo).

Manejo pós-operatório

O objetivo terapêutico no paciente pós-operatório consiste na rápida recuperação da função normal e bem-estar, ocorrência mínima de complicações e alta hospitalar precoce. Essa meta não apenas reflete uma boa prática clínica, como também representa uma considerável economia. A redução do catabolismo ao mínimo e a transformação do estado catabólico do paciente em anabolismo são uma importante parte desse processo, em que a nutrição desempenha um importante papel. As manobras pré

Quadro 19.2 Nutrição no paciente sem complicações submetido a cirurgia de pequeno a médio porte

Período	Nutrição	Comentários
Pré-operatório		
Véspera da cirurgia	Alimentação normal até meia-noite na véspera da cirurgia Se for efetuada uma limpeza intestinal, alimentação líquida em pequenos goles, 400 mL	Para a maioria dos pacientes. Para assegurar o aporte de energia e proteínas
Na manhã da cirurgia	Carboidratos no pré-operatório	Para minimizar o desconforto e reduzir a resistência à insulina
Pós-operatório		
No dia da cirurgia, quando totalmente recuperado da anestesia	Chá com torradas ou biscoitos. Alimentos líquidos em pequenos goles, 200–400 mL	
No dia da cirurgia, à noite	Tentar uma alimentação regular	Se o paciente não for capaz de ingerir alimentos sólidos, fornecer alimento líquido em pequenos goles, 200–400 mL
Um dia após a cirurgia	Alimentação regular	Se necessário, suplementar com alimento líquido em pequenos goles

e perioperatórias para minimizar o estresse são importantes, e a ingestão oral e mobilização precoces no pós-operatório são armas úteis nesse processo. Devem-se oferecer alimentos líquidos tomados em pequenos goles a pacientes que não conseguem atingir as metas nutricionais com a alimentação hospitalar. Em alguns casos, a alimentação artificial por via enteral ou até mesmo por via parenteral também pode participar.

Não existe nenhum respaldo científico para não fornecer alimentos a pacientes após a cirurgia. A maioria dos pacientes submetidos a cirurgia pode iniciar a alimentação oral em poucas horas após a operação. A prescrição de suplementos orais é muito útil para pacientes que não toleram a alimentação hospitalar ou que suprem apenas parcialmente suas necessidades energéticas com esse tipo de alimentação. Numa metanálise recente, foi também constatado que a nutrição enteral diminui as complicações pós-operatórias e reduz o tempo de permanência no hospital. Todavia, por vários motivos, a alimentação oral é freqüentemente retardada. Os fatores que mais freqüentemente levam a um atraso no retorno da alimentação normal incluem antigas tradições e crenças de que a ingestão de alimentos promove um aumento na taxa de extravasamento anastomótico. Além disso, existe a crença de que em primeiro lugar deve ocorrer evacuação para permitir ao paciente beber água e ingerir alimentos. Muitos dos fatores que retardam o retorno da função GI e alimentação normais são causados por rotinas ainda praticadas. Esses fatores podem ser superados modificando-se algumas das rotinas tradicionais que têm-se demonstrado desnecessárias ou até mesmo prejudiciais, conforme já foi assinalado.

O paciente cirúrgico com desnutrição ou complicações

A meta global para o paciente comprometido ou submetido a cirurgia de grande porte é igual à do paciente sem complicações — isto é, promover uma rápida recuperação. A base do tratamento é idêntica, e as orientações gerais apresentadas para o paciente cirúrgico de baixo risco também devem constituir a base para o paciente de maior risco. Todavia, além desses princípios, os pacientes de alto risco ou desnutridos freqüentemente exibem um maior nível de complexidade que pode exigir a implementação de outras medidas para assegurar um suporte nutricional e metabólico adequado.

Pré-operatório

Diversos estudos demonstraram que a instituição de alimentação pré-operatória, enteral ou parenteral, durante uma ou duas semanas, melhora o desfecho de pacientes com desnutrição grave submetidos a cirurgia. Por outro lado, o suporte nutricional artificial em pacientes com estado nutricional normal ou com apenas desnutrição leve está associado a uma ausência de benefício ou até mesmo a um aumento das complicações. Demonstrou-se um aumento das complicações para a nutrição parenteral total (NPT) pré-operatória em estudos realizados há mais de uma década, embora as maiores taxas de infecção possam ter sido causadas por uma sobrecarga de carboidratos e desenvolvimento subseqüente de hiperglicemia. Além disso, as soluções de NPT utilizadas não continham glutamina, o que também pode ter influenciado adversamente os resultados.

Alimentação pós-operatória de pacientes que não podem ingerir alimentos no pós-operatório

Para pacientes incapazes de ter uma alimentação normal, a situação é diferente daquela observada no paciente sem complicações. O uso rotineiro da nutrição parenteral pós-operatória não se mostrou útil em pacientes previamente bem nutridos ou naqueles em que é possível iniciar uma alimentação normal nos sete dias após a cirurgia. Há algumas evidências de benefícios da nutrição parenteral nas seguintes condições:

- Como continuação do suporte nutricional pré-operatório em pacientes previamente desnutridos.
- Em pacientes com complicações pós-operatórias que comprometem a função gastrintestinal e impedem a alimentação oral normal por mais de 5–10 dias no pós-operatório.
- Em pacientes que previamente apresentavam desnutrição grave, submetidos a cirurgia de emergência.
- Em pacientes previamente bem nutridos que sofreram traumatismo significativo ou doença crítica e que são incapazes de tolerar a nutrição enteral.

As evidências, em seu conjunto, sugerem que a alimentação enteral por via nasogástrica, nasoenteral e jejunal ou uma combinação de alguma alimentação enteral e parenteral suplementar são os métodos preferidos, embora, na insuficiência gastrintestinal prolongada, a nutrição parenteral possa salvar a vida do paciente. Foram também efetuados alguns estudos clínicos indicando que a suplementação oral precoce e adequada na primeira semana após a cirurgia pode melhorar o desfecho, particularmente no paciente desnutrido. A Fig. 19.3 fornece um fluxograma para o manejo da nutrição no pós-operatório de pacientes cirúrgicos.

A importância do controle da glicose durante o suporte nutricional do paciente criticamente enfermo

Existem evidências cada vez maiores e bem fundamentadas de que os níveis de glicose devem ser mantidos dentro da faixa normal enquanto se alimenta o paciente cirúrgico gravemente estressado. Sabe-se, há muito tempo, que os pacientes diabéticos com hiperglicemia submetidos a cirurgia correm um risco consideravelmente maior de complicações (principalmente infecciosas) do que os pacientes não-diabéticos ou aqueles cujo controle da glicose foi otimizado. Recentemente, observou-se que isso também se aplica a pacientes sem diabetes. Em um estudo recente

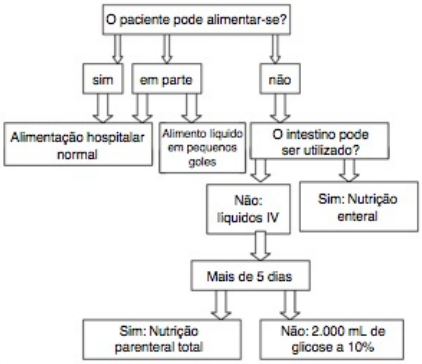


Fig. 19.3 Visão geral esquemática das vias sugeridas para assegurar um aporte de energia e proteínas após a cirurgia.

conduzido na Bélgica, demonstrou-se que os pacientes no pós-operatório (principalmente cirurgia torácica) com necessidade de suporte ventilatório na UTI beneficiam-se do tratamento intensivo com insulina para normalizar os níveis de glicemia (tendo, como alvo, 4,5-6 mmol/L). A normalização dos níveis de glicose com a administração de insulina levou a uma acentuada redução dos episódios sépticos, da insuficiência renal, do tempo de ventilação mecânica, polineuropatia e mortalidade. Os resultados mostram que a ação da insulina parece ser essencial na alimentação bem-sucedida do pós-operatório imediato, além de evitar as complicações que irão causar maior catabolismo.

O uso da insulina para manter o controle da glicose tende a ser uma abordagem mais apropriada do que a semi-inanição por meio de restrição dos carboidratos. Ainda não foi estabelecido se os efeitos benéficos da insulina limitam-se à manutenção da normoglicemia ou incluem também a redução previamente demonstrada no catabolismo das proteínas e função da membrana celular.

O hormônio do crescimento foi testado numa série de estudos clínicos como método de induzir o anabolismo em pacientes criticamente doentes. É interessante o fato de que o aumento da mortalidade observado com o uso do hormônio do crescimento em pacientes com atendimento intensivo foi atribuído a resistência à insulina induzida por esse hormônio.

Efeitos adversos dos cuidados perioperatórios convencionais em pacientes submetidos a cirurgia eletiva

A prática cirúrgica perioperatória tradicional tem sido pautada num jejum prolongado antes da cirurgia, para reduzir o risco de aspiração, bem como após a cirurgia, para o íleo pós-operatório "natural". Além disso, foram envidados poucos esforços para reduzir a resposta de estresse neuroendócrina clássica que tem sido considerada como conseqüência inevitável da intervenção cirúrgica. Por fim, os pacientes têm recebido quantidades excessivas de líquidos intravenosos, baseando-se no princípio desenvolvido na reanimação do traumatismo, que afirma que é melhor ser hidratado. Todavia, evidências recentes sugeriram que a administração *ad lib* de solução salina por via intravenosa resulta em edema do intestino, com esvaziamento gástrico tardio, atraso do retorno à nutrição normal e permanência prolongada no hospital. Acredita-se que as influências adversas do jejum prolongado, do estresse não-modulado e da sobrecarga de solução salina contribuem para o catabolismo efetivo, a fadiga pós-operatória e o tempo de recuperação prolongado de uma cirurgia convencional.

Técnicas modernas para minimizar o estresse e suporte nutricional na cirurgia eletiva

Quando os hormônios endócrinos foram descobertos e suas concentrações passaram a ser medidas no último século, os relatos iniciais mostraram que até mesmo uma cirurgia aberta de porte médio (como a colecistectomia aberta não complicada) provocava uma acentuada liberação de todos os hormônios clássicos do estresse (catecolaminas, cortisol, glucagon e hormônio do crescimento). Por sua vez, essa resposta estava associada ao desenvolvimento de resistência à insulina, com conseqüente desenvolvimento de hiperglicemia, níveis elevados de ácidos graxos livres e perda de proteínas causada pela degradação aumentada e síntese reduzida de proteínas. Desde então, a moderna anestesia, a cirurgia invasiva mínima e outros avanços perioperatórios permitiram que a mesma operação fosse realizada com uma resposta de estresse mínima ou quase nenhuma resposta. A diferença entre as respostas clássicas à cirurgia há cerca de 10 anos e as que podem ser obtidas com o uso das técnicas modernas é apresentada na Fig. 19.4.

É importante compreender que as alterações metabólicas pós-operatórias ainda desempenham um importante papel no desenvolvimento das complicações secundárias e recuperação em geral. Por conseguinte, não é surpreendente que os esquemas nutricionais desempenhem um importante papel na fase pós-operatória. A recuperação da cirurgia exige uma reversão do catabolismo induzido pelo traumatismo, com estabelecimento do anabolismo. Existem várias maneiras pelas quais as respostas catabólicas podem ser minimizadas, enquanto se sustenta o anabolismo. A nutrição, isto é, o suprimento de macro e micronutrientes, representa uma parte essencial do tratamento perioperatório.

Nutrição nos programas de recuperação intensificada após a cirurgia

Os protocolos de "recuperação intensificada após a cirurgia" ou os programas de cirurgia de "circuito rápido" envolvem uma série integrada de etapas visando minimizar o estresse da cirurgia

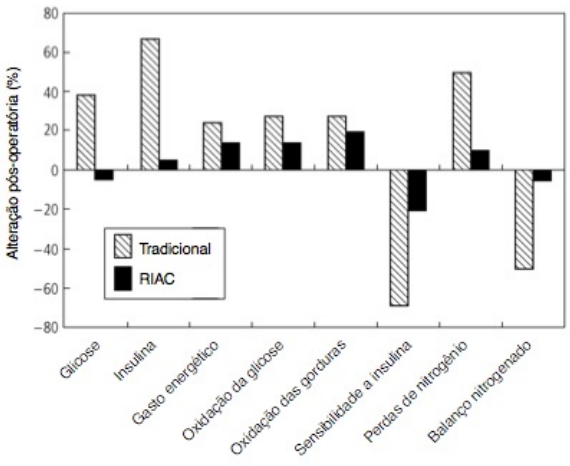


Fig. 19.4 As alterações relativas em diferentes partes da resposta metabólica à cirurgia utilizando métodos perioperatórios tradicionais, em comparação com os cuidados perioperatórios de acordo com programas de recuperação intensificada após a cirurgia (RIAC). O conceito de RIAC é descrito de modo mais detalhado no texto. A figura foi utilizada com permissão de Mattias Soop, MD, PhD, Thesis Karolinska Institutet, Stockholm, 2003.

e informar e envolver o paciente em sua recuperação após a operação. Os vários eventos e tratamentos no período perioperatório foram minuciosamente analisados à procura de evidências de suporte na literatura, e as antigas rotinas sem base científica foram substituídas por rotinas que demonstraram ter efeitos positivos sobre a recuperação. Constatou-se que esses programas minimizam a redução da função fisiológica e aceleram o retorno à função normal. Um aspecto importante consiste no suporte da função gastrintestinal normal e retorno precoce da ingestão normal de alimentos e líquidos. Muitos dos programas foram implementados em pacientes submetidos a cirurgia gastrintestinal (primariamente do cólon) e mostraram claramente que o tempo de recuperação após esse tipo de cirurgia é prolongado com o uso de rotinas antigas tradicionais e antiquadas.

Jejum pré-operatório

Foi estabelecido que o tradicional jejum noturno pré-operatório é útil e não prejudicial. Entretanto, na última década, muitas sociedades nacionais de anestesia modificaram as orientações quanto ao jejum pré-operatório e, hoje em dia, recomendam a ingestão livre de líquidos até 2–3 h antes da anestesia para procedimentos eletivos. Essa mudança demonstrou ser segura e foi introduzida para diminuir o desconforto da sede. Essa rotina também ajuda a evitar a desidratação pré-operatória.

Recentemente, foi constatado que as alterações metabólicas que ocorrem durante o jejum noturno influenciam a resposta ao estresse. Em estudos em que o estado metabólico do paciente foi modificado substituindo-se o jejum noturno por um estado de alimentação com carboidratos mediante a ingestão de uma bebida rica em carboidratos isosmolar, foram observados efeitos pronunciados sobre a resistência à insulina no pós-operatório. Esse tratamento não apenas diminui a sede, como também a fome e a ansiedade no pré-operatório. Para pacientes que são excluídos das modernas orientações de jejum, foi constatado que a glicose por via intravenosa, com ou sem insulina, possui os mesmos benefícios. Contanto que a carga de glicose seja suficiente (5 mg/kg/min, freqüentemente com soluções de glicose a 20 a 30%), pode-se obter uma mudança metabólica do jejum noturno para um estado alimentado, juntamente com carga de glicogênio. Verificou-se que esse esquema diminui as complicações cardíacas após cirurgia cardíaca.

Analgesia epidural contínua

Um aspecto central da abordagem multimodal para a recuperação do paciente após cirurgia é a colocação pré-operatória e ativação de analgesia epidural contínua, baseada primariamente na infusão de anestésico local, com ou sem opiáceos. Para cirurgia abdominal, a epidural deve ser colocada na região torácica inferior. Isso estabelece um bloqueio que cobre a parede abdominal bem como as supra-renais, atenuando, dessa maneira, a liberação de catecolaminas. Ao ativar a epidural antes da cirurgia, pode-se determinar que o bloqueio irá cobrir a região da incisão e também irá funcionar como base para alívio da dor no pós-operatório.

A epidural efetiva e funcional tem vários efeitos. Ao bloquear as glândulas supra-renais e ao minimizar a liberação de catecolaminas, é possível reduzir a resistência à insulina no pós-operatório. O alívio efetivo da dor também pode ter efeitos positivos sobre a sensibilidade à insulina. Por fim, mas não menos importante, pode-se evitar o uso de opióides sistêmicos. Os opióides exercem um efeito negativo tanto sobre o esvaziamento gástrico quanto sobre a motilidade gastrintestinal em geral.

Evitando a sobrecarga hídrica no suporte da função gastrintestinal no pós-operatório

A sobrecarga do paciente com líquido e cloreto de sódio no perioperatório provoca edema e retarda o retorno da função gastrintestinal normal. Foi constatado que a restrição pós-operatória dos líquidos de manutenção para 2.000 ml e de NaCl para 77 mmol/dia intensifica consideravelmente a motilidade gástrica e acelera a recuperação do paciente. A interrupção dos líquidos intravenosos no primeiro dia de pós-operatório constitui um dos fatores importantes na abordagem multimodal para intensificar a recuperação após a cirurgia.

Técnicas de cirurgia minimamente invasiva

Com o uso disseminado das técnicas laparoscópicas na cirurgia, tornou-se evidente que as técnicas minimamente invasivas desempenham um importante papel na recuperação do paciente após a cirurgia. A cirurgia laparoscópica permite a realização do mesmo procedimento com consideravelmente menos dor, desconforto e alteração metabólica. Em particular, a resposta das citocinas pró-inflamatórias é atenuada, enquanto a resposta de estresse neuroendócrino é reduzida em menor grau. Para muitos procedimentos, a cirurgia laparoscópica tornou-se o método de escolha. Esse método é particularmente utilizado para procedimentos gastrintestinais superiores, mais do que inferiores.

É interessante mencionar um relato recente segundo o qual pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica apresentaram taxas consideravelmente menores de náusea pós-operatória com a administração pré-operatória de uma dose de corticosteróides bem antes do início da cirurgia. Esse achado sugere que, mesmo com uma operação relativamente pequena, é possível demonstrar efeitos benéficos ao bloquear a resposta inflamatória antes do procedimento. Por conseguinte, mesmo quando se utilizam técnicas minimamente traumáticas e invasivas, seria conveniente considerar cuidados pós-operatórios multimodais.

Drenos, sondas e cateteres

Há evidências de que os esquemas de "gotejamento e aspiração" pós-operatórios são utilizados de modo excessivo e desnecessariamente nos cuidados pós-operatórios tradicionais. Numa grande metanálise de estudos publicados, foi constatado que as sondas de drenagem nasogástricas, a não ser que absolutamente necessárias para casos de obstrução pilórica, estão associadas a um aumento na taxa de complicações, particularmente infecções respiratórias.

Os efeitos metabólicos de um programa de tratamento combinado

Recentemente, verificou-se que, quando a ingestão pré-operatória de líquidos ricos em carboidratos e a anestesia epidural são combinadas com uma dieta enteral quase completa a partir do dia da cirurgia, é possível manter um balanço nitrogenado neutro após cirurgia colorretal de grande porte. Além disso, foram mantidos níveis quase normais de glicose (5,8 mmol/L, em média) durante a alimentação. A resistência à insulina no pós-operatório foi mantida baixa e comparável àquela observada após cirurgia de pequeno porte, como colecistectomia laparoscópica ou reparo de hérnia inguinal. Esses dados mostram que, se a resposta metabólica for mantida em nível mínimo, a alimentação torna-se possível e resulta em perdas mínimas das proteínas corporais — uma transformação completa da espiral catabólica clássica de "refluxo e fluxo" originalmente descrita por Cuthbertson.

19.4 Alimentação no paciente gravemente traumatizado

O paciente gravemente traumatizado representa uma situação muito diferente comparada com a do paciente submetido a cirurgia eletiva. Em primeiro lugar, vários órgãos podem ter sofrido lesão diretamente. Nesse aspecto, os órgãos de maior importância são os órgãos torácicos, o cérebro, o fígado e os rins. Essas lesões terão potencialmente um profundo impacto sobre o tratamento necessário para manter a função dos órgãos vitais e, portanto, o manejo nutricional subseqüente. Um exemplo óbvio é o paciente com lesão cranioencefálica que necessita de suporte ventilatório e, talvez, redução da temperatura corporal e sedação. Essas medidas terão influências bem definidas sobre a via de administração dos nutrientes, bem como sobre as quantidades administradas.

Outro aspecto importante que difere nesses pacientes é o fato de que eles terão uma resposta de estresse em toda a sua escala, visto que sofreram lesão no estado de vigília, sem nenhuma preparação possível. Por conseguinte, esses pacientes desenvolvem um maior grau de distúrbio metabólico e, com freqüência, apresentam hiperglicemia como resultado da acentuada resistência à insulina em resposta à hemorragia e outras seqüelas da lesão. A reidratação para manter a função cardiovascular influencia ainda mais o metabolismo e a terapia nutricional posteriormente na evolução do paciente. Além disso, muitos desses pacientes necessitam de cirurgia num estado crítico, e várias medidas necessárias para manter as funções vitais durante esses procedimentos terão impacto sobre o aporte nutricional e o grau de tolerância do corpo aos nutrientes fornecidos.

A estratégia global para os pacientes gravemente traumatizados é assegurar a função dos órgãos vitais no momento de sua admissão e posteriormente durante a cirurgia. Uma vez implementadas essas medidas, pode-se iniciar o suporte nutricional. O planejamento antecipado para a nutrição pós-operatória por via enteral pode ser iniciado com a colocação de uma sonda de

alimentação enteral no estômago ou, com mais freqüência, no jejuno, o que irá facilitar a nutrição enteral na fase pós-operatória/pós-traumática. Constatou-se que a alimentação enteral iniciada em pequenas quantidades, mesmo nas primeiras horas após cirurgia de emergência para traumatismo, é possível e vantajosa. Essa alimentação freqüentemente precisa ser complementada com nutrição parenteral. Os níveis de glicose devem ser mantidos dentro da faixa normal com insulina. Entretanto, para pacientes com múltiplas lesões, pode-se esperar um grau acentuado de resistência à insulina, e, para esses casos, é também necessário monitorar o equilíbrio ácido-básico. Os relatos de grandes lesões de queimaduras revelaram que, na presença de resistência pronunciada à insulina, a glicose pode não ser totalmente oxidada, devido à inibição do metabolismo intracelular; por conseguinte, existe um risco de formação de lactato em excesso em conseqüência da captação excessiva de glicose. Nessa situação, é preciso reduzir o aporte de glicose.

Uma vez estabilizado o paciente e vencida a fase inicial, os princípios gerais de passagem da nutrição parenteral para a enteral e, por fim, para uma alimentação oral e normal podem ser implementados. Durante esse processo, pode ser útil monitorar as demandas energéticas com o uso da calorimetria indireta, que está disponível em algumas unidades de terapia intensiva.

Prescrição da alimentação (ver também Cap. 8)

A principal meta dos cuidados perioperatórios é a introdução precoce de uma alimentação normal. A alimentação hospitalar regular constitui a primeira escolha para a nutrição na maioria dos pacientes no pós-operatório. Entretanto, é essencial monitorar e registrar a suficiência desse aporte.

Para pacientes incapazes de consumir alimentos suficientes para atender suas necessidades, podem-se aplicar as seguintes diretrizes. O suprimento de nutrientes por via enteral é limitado pela tolerância gastrintestinal no período pós-operatório. Para os pacientes que consomem alimentos regulares, porém não em quantidades suficientes, pode-se recomendar o uso de alimentação em pequenos goles. Para pacientes capazes de ingerir apenas porções mínimas de alimento normal ou incapazes de alimentar-se, deve-se utilizar a alimentação com tubo enteral, utilizando alimentos poliméricos padrões, na maioria dos casos, iniciando com 20–30 mL/h e aumentando à medida que a tolerância melhora, com base nos resíduos do aspirado gástrico. Várias provas positivas de alimentação enteral pós-operatória utilizaram uma ingestão muito baixa de 18–20 kcal/kg de peso corporal nos primeiros dias, com resultados benéficos, particularmente em termos de infecção. Alguns estudos realizados na cirurgia de traumatismos grandes e no câncer sugerem que os alimentos que aumentam o sistema imune podem ter alguma vantagem sobre alimentos padrões nessas condições.

Numa série de estudos recentes, foi sugerido que a adição de nutrientes específicos que aumentam o sistema imune, como arginina, ácidos graxos *n*-3 e nucleotídeos dietéticos, pode ser benéfica para o paciente submetido a cirurgia de grande porte. Quando essas fórmulas foram administradas no perioperatório, foram relatadas inicialmente reduções nas complicações infecciosas, bem como no tempo de permanência do paciente no hospital. A partir do plano desses estudos, não está claro se os efeitos foram relacionados à adição dos nutrientes em si ou à adição de qualquer um dos componentes específicos. Estudos posteriores não demonstraram os mesmos resultados promissores e até tiveram um efeito oposto. Por conseguinte, não se sabe ao certo até que ponto essas fórmulas podem ser úteis, nem quais os componentes que possuem efeitos potenciais. Além disso, no contexto de cuidados intensivos, há evidências, a partir de estudos clínicos recentes, que sugerem um aumento da taxa de mortalidade associado ao uso de formulações particulares de imunonutrição.

Com a nutrição parenteral, é preciso dispensar atenção particular para evitar quantidades insuficientes ou excessivas de água e sal e evitar também o desenvolvimento de hiperglicemia. Para muitos pacientes, pode ser necessária a administração de insulina para manter a normoglicemia. Podem-se utilizar prescrições padrões para fornecer 25–30 kcal/kg/dia, com 30–40% das calorias totais na forma de gordura. O aporte de 0,15–0,2 g N/kg/dia é habitualmente adequado, com uma relação energia-nitrogênio de aproximadamente 150:1. Além disso, devem-se fornecer as quantidades recomendadas habituais de minerais e micronutrientes. A adição de glutamina ou de dipeptídios de glutamina à NPT padrão tem sido associada a melhora do desfecho a longo prazo dos cuidados intensivos. Aguarda-se a realização de estudos adicionais.

19.5 Perspectivas futuras

Com precauções adequadas contra o íleo paralítico pós-operatório, a maioria dos pacientes submetidos a cirurgia pode retomar quase imediatamente a dieta oral normal. Várias rotinas tradicionais antigas precisam ser modificadas. As técnicas anestésicas apropriadas para controle da dor facilitam a retomada da via oral para a alimentação, evitando o íleo paralítico pós-operatório. A alimentação pré-operatória melhora o desfecho da cirurgia em pacientes com desnutrição grave, e o uso de carboidratos no pré-operatório diminui a resistência à insulina e o catabolismo das proteínas no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia eletiva. A nutrição enteral no pós-operatório diminui as complicações pós-operatórias. Há algumas evidências do benefício da nutrição enteral e/ou parenteral no pós-operatório de pacientes previamente desnutridos, pacientes com complicações pós-operatórias e após traumatismo ou queimaduras graves. Mais

importante é a introdução da alimentação como parte de um protocolo integrado do manejo em toda a evolução clínica do paciente.

Referências e leituras sugeridas

Allison SP, Kinney JM. Perioperative nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 1–3.

Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000; 46: 813–818.

Cuthbertson DP. The metabolic response to injury and other related explorations in the field of protein metabolism: an autobiographical account. *Scot Med J* 1982; 27: 158–171.

Griffiths RD. Specialized nutrition support in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 249–259.

Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg* 2001; 44: 102–111.

Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606–617.

Kirk HJ, Heys SD. Immunonutrition. *Br J Surg* 2003; 90: 1459–1460.

Knight, David JW. Immunonutrition: increased mortality is associated with immunonutrition in sepsis. *BMJ* 2003; 327: 682-b, 683.

Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of postoperative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 1–7.

Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812–1818.

Soop M. Effects of perioperative nutrition on insulin action in postoperative metabolism. PhD thesis, Karolinska Institutet, Stockholm, 2003.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.

20

Doenças Infecciosas

Nicholas I Paton, Miguel A Gassull e Eduard Cabré

Mensagens importantes

- A infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a tuberculose são infecções crônicas que estão freqüentemente associadas à emaciação.
- O aporte reduzido de nutrientes é a principal causa da emaciação, embora a ocorrência de distúrbios metabólicos possa promover a perda de tecido não-adiposo.
- O aumento do aporte de nutrientes é o elemento fundamental do tratamento, embora o manejo farmacológico também possa ser algumas vezes útil.
- O tratamento com agentes anti-HIV é freqüentemente complicado por alterações da gordura corporal e distúrbios metabólicos.
- As infecções agudas, como a malária e a diarréia infecciosa aguda, possuem efeitos importantes sobre o estado nutricional, sobretudo em crianças, e constituem uma importante causa de morte nos países em desenvolvimento.
- A desnutrição aumenta o risco de malária.
- A terapia de reidratação, efetuada com o uso da mistura de reidratação da Organização Mundial de Saúde (OMS) ou com uma solução semelhante, constitui o elemento essencial no manejo da diarréia infecciosa aguda.

20.1 Introdução

As infecções crônicas exercem efeitos profundos sobre o estado nutricional. Duas infecções crônicas assumiram importância particular no início do século XX em termos de sua morbidade e mortalidade globais: a tuberculose e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A interação entre a desnutrição e a tuberculose já é conhecida de longa data, embora poucas pesquisas científicas tenham sido efetuadas nessa área. Esse quadro contrasta com o da infecção pelo HIV, uma infecção relativamente recente, cujos intensos esforços de pesquisa nos últimos 15 anos levaram a um conjunto de conhecimentos acerca dos efeitos da infecção sobre a nutrição e o metabolismo e tratamento da emaciação, excedendo, de longe, os conhecimentos acumulados sobre qualquer outra doença infecciosa. Este capítulo enfoca, portanto, a infecção pelo HIV e, em menor grau, a tuberculose, apresentando os conhecimentos existentes sobre os problemas nutricionais associados às infecções crônicas. Muitos dos princípios apresentados aplicam-se provavelmente a outras doenças infecciosas.

Os efeitos da infecção aguda sobre a nutrição e o metabolismo do hospedeiro assemelham-se aos de muitas outras condições de estresse e independem, em grande parte, do patógeno causal. A interação entre nutrição e infecção aguda é particularmente importante nos países em desenvolvimento, onde a desnutrição preexistente pode aumentar a freqüência e a gravidade das infecções agudas, enquanto certas infecções agudas podem precipitar desnutrição. A gastroenterite aguda e a malária serão descritas neste capítulo, visto que são infecções extremamente comuns nos países em desenvolvimento, fornecendo ambas um bom exemplo da interação entre infecção e nutrição.

As doenças infecciosas são extremamente heterogêneas em suas manifestações clínicas, embora diversas características nutricionais (como anorexia, catabolismo, aumento da taxa metabólica basal (TMB), diminuição da atividade física e necessidades aumentadas de alguns micronutrientes) sejam comuns à maioria delas. Além dessas manifestações gerais, existem outros aspectos mais específicos de algumas doenças infecciosas que podem ter conseqüências nutricionais. Entre os exemplos destacam-se a necessidade de formas especiais de suporte nutricional em pacientes com infecções graves que necessitam de cuidados intensivos e ventilação mecânica; a dilatação esofágica e a dismotilidade da doença de Chagas; e os distúrbios hidroeletrolíticos de pacientes com infecções gastrintestinais graves, como a cólera.

© 2005 Nicholas I Paton, Miguel A Gassull, and Eduard Cabré. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

20.2 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Transmissão e epidemiologia

O HIV é transmitido por contato sexual (homossexual ou heterossexual), transfusão de sangue ou hemoderivados infectados, agulhas contaminadas com sangue (habitualmente usuários de drogas intravenosas que compartilham agulhas, porém raramente no contexto de lesão acidental de profissionais de saúde) ou verticalmente (i.e., da mãe para o feto *in utero*, durante o parto ou através do aleitamento). Enquanto o principal modo de transmissão nos países desenvolvidos é o contato sexual entre homens, a maioria das infecções no mundo inteiro é contraída por transmissão heterossexual e por transmissão vertical.

A pandemia da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) parece estar entre os eventos mais devastadores registrados na história da humanidade. No final de 2001, foi estimado em 40 milhões o número de indivíduos com infecção pelo HIV, dos quais mais de 1 milhão eram crianças. Cerca de 5 milhões de novas infecções estão ocorrendo a cada ano. A estimativa é de 3 milhões de mortes por AIDS anualmente, colocando, assim, a infecção pelo HIV na mesma liga que os flagelos bem conhecidos da tuberculose e da malária como principais causas infecciosas de mortalidade em termos globais. A doença diminuiu a expectativa de vida em 20 anos em alguns dos países mais afetados.

Manifestações clínicas

A evolução da infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro estágios. A doença com soroconversão (estágio I) ocorre em 50–90% dos pacientes, em média em 2–4 semanas após a aquisição da infecção. Segue-se uma fase assintomática (estágio II) sem manifestações clínicas francas, embora continue havendo replicação ativa do vírus e destruição das células CD4. Essa fase assintomática pode estender-se indefinidamente numa pequena proporção de pacientes (menos de 5%), porém progride para a infecção sintomática na maioria. A primeira indicação de progressão para a insuficiência imunológica e doença sintomática consiste habitualmente em afecções mucocutâneas, como candidíase oral (sapinho) e leucoplaquia pilosa oral. A linfadenopatia generalizada persistente é a primeira afecção definitiva indicando o término da fase assintomática, e a sua ocorrência define a doença de estágio III.

Com a maior depleção da função imunológica, o paciente corre risco de infecções oportunistas e neoplasias malignas. Quando surge um conjunto definido de condições indicadoras (como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus ou sarcoma de Kaposi), diz-se que o paciente é portador de AIDS ou doença no estágio IV. Até o advento recente da terapia anti-retroviral de combinação altamente efetiva, a AIDS era invariavelmente fatal em alguns anos.

Tratamento da doença por HIV

A abordagem terapêutica pode ser dividida em prevenção da progressão da doença e tratamento das complicações que surgem. Nos últimos anos, houve considerável progresso no desenvolvimento e na utilização de agentes anti-retrovirais. Foram desenvolvidos análogos nucleosídeos, que bloqueiam a ação da enzima transcriptase reversa do HIV, e fármacos que inibem a enzima protease do HIV, que possuem poderoso efeito no tratamento do vírus. Hoje em dia, a associação de um inibidor da protease (ou fármaco alternativo) com dois análogos nucleosídeos é considerada como padrão de tratamento nos países desenvolvidos. Foi constatado que essa terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) é efetiva na interrupção e até mesmo na reversão da progressão da doença pelo HIV. A ampla adoção da HAART nos países desenvolvidos diminuiu notavelmente as taxas de progressão da doença assintomática por HIV para a AIDS na população, bem como a taxa de mortalidade por doenças relacionadas com a AIDS. Um estudo retrospectivo de coorte de quase 8.000 pacientes na França demonstrou uma queda de 35% nos dias de hospitalização, de 35% nos novos casos de AIDS e de 46% nos casos de morte em 1 ano após a introdução da HAART como tratamento de rotina.

Quando já está estabelecido um comprometimento imunológico grave, podem-se usar antibióticos profiláticos para a prevenção de infecções oportunistas, como pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* e infecção por *Mycobacterium avium*. A maioria desses agentes pode ser interrompida após um intervalo de terapia anti-retroviral efetiva. Nos pacientes que apresentam pela primeira vez um episódio de infecção oportunista aguda, o tratamento antimicrobiano é inicialmente orientado para vencer a infecção.

Nos países em desenvolvimento, onde a terapia anti-retroviral é habitualmente inacessível em virtude de seu custo, a abordagem para a terapia da doença pelo HIV limita-se ao tratamento das complicações específicas (sobretudo a tuberculose) e à profilaxia de outras infecções para as quais se dispõe de agentes economicamente viáveis.

Debilitação na infecção pelo HIV

Definição da síndrome de debilitação por HIV

A perda ponderal involuntária é uma manifestação comum da infecção avançada pelo HIV, e a "síndrome de debilitação por HIV" foi reconhecida como uma das condições passíveis de definir um paciente como portador de doença avançada ou AIDS. A definição da síndrome de debilitação por HIV é apresentada no Boxe 20.1.

Epidemiologia da síndrome de debilitação por HIV

Estudos de vigilância nos Estados Unidos, conduzidos no início da década de 1990, estimaram que entre 20 e 25% dos pacientes

Boxe 20.1 Definição da síndrome de caquexia associada ao HIV

Perda ponderal involuntária e pronunciada > 10% do peso corporal basal, juntamente com diarréia crônica (pelo menos duas evacuações de fezes semi-sólidas por dia durante ≥ 30 dias), ou fraqueza crônica e febre documentada (durante ≥ 30 dias, intermitente ou constante) na ausência de qualquer doença ou condição concomitante, além da infecção pelo HIV, que poderia explicar esses achados (p. ex., câncer, tuberculose, criptosporidiose ou outra enterite específica).

com AIDS desenvolveram uma síndrome de debilitação em algum momento durante a evolução da doença. No final da década de 1990, o uso disseminado da HAART teve um efeito radical sobre a incidência das infecções oportunistas e provavelmente reduziu à metade a incidência da síndrome de debilitação nos países desenvolvidos. Os fatores que contribuem para a patogenia da debilitação associada ao HIV estão relacionados no Boxe 20.2.

As estimativas para grandes populações de pacientes são alentadoras e demonstram de maneira convincente que a HAART é capaz de prevenir a debilitação. Entretanto, não se sabe ao certo se ocorre recuperação completa da perda ponderal e da perda de massa celular corporal após a introdução da HAART em pacientes que apresentam debilitação estabelecida por ocasião do início da terapia. Poucos estudos clínicos da HAART sequer efetuaram medidas simples do peso corporal, quanto mais de dados de composição corporal. A experiência clínica sugere que alguns pacientes com emaciação grave readquirem o seu peso corporal; entretanto, são necessários estudos prospectivos cuidadosamente conduzidos para quantificar esses dados.

Outro aspecto importante é o fato de que a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV reside em países em desenvolvimento, não tendo, portanto, acesso à terapia anti-retroviral de combinação. Por conseguinte, é provável que a debilitação relacionada com o HIV continue sendo um problema significativo nas populações dos países em desenvolvimento. Em alguns países africanos, a emaciação é uma manifestação tão universal da doença pelo HIV, que a expressão "doença do magro" tornou-se sinônimo de AIDS.

Boxe 20.2 Resumo da patogenia da caquexia associada ao HIV

- A caquexia associada ao HIV é, em grande parte, um fenômeno da doença avançada pelo HIV (AIDS)
- Em geral, a caquexia ocorre em associação a infecções oportunistas
- O aporte reduzido de alimentos é essencial na patogenia da caquexia
- Existem várias causas de redução da ingestão de alimentos em pacientes com HIV
- A má absorção é comum, porém provavelmente só atua como fator de exacerbação, mais do que como o único fator causal da caquexia
- A doença pelo HIV é acompanhada de inúmeras perturbações metabólicas, porém seu papel na caquexia não está bem estabelecido
- Os estudos de composição corporal mostram uma perda preferencial da massa de tecido não-adiposo e massa celular corporal (BCM), indicando que os fatores metabólicos podem ter uma influência
- O hipogonadismo contribui para a perda da BCM num subgrupo de pacientes

Definição da debilitação associada ao HIV

A prevalência da síndrome de debilitação, conforme definida anteriormente, fornece apenas uma indicação aproximada do verdadeiro problema da desnutrição na doença pelo HIV. A própria definição é insatisfatória e exclui tecnicamente a debilitação ou emaciação associada a infecções oportunistas reconhecidas (que são a causa mais comum). A desnutrição é bem mais complexa do que o conceito clínico de síndrome de debilitação. Em um estudo de pacientes com HIV conduzido na Alemanha, 27% dos pacientes apresentaram uma perda ponderal de >10%, porém não preencheram os outros critérios (febre ou diarréia) para o diagnóstico de síndrome de debilitação. A verdadeira incidência da desnutrição em qualquer população de pacientes infectados pelo HIV depende das características sociais, culturais e clínicas dos pacientes, porém é provavelmente válido afirmar que a maioria dos pacientes deverá, em algum estágio, apresentar problemas nutricionais.

Por conseguinte, devido à impropriedade do termo "síndrome de debilitação por HIV" que, *sensu strictu*, provavelmente exclui a maioria dos casos de desnutrição, utilizaremos o termo "emaciação associada ao HIV em todo este capítulo para referir-se à ocorrência de perda de peso ou de tecido não-adiposo, independentemente da presença de outros sintomas clínicos ou complicações da doença. Não existe nenhuma definição amplamente aceita da emaciação associada ao HIV, porém os possíveis indicadores estão relacionados no Boxe 20.3.

Importância clínica da emaciação associada ao HIV

Há evidências convincentes de que a emaciação afeta a sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV. Um estudo retrospectivo preliminar demonstrou que, nos pacientes com AIDS, ocorre um declínio progressivo do peso corporal e da massa celular corporal até o momento da morte para um peso corporal de 66% do valor ideal e massa celular corporal (BCM) de 54% do valor ideal. Esses valores aproximam-se muito daqueles observados antes da morte em pessoas desnutridas no cerco de Leningrado em 1941–1942; por conseguinte, é provável que, em alguns pacientes com HIV,

Boxe 20.3 Possíveis indicadores de caquexia associada ao HIV

- Perda ponderal involuntária de 10% no decorrer de um período de 12 meses ou menos
- Perda involuntária da massa celular corporal de 10% no decorrer de um período de 12 meses ou menos
- Perda de peso com IMC < 18,5 kg/m² (para os homens) e comprometimento da função física
- Perda de peso com massa celular corporal < 35% do peso corporal (para os homens) e comprometimento da função física

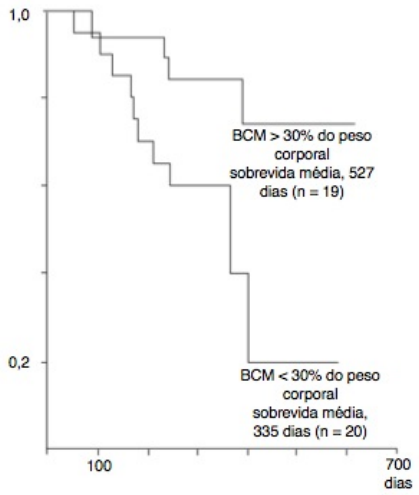


Fig. 20.1 Gráfico da relação entre massa celular corporal e sobrevida. Reproduzida, com permissão, de Suttmann *et al.* (1995).

o momento da morte esteja mais relacionado à magnitude da perda de peso e de BCM do que ao processo mórbido específico que causa a emaciação. Além disso, alguns pacientes morrem de desnutrição apenas, sem outras complicações ativas aparentes da infecção pelo HIV.

Outros estudos prospectivos confirmaram a relação entre a perda de peso e a sobrevida e sugeriram que até mesmo uma perda de peso de 5% pode ter um impacto adverso independente sobre a progressão da doença. A depleção da BCM parece exercer um efeito mais direto do que a perda ponderal. Um estudo prospectivo da BCM medida por impedância bioelétrica em uma coorte na Alemanha mostrou que os pacientes com BCM > 30% do peso corporal apresentaram uma sobrevida significativamente mais longa do que aqueles com BCM < 30% do peso corporal em condições basais (Fig. 20.1).

Além dos efeitos sobre a sobrevida, foi constatado que a perda de tecido não-adiposo afeta significativamente a função física em pacientes com infecção pelo HIV. A perda ponderal involuntária também pode causar estresse psicológico profundo no paciente e, com freqüência, é mencionada como uma das manifestações mais perturbadoras da doença. Os pacientes que escolheram não revelar sua doença à família e aos amigos têm cada vez mais dificuldade de manter o engano, o que pode levá-los ao isolamento social.

A interação entre a desnutrição e a função imunológica é bem conhecida, e a emaciação pode aumentar a morbidade ao prolongar a recuperação das infecções oportunistas, estendendo,

Boxe 20.4 Conseqüências da caquexia associada ao HIV

- Diminuição da sobrevida
- Diminuição da função física
- Diminuição da qualidade de vida
- Diminuição da função imunológica

assim, o tempo de permanência no hospital e comprometendo ainda mais a resistência a infecções não-fatais, como a candidíase oral. As conseqüências da emaciação associada ao HIV estão resumidas no Boxe 20.4.

Padrões de mudança de peso na infecção pelo HIV

A perda de peso tende a ocorrer em associação a complicações da doença, particularmente infecção intercorrente. Um estudo prospectivo de mudança do peso corporal em um grupo de pacientes com AIDS acompanhados por um período de 9–49 meses, com medidas regulares do peso corporal, revelou dois padrões distintos de perda ponderal. Os episódios de perda ponderal rápida aguda (perda mediana de 9,1 kg em 1,7 mês) foram comumente associados a infecções oportunistas não-gastrintestinais, como pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PPC), infecções torácicas bacterianas e septicemia. Ocorreram episódios de perda ponderal progressiva crônica e inexorável (perda mediana de 13,2 kg em 9,5 meses), habitualmente em associação a doença diarréica, como infecção por *Cryptosporidium*. Foram também observados períodos de estabilidade ou de ganho ponderal (habitualmente associados a recuperação das infecções oportunistas), como mostra a Fig. 20.2.

Padrões de mudança da composição corporal na infecção pelo HIV

Um estudo transversal preliminar influente, em que a BCM foi medida utilizando potássio corporal total, demonstrou que o seu valor era mais baixo em pacientes com AIDS do que em controles. Houve um aumento relativo no volume de água extracelular, e verificou-se também uma diminuição da massa de gordura corporal, embora em menor grau do que a perda da BCM. Esse padrão de perda da BCM, com preservação da gordura, indica uma base metabólica para o processo de emaciação.

Subseqüentemente, estudos longitudinais que utilizaram a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) revelaram que, quando pacientes com HIV desenvolvem emaciação, eles na realidade perdem gordura aproximadamente nas proporções que seriam esperadas se a única etiologia fosse uma restrição calórica. Parece haver também uma diferença sexual, em que as mulheres infectadas pelo HIV tendem a perder maior proporção de gordura do que os homens quando desenvolvem emaciação. Essas diferenças podem refletir diferenças na massa de gordura

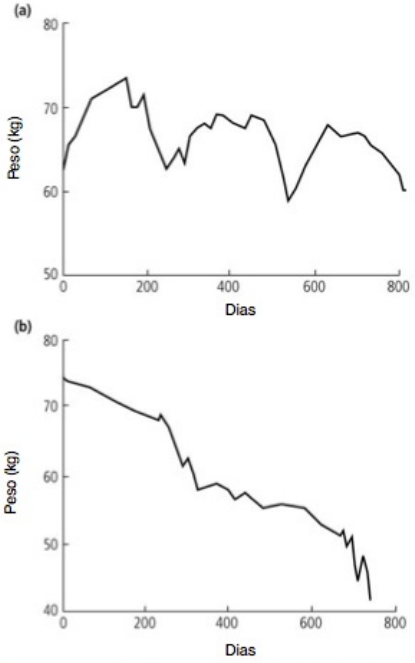


Fig. 20.2 Padrões de mudança do peso corporal na infecção pelo HIV. (Adaptada de Macallan *et al.* (1993). Reproduzida, com permissão, de *American Journal of Clinical Nutrition*. © Am J Clin Nutr, American Society of Clinical Nutrition.

basal, que influenciam o padrão de perda ponderal, ou talvez diferenças endócrinas, influenciando o processo de emaciação. Parte da variabilidade observada entre pacientes quanto à mudança da composição corporal também pode estar relacionada às infecções oportunistas específicas que acometem o paciente. Um estudo que comparou diferentes infecções oportunistas constatou que os pacientes com diarréia causada por protozoários apresentavam uma redução da gordura corporal, enquanto aqueles com infecção sistêmica por *Mycobacterium avium intracellulare* apresentaram diminuição da massa muscular esquelética. Os efeitos sobre a composição corporal na emaciação associada ao HIV estão relacionados no Boxe 20.5.

Metabolismo energético na infecção pelo HIV

Diversos estudos mediram um ou mais componentes do equilíbrio energético em pacientes com infecção pelo HIV. Esses estudos mostraram resultados um tanto divergentes; entretanto, fazem sentido quando interpretados juntamente com as características clínicas da coorte de pacientes estudados.

Boxe 20.5 Composição corporal na caquexia associada ao HIV

- Peso corporal ↓
- Massa adiposa ↓
- Massa sem gordura ↓
- Massa celular corporal ↓↓
- Água extracelular ↑

Na infecção assintomática pelo HIV, o aporte de energia parece ser normal ou ligeiramente aumentado (em cerca de 15%), possivelmente na tentativa, voluntária ou involuntária, de compensar a má absorção oculta. Isso é compatível com a observação de uma estabilidade do peso corporal no início da doença. Nos estágios mais avançados da doença pelo HIV, o aporte de energia torna-se muito mais variável, dependendo da presença ou ausência de complicações da doença por ocasião em que se efetua a medida. Os pacientes que sofrem rápida perda de peso (habitualmente em associação a uma infecção intercorrente) apresentam uma acentuada redução no aporte de energia, enquanto aqueles com ganho ponderal (habitualmente após recuperação de infecções oportunistas) têm um aporte energético anormal ou aumentado. Os fatores que levam a uma redução da ingestão de alimentos estão relacionados no Boxe 20.6.

Vários investigadores mostraram que o gasto energético em repouso (GER) apresenta-se elevado em pacientes com infecção pelo HIV. Naqueles que não têm infecções oportunistas agudas, o GER médio encontra-se elevado em 8–12%, em média, independente da presença de doença assintomática ou da ocorrência prévia de perda de peso e infecções oportunistas. Cada paciente exibe uma acentuada variabilidade, e alguns deles apresentam uma redução do GER, sugerindo uma resposta à inanição. Outros, em que as medidas foram efetuadas por ocasião de infecções secundárias, apresentaram um GER médio em torno de 30% acima do valor observado em controles em alguns estudos. Esses achados distintos podem refletir a heterogeneidade da doença avançada pelo HIV. Em um estudo constatou-se que os pacientes com doença diarréica causada por protozoários apresentaram GER reduzido, enquanto outros com PPC aguda e infecção por *Mycobacterium avium* exibiram elevação do GER. As diferenças

Boxe 20.6 Causas de redução da ingestão de alimentos na infecção pelo HIV

- Náusea e vômitos
- Transtornos do paladar
- Disfagia
- Saciedade precoce
- Anorexia
- Depressão
- Demência
- Problemas relacionados com o acesso a alimentos ou sua preparação
- Voluntária (para evitar a diarréia)
- Voluntária (manipulação dietética para uma dieta mais "saudável")

do GER entre infecções distintas também podem refletir alterações na quantidade de massa celular corporal, bem como uma alteração do metabolismo celular.

Devido às dificuldades de medição, poucos estudos de gasto energético total (GET) foram conduzidos em pacientes com infecção pelo HIV. O estudo definitivo, que utilizou o método da água duplamente marcada, demonstrou uma redução global do GET, em comparação com valores de controle de referência para homens normais. Houve uma relação positiva significativa entre o GET e a taxa de mudança do peso corporal (i.e., pacientes com rápida perda de peso tiveram menor GET). No mesmo estudo, o nível de atividade física (a relação GET/GER) mostrou-se significativamente reduzido em pacientes com rápida perda de peso, em comparação com pacientes apresentando perda lenta de peso e peso estável (valores de 1,3, 1,6 e 1,9, respectivamente). Por conseguinte, o aumento do GET não pode ser responsável pela emaciação associada ao HIV.

Metabolismo das proteínas na infecção pelo HIV

Neste caso também, observa-se alguma variabilidade nos achados dos estudos de metabolismo corporal total das proteínas na infecção pelo HIV. Por exemplo, um estudo que utilizou a técnica da glicina ^{15}N demonstrou que pacientes assintomáticos com AIDS apresentavam uma redução da renovação das proteínas, indicando uma resposta de tipo inanição. Em um estudo que utilizou a técnica da leucina ^{13}C para medir o metabolismo corporal total das proteínas tanto em jejum quanto no estado alimentado (utilizando a nutrição parenteral), constatou-se um aumento significativo da renovação das proteínas em pacientes com AIDS sintomática, em comparação com controles, com aumento tanto na síntese quanto na degradação. Houve uma resposta anabólica normal à alimentação nos pacientes infectados pelo HIV. A variabilidade dos resultados pode refletir a heterogeneidade do estado clínico dos pacientes que foram estudados.

Metabolismo das gorduras e dos carboidratos na infecção pelo HIV

Foram descritos vários distúrbios do metabolismo das gorduras na infecção pelo HIV. Os níveis de triglicerídeos em jejum aumentam com a progressão da doença, observa-se uma redução da atividade da lipoproteína lipase e a depuração dos triglicerídeos encontra-se diminuída. A lipogênese *de novo*, isto é, a síntese de ácidos graxos a partir de outros substratos no fígado, está aumentada. É pouco provável que essas alterações no metabolismo dos triglicerídeos possa desempenhar um papel causal significativo no processo de debilitação. Representam, provavelmente, um epifenômeno, refletindo o aumento de atividade das citocinas nos pacientes com infecção pelo HIV.

Em contraste com a resistência à insulina que habitualmente acompanha a infecção, parece que os pacientes com infecção pelo HIV (que não estão sendo tratados para o HIV) apresentam um aumento da sensibilidade à insulina, bem como na taxa de sua depuração. Todavia, a resistência à insulina é freqüentemente observada em pacientes em uso de agentes anti-retrovirais.

Anormalidades endócrinas e emaciação associada ao HIV

O hipogonadismo tem sido bem documentado na infecção pelo HIV, ocorrendo em até 30–50% dos homens com AIDS, embora esse distúrbio pareça estar se tornando menos comum na era da terapia com agentes anti-HIV efetivos. Foram sugeridas várias etiologias, incluindo doença testicular primária, efeito dos fármacos e disfunção hipotalâmica. Constatou-se que os níveis de androgênios em homens com infecção pelo HIV que apresentam hipogonadismo estão estreitamente correlacionados com a massa celular corporal e a capacidade funcional de exercício, sugerindo que a deficiência de androgênio desempenha um papel na patogenia da debilitação associada ao HIV.

Há algumas evidências de um distúrbio no eixo do hormônio do crescimento na infecção pelo HIV, embora os dados sejam controvertidos. Em um estudo, foi constatado que adultos infectados pelo HIV apresentaram níveis do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) dentro dos limites inferiores da normalidade e exibiram uma resposta atenuada à administração exógena de hormônio do crescimento. Outro estudo constatou que a freqüência dos pulsos do hormônio do crescimento, a sua amplitude e área sob a curva não apresentaram qualquer diferença entre pacientes infectados pelo HIV e controles.

Citocinas e emaciação associada ao HIV

Acredita-se que as citocinas podem mediar algumas das alterações metabólicas induzidas pela infecção, incluindo a emaciação. O fator de necrose tumoral alfa (TNFα), uma citocina produzida por macrófagos e monócitos, que atua como mediador da resposta imunológica, pode ser responsável por alguns dos efeitos sistêmicos da infecção crônica. Vários estudos observaram níveis séricos elevados de TNFα ou dos receptores de TNF em pacientes com HIV, embora outros não tenham fornecido esses achados. A interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o interferon alfa também foram propostos como mediadores da emaciação. Embora essas citocinas pareçam estar ligadas a distúrbios no metabolismo dos lipídios tanto *in vitro* quanto *in vivo*, a associação entre os níveis séricos desses fatores e o processo de debilitação *in vivo* ainda não foi comprovada.

Tratamento da emaciação associada ao HIV

Abordagem geral para o tratamento

O tratamento tem por objetivo aumentar a massa corporal sem gordura (em particular, a massa celular corporal) e, portanto, melhorar a qualidade de vida e o funcionamento físico e aumentar

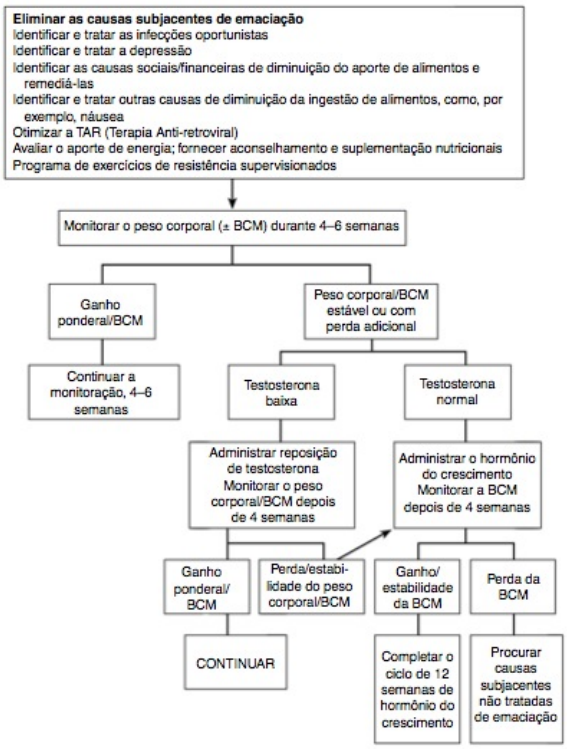


Fig. 20.3 Resumo do tratamento da emaciação.

a sobrevida. A etapa inicial deve consistir em identificar e remover qualquer causa subjacente da emaciação. O tratamento e a recuperação da infecção oportunista são freqüentemente acompanhados de aumento do peso corporal. A instituição do tratamento da infecção pelo HIV com agentes anti-retrovirais também pode resultar em algum ganho ponderal, embora isso possa ser contrabalançado por alterações de lipodistrofia.

Como a causa predominante da emaciação consiste numa diminuição do aporte energético, a primeira etapa no processo de manejo deve consistir em aumentar o aporte de calorias. Entretanto, os distúrbios no metabolismo intermediário, que podem ocorrer na doença pelo HIV, particularmente por ocasião das infecções oportunistas, podem ter algum impacto sobre a eficácia das intervenções nutricionais. Uma intervenção que apenas leva ao acúmulo de gordura e de água pode ser deletéria. A avaliação da composição de qualquer ganho ponderal constitui uma parte crítica na avaliação de qualquer intervenção terapêutica na emaciação associada ao HIV. A Fig. 20.3 apresenta um resumo do tratamento da emaciação.

Terapia nutricional

Aconselhamento nutricional

Trata-se provavelmente de uma primeira etapa importante, embora não haja evidência de sua eficácia em estudos clínicos controlados. As dietas alternativas para uma "vida saudável" são populares na comunidade dos indivíduos com HIV, mas podem carecer de nutrientes importantes. A identificação dessas dietas e o fornecimento de um aconselhamento apropriado podem levar a um ganho ponderal apropriado.

Suplementos orais

Dispõe-se de muitos suplementos nutricionais, embora nenhum deles tenha sido objeto de estudos clínicos controlados em comparação com o aconselhamento apenas. Parece que esses suplementos produzem de fato um aumento válido no aporte de energia (i.e., eles não substituem simplesmente o aporte energético de uma dieta normal), e esse aumento de aporte energético resulta em ganho ponderal. Um estudo mostrou que a suplementação oral com 600 kcal por dia, durante 6 meses, levou a um

aumento do peso corporal e da massa corporal sem gordura em pacientes clinicamente estáveis que participaram de um estudo clínico randomizado de arginina e ácidos graxos ômega 3 (os "imunonutrientes" em si não tiveram efeito).

Alimentação enteral

A abordagem mais simples consiste no uso de uma sonda nasogástrica de calibre fino; todavia, embora seja algumas vezes bem tolerada durante curtos períodos de tempo, pode ser desconfortável e antiestética para o paciente. A gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) revelou-se um método seguro e efetivo de nutrição em situações selecionadas em que a ingestão nutricional convencional é difícil (p. ex., pacientes com dificuldades de deglutição e pacientes na unidade de terapia intensiva). Vários estudos não-controlados mostraram que a alimentação por GEP parece constituir um método útil e relativamente seguro para fornecer um suporte nutricional a longo prazo a pacientes selecionados com AIDS. A maioria dos estudos descritivos documentou um ganho considerável de peso e de BCM, sem taxa excessiva de complicações do procedimento.

Nutrição parenteral

Essa modalidade de alimentação é habitualmente reservada para situações nas quais o intestino delgado é inacessível ou não-funcional. Provavelmente não é efetiva para pacientes com infecções sistêmicas graves (p. ex., infecção por CMV ou *Mycobacterium avium*). Foi conduzido na França um estudo clínico multicêntrico prospectivo controlado da nutrição parenteral total (NPT) *versus* aconselhamento dietético. Trinta e um pacientes com AIDS apresentando desnutrição grave foram randomicamente distribuídos para receber NPT ou aconselhamento dietético durante um período de 2 meses. No grupo da NPT, houve aumento do peso corporal, da massa sem gordura e da BCM (em 13%, 9% e 15%, respectivamente), enquanto todos esses parâmetros exibiram uma redução no grupo de aconselhamento dietético (em 6%, 5% e 12%, respectivamente). O grupo que recebeu NPT teve melhor sobrevida a longo prazo. Esse estudo clínico demonstrou que a NPT pode proporcionar benefícios significativos em pacientes selecionados com AIDS, e a demonstração de que uma intervenção nutricional aumenta a sobrevida representa um marco fundamental. Os inconvenientes dessa forma de terapia incluem o seu elevado custo, a dificuldade logística de sua administração por longos períodos de tempo e a possibilidade de um efeito adverso efetivo sobre a qualidade de vida (que não foi analisado nos estudos).

Exercícios de resistência progressivos

Foi constatado que um programa supervisionado de exercícios de resistência progressivos aumenta a massa corporal sem gordura e pode ter outros benefícios para a saúde, como aumento dos níveis de HDL colesterol. Por conseguinte, a estimulação do paciente no sentido de efetuar um programa formal de exercícios (habitualmente numa academia) deve ser considerada como parte do plano de manejo para tratamento da emaciação.

Terapia farmacológica

Acetato de megestrol

O acetato de megestrol é um agente progestacional sintético ativo por via oral que produz aumento do apetite e ganho ponderal. O mecanismo de estimulação do apetite ainda não está bem esclarecido. Dois estudos clínicos controlados e randomizados, de grande porte, investigaram esse fármaco para pacientes com emaciação associada ao HIV. Ambos demonstraram que o megestrol em altas doses (800 mg/dia) aumenta efetivamente o aporte energético e produz ganho ponderal. Entretanto, parece que o ganho consiste quase totalmente em gordura, podendo haver, na realidade, uma diminuição do tecido não-adiposo. Isso pode resultar do fato de que o megestrol pode causar hipogonadismo e, assim, exercer efeito antianabólico, além de seu efeito sobre o estímulo do apetite. Por conseguinte, o megestrol desempenha apenas um pequeno papel no tratamento da emaciação associada ao HIV, embora possa ter alguma função na paliação da anorexia em pacientes em que o aumento da sobrevida não constitui o principal objetivo.

Testosterona

Os homens HIV-positivos com hipogonadismo podem beneficiar-se da reposição fisiológica e testosterona, que pode ser administrada na forma de injeção intramuscular (p. ex., enantato de testosterona, 300 mg a cada 3 semanas) ou por emplastro cutâneo. A testosterona em doses suprafisiológicas, administrada durante alguns meses, aumenta a massa corporal sem gordura em homens eugonadais HIV-positivos; entretanto, é necessário reunir um maior número de dados de segurança para que essa abordagem possa ser recomendada para uso a longo prazo.

Esteróides anabólicos

Os derivados da testosterona quimicamente sintetizados podem ter atividade anabólica relativamente maior e menor atividade androgênica em comparação com a testosterona. Todavia, dispõe-se de dados insuficientes de estudos clínicos controlados para recomendar o seu uso, e existe uma preocupação quanto à sua segurança (particularmente nos pacientes com doença hepática concomitante).

Hormônio do crescimento

Constatou-se que o hormônio do crescimento reverte o balanço nitrogenado negativo e aumenta a massa corporal sem gordura em muitas situações, como pós-operatório, câncer, queimaduras e alimentação hipocalórica. Também se constatou que o hormônio do crescimento reverte as alterações da composição corporal associadas ao envelhecimento. Foi conduzido um estudo

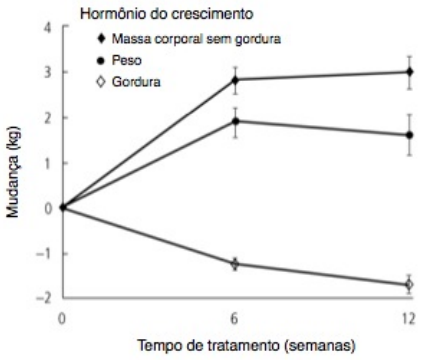


Fig. 20.4 Alterações da composição corporal com o hormônio do crescimento. De Schambelan *et al.* (1996).

multicêntrico definitivo, duplo-cego e controlado por placebo do hormônio do crescimento para tratamento da emaciação associada ao HIV (ver Fig. 20.4). Cento e setenta e oito homens com emaciação relacionada ao HIV foram randomizados para receber placebo ou hormônio do crescimento por via subcutânea (0,1 mg/kg ao dia) durante 12 semanas. Os pacientes tratados com hormônio do crescimento tiveram aumentos significativos no peso corporal (1,6 kg) e na massa corporal sem gordura (3,0 kg), bem como uma diminuição significativa da massa de gordura. Por outro lado, não foram observadas alterações significativas no peso ou na composição corporal dos indivíduos incluídos no grupo do placebo. Os pacientes tratados com hormônio do crescimento também apresentaram um desempenho significativamente maior no teste ergométrico do que os pacientes que receberam placebo. A terapia com hormônio do crescimento foi bem tolerada. Com base nesse estudo, bem como em estudos semelhantes, o hormônio do crescimento foi aprovado para tratamento da emaciação associada à AIDS nos Estados Unidos e em alguns outros países. Todavia, o tratamento é de elevado custo, o que limita seriamente seu uso.

Outros fármacos

Foi constatado que a talidomida, um inibidor da citocina TNF, induz alterações metabólicas que levam a um aumento da massa corporal sem gordura, especialmente em pacientes com HIV e tuberculose concomitante. Todavia, o uso da talidomida é limitado por seus efeitos colaterais, em particular exantema medicamentoso e neuropatia periférica com o uso a longo prazo, e, naturalmente, por seus efeitos teratogênicos hediondos, que proíbem o seu uso em mulheres em idade fértil.

O dronabinol, o ingrediente ativo da maconha, foi sintetizado e tem-se revelado efetivo no controle da náusea e vômitos em pacientes com câncer. Um estudo clínico controlado e randomizado demonstrou uma melhora no apetite e diminuição da náusea em pacientes com emaciação associada ao HIV, embora não tenha havido nenhum efeito significativo sobre o peso corporal.

Síndrome de lipodistrofia associada ao HIV

Menos de 2 anos após a ampla adoção da HAART na prática clínica, começaram a aparecer relatos não-científicos de alterações incomuns na aparência corporal. A princípio, a manifestação mais perceptível consistiu em aumento do tamanho do coxim adiposo dorsocervical, denominado "giba de búfalo". Relatos subseqüentes identificaram pacientes que apresentavam acentuado aumento da gordura na área abdominal. Estudos que utilizaram a TC e a RM demonstraram que o aumento da circunferência abdominal era causado mais por um excesso de gordura intra-abdominal do que pela gordura subcutânea habitualmente observada com o envelhecimento ou na obesidade (a gordura subcutânea no abdome apresentou-se diminuída nesses pacientes; ver Fig. 20.5). Alguns pacientes apresentaram uma perda desfigurante dos coxins adiposos nas bochechas, bem como perda da gordura subcutânea dos braços e das pernas, resultando em veias e músculos anormalmente proeminentes.

Muitos pacientes também apresentam níveis elevados de triglicerídeos, colesterol, insulina e peptídio C, sugerindo um padrão de resistência à insulina, enquanto alguns também exibiram níveis elevados de lactato. Foi criada a expressão "síndrome de lipodistrofia" para descrever pacientes com alterações da gordura (aumento ou diminuição) em uma ou mais áreas do corpo, juntamente com alteração dos parâmetros metabólicos. O quadro clínico é muito heterogêneo, e alguns pacientes apresentam alterações da gordura sem distúrbios metabólicos, e vice-versa. Não se sabe ao certo, no momento atual, se esse quadro representa uma síndrome isolada ou múltiplas condições superpostas. Os distúrbios metabólicos e da forma corporal em pacientes com HIV tratados com agentes anti-retrovirais estão relacionados no Boxe 20.7.

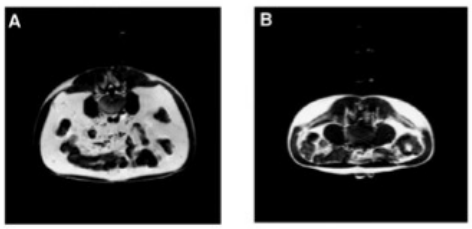


Fig. 20.5 Ressonância magnética (RM) de abdome de um homem infectado pelo HIV (A) com síndrome de adiposidade visceral e de um homem não infectado pelo HIV (B) de raça, peso e adiposidade total semelhantes aos do paciente na imagem A. Reproduzida de Engelson *et al.* (1999), com permissão do *American Journal of Clinical Nutrition*. ©Am J Clin Nutr. American Society of Clinical Nutrition.

Boxe 20.7 Alguns dos transtornos metabólicos e da forma corporal em pacientes com HIV tratados com agentes anti-retrovirais ("síndrome de lipodistrofia")

- Lipoatrofia facial
- Lipoatrofia/veias proeminentes nos braços e pernas
- Lipoatrofia das nádegas
- Giba de búfalo
- Acúmulo de gordura central
- Acúmulo de gordura ou atrofia generalizada
- Elevação do colesterol
- Elevação dos triglicerídeos
- Resistência à insulina/diabetes
- Hiperlactatemia/acidose láctica assintomática

A etiologia da síndrome de lipodistrofia ainda não foi definitivamente estabelecida. A princípio, acreditou-se que os inibidores da protease fossem os prováveis fatores responsáveis; todavia, tornou-se evidente hoje em dia que os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa também podem estar implicados (refletindo, possivelmente, uma toxicidade mitocondrial causada por esses agentes). Além disso, estudos epidemiológicos de grande porte mostraram que vários outros fatores, além dos fármacos (p. ex., idade, raça), representam importantes determinantes adicionais da lipodistrofia. Existem intensos estudos de pesquisa laboratorial e clínica em andamento visando elucidar a etiologia desta síndrome ou síndromes.

Tratamento das alterações da gordura corporal

As pesquisas nesta área encontram-se num estágio muito preliminar, e o desenvolvimento de tratamentos efetivos para esses problemas é dificultado pela heterogeneidade clínica e pela falta de um claro conhecimento da patogenia do distúrbio. Em geral, a interrupção ou a mudança dos agentes anti-HIV não levam a uma reversão significativa das alterações da forma corporal, embora possam ser benéficas para a hiperlipidemia e a resistência à insulina. A perda de gordura periférica constitui a alteração de manejo mais difícil. Existem relatos não-científicos de melhora com o uso de implantes de colágeno nas bochechas, a fim de melhorar a aparência. No momento atual, não existe nenhum tratamento disponível para a perda de gordura nos braços ou nas pernas.

O ganho de gordura central é talvez mais sensível à terapia. A primeira etapa deve consistir em dieta e exercícios físicos aeróbicos, e o treinamento de resistência também pode ter alguns efeitos benéficos. Os relatos preliminares indicam que o hormônio do crescimento pode diminuir a gordura dorsocervical e intra-abdominal em pacientes infectados pelo HIV com acúmulo de gordura, embora não se conheça a dose ótima do fármaco para essa indicação. Todavia, o hormônio do crescimento pode agravar a resistência à insulina.

Acidose láctica

Trata-se de um efeito colateral dos inibidores análogos nucleosídeos da transcriptase reversa que está sendo cada vez mais reconhecido. A acidose láctica é definida por níveis venosos elevados de lactato (> 2,0 mmol/L) e pH arterial (< 7,3). As principais manifestações clínicas consistem em náusea, dor abdominal e dispnéia. Os casos mais leves podem manifestar-se de modo mais sutil, com fadiga e perda de peso. A doença hepática subjacente pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de acidose láctica induzida por fármacos. A afecção é algumas vezes fatal.

O manejo não está bem estabelecido, embora algumas intervenções tenham sido utilizadas com sucesso no tratamento de outras doenças mitocondriais, incluindo riboflavina e tiamina, antioxidantes como vitamina C e L-carnitina. Todavia, ainda não foram conduzidos estudos clínicos controlados desses agentes no tratamento da acidose láctica no contexto da infecção pelo HIV.

Resistência à insulina e diabetes

É evidente que muitos pacientes tratados para a infecção pelo HIV apresentam resistência à insulina, embora o diabetes franco seja relativamente raro. Não se sabe se a resistência à insulina irá progredir para o diabetes, embora essa evolução certamente seja possível. Os níveis de glicose em jejum estão mais freqüentemente normais, e é necessário efetuar um teste de tolerância à glicose oral ou, de preferência, determinar os níveis de insulina em jejum para estabelecer um diagnóstico de resistência à insulina. A importância da resistência à insulina reside na sua capacidade de aumentar o risco de aterosclerose (mesmo na ausência de níveis elevados de glicose) e na sua associação com a hipertrigliceridemia, que também é aterogênica. Não se sabe ao certo se a resistência à insulina está relacionada a anormalidades da gordura corporal, ou se está principalmente relacionada com o uso de inibidores da protease, responsável por ambos os fenômenos.

Quando se considera o tratamento da resistência à insulina, é preciso investigar outros fatores de risco de aterogênese (p. ex., tabagismo, pressão arterial elevada etc.) e modificá-los, sempre que possível. A exemplo do tratamento do diabetes melito tipo 2, a dieta e o exercício constituem um componente inicial essencial da terapia. A dieta deve ser constituída de 50–60% de carboidratos, 30% de gordura (10% no máximo para gorduras saturadas) e 10–20% de proteínas. Os agentes de sensibilização da insulina, como a metformina, podem ser úteis.

Hiperlipidemia

Podem ocorrer aumentos pronunciados nos níveis totais de colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos em pacientes tratados com agentes anti-HIV. Esses aumentos parecem estar principalmente

– ainda que não exclusivamente – relacionados à terapia com inibidores da protease. As conseqüências dos níveis elevados de colesterol e triglicerídeos tendem a ser tão profundas, senão mais acentuadas, para indivíduos infectados pelo HIV em comparação com pacientes HIV-negativos.

O tratamento deve ser direcionado principalmente para o controle dos níveis de LDL-colesterol e pode seguir as diretrizes padrões aplicáveis à população HIV-negativa, embora seja também necessário dispensar atenção aos triglicerídeos e aos níveis reduzidos de HDL. A dieta e o exercício físico constituem as intervenções iniciais mais importantes, juntamente com o abandono do fumo e o tratamento/reversão de qualquer outro fator de risco. A dieta deve envolver uma restrição progressiva da gordura dietética e colesterol total até atingir limites aceitáveis. A terapia farmacológica pode estar indicada, e a administração de baixas doses das estatinas pravastatina ou atorvastatina pode ser útil. Os fibratos (p. ex., genfibrozil) também podem ser úteis, particularmente quando os níveis aumentados de colesterol estão associados a uma elevação dos triglicerídeos, ou em situações de hipertrigliceridemia isolada. As resinas seqüestradoras de bile não devem ser utilizadas, devido a seus efeitos sobre o aumento dos triglicerídeos séricos e efeitos potenciais de diminuir a absorção dos agentes anti-HIV.

Micronutrientes e HIV

Além das reduções pronunciadas na ingestão de macronutrientes descritas anteriormente, muitos pacientes infectados pelo HIV não consomem a quota dietética recomendada (CDR) de vários micronutrientes, como vitaminas do complexo B, vitamina E e zinco. Essa situação pode ser exacerbada pela má absorção, cuja ocorrência é comum em pacientes com HIV, particularmente nos estágios avançados da doença. A má absorção de gordura pode afetar adversamente a absorção de vitaminas lipossolúveis. Além disso, a ingestão inadequada pode ser ainda mais exacerbada pela possibilidade de que as necessidades de micronutrientes em pacientes infectados pelo HIV possam ultrapassar a CDR em alguns casos. A prevalência de deficiência de micronutrientes varia de modo considerável com o grupo de pacientes, o estágio da doença pelo HIV e o contexto; todavia, foram relatadas freqüências de até 65% para a deficiência de vitamina A (em mulheres grávidas) e de 20–30% para a deficiência das vitaminas E, C, B_6 e B_{12}, zinco e ferro.

Diversos estudos associaram a deficiência de micronutrientes a uma progressão acelerada da doença pelo HIV. Por exemplo, a deficiência de vitamina A está associada a um aumento da mortalidade e do risco de transmissão vertical (da mãe para o feto), atraso do crescimento em crianças infectadas pelo HIV e aumento do HIV no leite materno e trato genital.

Foram conduzidos poucos estudos clínicos de suplementação de micronutrientes; todavia, são geralmente de pequeno tamanho, e os efeitos podem ser específicos para a população estudada. Foi conduzido um estudo clínico em grande escala, que forneceu achados convincentes. Mil mulheres grávidas na Tanzânia foram randomizadas para receber um suplemento multivitamínico diário ou um suplemento de vitamina B e betacaroteno, ambos ou nenhum (todas receberam ferro e folato, diariamente). As mulheres que receberam o suplemento multivitamínico tiveram uma diminuição de 40% nas mortes fetais e baixo peso ao nascimento, com elevação significativa das contagens de células CD4. O suplemento de vitamina A e betacaroteno não exerceu qualquer efeito adicional. As intervenções com micronutrientes são particularmente interessantes nos países em desenvolvimento, onde a prevalência de deficiência de micronutrientes tende a ser relativamente alta, e a exeqüibilidade de intervenções específicas em termos de custo é favorável. É necessário reunir mais dados antes que se possa recomendar uma suplementação de micronutrientes a outros grupos de pacientes, embora os micronutrientes sejam amplamente consumidos por pacientes com HIV nos países desenvolvidos, em doses variáveis e algumas vezes excessivas.

Aleitamento e HIV

Ver também o capítulo sobre alimentação do lactente no livro de *Public Health Nutrition* nesta série.

O HIV pode ser transmitido da mãe infectada para a criança não-infectada através da amamentação, que representa um dos principais fatores que contribuem para a epidemia do HIV em crianças. É difícil estabelecer o momento da transmissão do vírus através do leite materno (precoce *versus* tardia) por razões práticas. Diversos fatores podem influenciar o risco de transmissão, incluindo a carga viral no leite materno, a presença de mastite, doença dos mamilos e variação nas práticas alimentares (p. ex., alternando mamadeiras com amamentação, que parece aumentar o risco em relação ao aleitamento exclusivo).

Por conseguinte, recomenda-se que as mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos. Foi constatado que a não-amamentação diminui a transmissão do HIV em cerca de 50%. Entretanto, pode não ser possível evitar por completo o aleitamento e substituí-lo por mamadeiras em alguns países em desenvolvimento, devido a problemas financeiros ou de ordem prática. Além disso, existe a preocupação de que a alimentação com mamadeiras possa aumentar a taxa de mortalidade de outras causas, podendo anular a vantagem da mortalidade reduzida pelo HIV. Todavia, um estudo clínico randomizado de alimentação com mamadeira *versus* aleitamento em lactentes de mães infectadas pelo HIV no Quênia mostrou que a incidência de diarréia, pneumonia e mortalidade global é semelhante nos dois grupos. Além disso, a taxa de sobrevida sem infecção pelo HIV em 2 anos foi muito maior no grupo alimentado com mamadeira, e seria de esperar a obtenção de benefício a longo prazo em termos de sobrevida a favor da alimentação com mamadeiras. Por conse-

guinte, parece que a alimentação com mamadeiras pode constituir uma alternativa segura da amamentação para mães infectadas pelo HIV em países em desenvolvimento, contanto que haja educação apropriada e acesso à água potável.

20.3 Tuberculose

Epidemiologia e importância

Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, a bactéria que causa tuberculose clínica. Em geral, a infecção é contida pelo sistema imunológico, de modo que apenas uma pequena proporção dos indivíduos infectados (cerca de 15 milhões) apresenta doença clínica. Todavia, a doença leva à morte 1 a 3 milhões de pessoas por ano, o que a coloca entre as doenças infecciosas de maior importância em termos globais. Em sua maioria, essas mortes são registradas nos países em desenvolvimento, e em muitos países a doença possui grande impacto social e econômico. A incidência da tuberculose começou a aumentar novamente no final da década de 1980 e no início da década de 1990, em parte devido ao aparecimento da infecção pelo HIV (que aumenta o risco de TB) e, em parte, devido à complacência nos programas de controle da tuberculose.

Agente etiológico e transmissão

A bactéria da tuberculose é transmitida principalmente por inalação de aerossóis de indivíduos acometidos de doença pulmonar. Os fatores de risco para a infecção incluem proximidade e duração do contato com o indivíduo infectado, de modo que os membros da família e outros contatos domiciliares de indivíduos infectados correm maior risco. Embora a vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) seja amplamente utilizada, o grau de proteção proporcionado mostra-se variável e certamente não alcança 100%.

Manifestações clínicas, tratamento e evolução

A infecção inicial da tuberculose é habitualmente assintomática. Entretanto, uma pequena proporção de indivíduos infectados desenvolve sintomas clínicos, como tosse, dor torácica e dispnéia. Além disso, podem ocorrer sintomas sistêmicos, como febre, sudorese noturna e perda de peso. A infecção primária pode progredir para a doença pulmonar grave ou pode disseminar-se por todo o corpo.

Os casos de tuberculose são causados, em sua maioria, por reativação da infecção adquirida muitos anos antes. O fator deflagrador da reativação pode consistir em imunossupressão devido a doenças (p. ex., neoplasia maligna, diabetes ou infecção pelo HIV) ou fármacos (p. ex., em pacientes submetidos a transplante). O pulmão constitui o local habitual da doença. Os sintomas mais comuns de reativação da tuberculose pulmonar consistem em tosse, febre, sudorese noturna, perda de peso e fadiga. A doença pode ser diagnosticada por radiografia de tórax e pela coloração de amostras de escarro para revelar as micobactérias. A tuberculose pode sofrer reativação em muitos outros locais distintos dos pulmões (p. ex., linfonodos, osso, vísceras abdominais, cérebro e coração). Além dos sintomas específicos da região afetada, os sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso, podem ser algumas vezes proeminentes.

A disseminação hematogênica do *Mycobacterium tuberculosis* pode levar à tuberculose miliar, particularmente nos indivíduos com imunossupressão mais grave. A tuberculose miliar pode manifestar-se com sintomas associados aos órgãos acometidos (em geral vários), ou na forma de pirexia de origem desconhecida. Nos casos crônicos, a caquexia pode ser proeminente, e podem existir poucos sinais clínicos específicos.

O tratamento da tuberculose é essencialmente igual, independentemente do local da doença. A terapia de combinação é essencial para a cura, e a observação direta da terapia também pode melhorar o desfecho. O tratamento habitual consiste numa associação de três ou quatro fármacos (incluindo rifampicina e isoniazida) durante 2 meses, seguidos de rifampicina e isoniazida por um período adicional de 4–7 meses, dependendo do local da infecção e do estado de imunossupressão do paciente. A hepatite constitui a principal complicação da terapia de combinação padrão. A isoniazida interfere no metabolismo da niacina, podendo resultar em neuropatia periférica, que pode ser evitada com a administração de piridoxina. Nos pacientes desnutridos, a isoniazida pode precipitar a pelagra.

Defeitos nutricionais e metabólicos da TB

A consunção vem sendo reconhecida há séculos como um dos principais sinais da tuberculose: a doença era denominada "tísica" pelos médicos gregos, o que significa "desgastar", e, nos séculos XVIII e XIX a tuberculose era popularmente denominada "consumo". Mesmo na era moderna, em que é possível estabelecer um diagnóstico imediato, os pacientes freqüentemente apresentam intensa caquexia na ocasião em que se inicia o tratamento. Isso é particularmente verdade nos países em desenvolvimento. Um estudo realizado em Malaui mostrou que pacientes não selecionados que procuraram tratamento para tuberculose apresentaram uma redução do peso corporal de aproximadamente 20% abaixo dos valores normais.

Nos últimos anos, a consunção associada à tuberculose tem sido complicada pelo fato de que muitos pacientes com tuberculose estão co-infectados pelo HIV. Como ambas as doenças estão associadas a uma debilitação, não é surpreendente que a coincidência das duas no mesmo paciente leve freqüentemente a uma desnutrição muito grave. Com efeito, em um estudo *post-mortem* de pacientes infectados pelo HIV que morreram com "doença do magro", foi constatada a presença de tuberculose não diagnosticada numa grande percentagem.

Importância das interações entre desnutrição e tuberculose

Sabe-se que a desnutrição é prejudicial para a resposta imunológica do hospedeiro à infecção micobacteriana, aumentando, portanto, a suscetibilidade à tuberculose. A tuberculose constitui uma complicação freqüente da desnutrição e uma importante causa de mortalidade entre crianças desnutridas dos países em desenvolvimento. A reativação da tuberculose no indivíduo idoso também pode ser, em parte, o resultado de desnutrição nessa população. Embora seja difícil estabelecer a sua atuação em virtude dos numerosos fatores envolvidos, a desnutrição provavelmente contribui para o maior risco de reativação da tuberculose observada em indivíduos infectados pelo HIV, alcoólatras e desabrigados. Sabe-se que a deficiência de vitamina D aumenta a suscetibilidade à tuberculose, e existem algumas evidências de que as deficiências de vitamina E e vitamina C também aumentam a suscetibilidade à tuberculose.

Além de aumentar a suscetibilidade à tuberculose, a desnutrição também altera as manifestações clínicas: os pacientes desnutridos apresentam um quadro atípico de tuberculose. A desnutrição também compromete a recuperação da tuberculose. Um estudo que examinou os indicadores de mortalidade em um grupo de pacientes com diagnóstico de tuberculose durante a sua hospitalização mostrou que a desnutrição era um indicador independente de morte.

Além disso, a cirurgia (ressecção do pulmão acometido) está sendo cada vez mais utilizada no tratamento dos casos difíceis de tuberculose resistente a múltiplos fármacos em centros de referência especializados. A desnutrição grave está associada a um desfecho sombrio e a um aumento das complicações após a cirurgia. Os pacientes com tuberculose resistente a múltiplos fármacos também estão freqüentemente entre os pacientes que apresentam desnutrição mais grave, visto que foram submetidos a um prolongado processo inflamatório e ciclos de fármacos tóxicos de longa duração.

Etiologia da desnutrição na tuberculose

A etiologia da desnutrição na tuberculose não foi totalmente estabelecida. Alguns estudos mostraram que a relação TMB-GER encontra-se ligeiramente aumentada na tuberculose, embora o gasto energético diário total provavelmente não esteja acentuadamente elevado, visto que o gasto energético com a atividade física encontra-se habitualmente reduzido nesses pacientes. Experiências não-científicas sugerem que a principal causa de debilitação na tuberculose consiste numa diminuição do aporte energético em conseqüência da anorexia associada à infecção. Todavia, nenhum estudo investigou formalmente esse aspecto da doença.

A causa da anorexia associada à tuberculose não foi estabelecida, embora vários mediadores potenciais possam ser sugeridos. Um dos mais prováveis é o TNF, visto que essa citocina reconhecidamente produz caquexia em modelos animais. Sabe-se que a tuberculose é acompanhada de produção aumentada do TNF. Os fármacos utilizados no tratamento da tuberculose estão freqüentemente associados a efeitos colaterais gastrintestinais, que podem afetar ainda mais a ingestão de alimentos.

Composição corporal na tuberculose

A natureza das alterações da composição corporal na tuberculose não foi bem estudada. Em um estudo, foi constatado um aumento relativo da água extracelular em pacientes com tuberculose. Um estudo transversal dos efeitos da tuberculose em pacientes com infecção subjacente pelo HIV demonstrou uma acentuada redução da água intracelular e aumento relativo da água extracelular em pacientes co-infectados com tuberculose, em comparação com aqueles sem tuberculose. A depleção da BCM foi grave nos pacientes com tuberculose. Outros marcadores do estado nutricional, como a albumina sérica, também estão freqüentemente reduzidos nessa doença.

Terapia nutricional para a consunção da tuberculose

Observam-se comumente uma melhora do apetite e, posteriormente, um ganho do peso corporal após o início da terapia antituberculosa. Embora os médicos utilizem freqüentemente o ganho ponderal para avaliar a resposta à quimioterapia tuberculostática, a relação entre o ganho ponderal e o desfecho clínico não está bem estabelecida, e, em um estudo, a resposta microbiológica não foi associada a um ganho de peso. Alguns estudos prospectivos examinaram a composição do ganho ponderal, que pode estar alterada em relação à composição normal (p. ex., maior ganho de gordura ou de água) pelo processo mórbido subjacente. Em um estudo que utilizou medidas antropométricas simples para investigar a resposta à terapia, foi constatada uma melhora do peso corporal, circunferência do braço e prega cutânea do tríceps após 2 meses de quimioterapia em 122 pacientes com tuberculose com escarro positivo em Malaui, sugerindo que ocorre pelo menos algum aumento da gordura; todavia, são necessários estudos prospectivos mais detalhados.

Em vista da freqüência da desnutrição grave e sua importância ao afetar adversamente a resposta imunológica à tuberculose, é provável que a melhora do estado nutricional desses pacientes possa conferir algum benefício ao hospedeiro e acelerar a recuperação. Embora possa ocorrer recuperação nutricional espontânea, é possível que o tratamento da infecção e da desnutrição simultaneamente seja mais bem-sucedido. Entretanto, existem poucos dados satisfatórios para corroborar o uso de intervenções nutricionais em pacientes com tuberculose. Os estudos conduzidos precedem os modernos conceitos de planejamento do estudo (i.e., estudo clínico controlado randomizado), técnicas modernas de medida da composição corporal e era moderna da quimioterapia da tuberculose. Em geral, os estudos forneceram evidências de

uma resposta normal à alimentação na tuberculose e evidências de benefício da terapia nutricional na tuberculose. Não se sabe ao certo se isso influencia o desfecho do tratamento. Em um estudo que comparou o tratamento num sanatório (onde a ingestão nutricional foi mais adequada) com o tratamento domiciliar, não se constatou nenhuma diferença no desfecho, embora possam ter existido outros fatores.

As necessidades de proteína não são conhecidas. As primeiras pesquisas sugeriram que o aumento da ingestão de proteína para níveis muito elevados pode ser benéfico. Entretanto, o aumento do aporte de nitrogênio pode impor demandas adicionais sobre a função respiratória dos pacientes com tuberculose, de modo que essa abordagem deve ser evitada em pacientes com lesão pulmonar extensa e comprometimento respiratório.

Assim, de modo geral, as evidências sustentam a tentativa de obter um aporte energético aumentado, com composição normal ou ligeiramente aumentada das proteínas. Isso pode ser obtido mais facilmente através de uma alteração dietética e uso de suplementos energéticos e protéicos. É importante tratar as náuseas e vômitos induzidos por fármacos com antieméticos, e a administração de antipiréticos para a febre também provavelmente ajuda o apetite. Nos pacientes gravemente desnutridos que são incapazes de consumir calorias e proteínas em quantidades suficientes com essas abordagens, pode-se justificar o uso da alimentação nasogástrica ou alimentação por GEP.

Suplementação de micronutrientes

A vitamina D tem sido utilizada no tratamento de pacientes com tuberculose cutânea antes do advento dos modernos fármacos contra a tuberculose. O óleo de fígado de bacalhau e a exposição à luz solar foram terapias populares para a tuberculose no século XIX. Deve-se considerar o uso de suplementação de vitamina D, particularmente nos indivíduos vegetarianos.

Tratamentos farmacológicos para a consunção observada na tuberculose

Foram conduzidos poucos estudos de tratamentos farmacológicos para acelerar o ganho ponderal. Um estudo de pequeno porte observou um benefício com o uso de esteróides anabólicos em pacientes com tuberculose, embora essa abordagem necessite de maior investigação antes que se possa recomendá-la. Vários estudos constataram um aumento do peso corporal com o uso da talidomida. Todavia, no momento atual, não existe nenhum fármaco aceito para intensificar o ganho ponderal na tuberculose, de modo que o tratamento é puramente nutricional.

20.4 Malária

Epidemiologia e importância

A malária é a mais importante infecção por protozoários nos seres humanos, com mais de um terço da população mundial exposto ao risco de infecção. A estimativa é de 300–500 milhões de casos clínicos por ano, com 1 a 3 milhões de mortes. A maior carga da doença é observada na África, e as crianças africanas respondem pela maioria dos casos de morte no mundo inteiro.

Os programas de controle da malária instituídos nas décadas de 1950 e 1960 tiveram inicialmente um efeito notável sobre a incidência da malária em muitas áreas, porém a falta de fundos e o declínio do entusiasmo levaram ao colapso da maioria dessas iniciativas. Embora algumas áreas permaneçam livres de malária, a incidência da doença em muitas partes do mundo reassumiu seus elevados níveis. Concorrendo para esse triste quadro, a resistência a fármacos continua alastrando-se numa velocidade alarmante. O diretor geral da Organização Mundial de Saúde identificou a malária como uma das maiores prioridades de ação e instituiu um programa de "redução da malária" abordando os problemas de controle da doença e disseminação da resistência a fármacos.

Quadro clínico e tratamento

O principal sintoma consiste em febre, que pode ser periódica, ocorrendo apenas a intervalos de alguns dias uma vez estabelecida a infecção. Outros sintomas inespecíficos incluem cefaléia, vômitos e diarréia. Embora a malária seja uma infecção leve e autolimitada na maioria dos casos, os pacientes infectados pelo *Plasmodium falciparum* podem desenvolver uma variedade de complicações que podem levar à morte. As complicações comuns incluem malária cerebral (que se manifesta na forma de diminuição da consciência, convulsões ou outros sinais neurológicos), edema pulmonar, hipoglicemia, anemia e insuficiência renal. As infecções secundárias são freqüentes (p. ex., pneumonia ou septicemia por microrganismos Gram-negativos).

As malárias não-*falciparum* são tratadas com cloroquina, durante um período de 2–3 dias, seguida de primaquina, durante um período de 2 semanas, para erradicar as formas hepáticas do parasita. Em geral, a cloroquina é bem tolerada. A malária por *falciparum* é habitualmente tratada com quinina, durante 7 dias. A quinina pode ser administrada por via oral, embora não seja bem tolerada. O sabor é amargo, e a quinina freqüentemente induz um complexo sintomático, conhecido como chinchonismo (náusea, disforia, zumbido e surdez para tons altos). Esses sintomas são rapidamente reversíveis com a interrupção da terapia. Em áreas do Sudeste da Ásia, onde a resistência a fármacos constitui um problema, utiliza-se uma combinação de atenusato e mefloquina. Esses fármacos são bem tolerados e efetivos.

Papel da desnutrição protéico-energética na malária

Os estudos preliminares sugeriram que a desnutrição protéico-energética ou a deficiência de proteína protegiam o hospedeiro contra a morbidade e mortalidade da malária. Estudos mais recentes, que empregaram métodos mais rigorosos, indicaram

o oposto. Estudos de coorte mostraram que a desnutrição está associada a uma taxa aumentada de infecção e aumento na freqüência de ataques clínicos de malária. Os estudos conduzidos em pacientes hospitalizados com malária em vários países africanos mostraram que os pacientes com desnutrição têm uma probabilidade 1,3–3,5 vezes maior de morrer ou de apresentar seqüelas neurológicas permanentes em comparação com pacientes normalmente nutridos. Entretanto, embora a desnutrição pareça efetivamente exacerbar a malária, o impacto é menor do que aquele observado com a desnutrição sobre a diarréia ou a pneumonia. Além disso, parece haver uma relação dependente da idade entre a desnutrição e a malária, passível de explicar algumas das inconsistências dos dados. A situação de inanição e fome pode representar um caso especial. Foi constatado que a realimentação de seres humanos em situações de fome pode reativar infecções de baixo grau de malária.

Micronutrientes e malária

Vários nutrientes podem desempenhar um papel na proteção contra a malária ou sua exacerbação. Entretanto, as relações são complexas, e a base imunológica não está bem esclarecida. As ações podem ser devidas a efeitos sobre o hospedeiro e/ou parasita.

Diversos estudos laterais mostraram a existência de uma relação inversa entre os níveis de vitamina A e a concentração de parasitas da malária no sangue. Um estudo definitivo sobre os efeitos da suplementação de vitamina A sobre a malária clínica foi conduzido em Papua, Nova Guiné. Foi constatado que a administração de suplementação de vitamina A reduziu a freqüência dos episódios de malária por *P. falciparum* em 30% entre crianças em idade pré-escolar.

Vários estudos transversais e de intervenção também indicam uma relação entre a deficiência de zinco e a malária. Um estudo clínico controlado com placebo mostrou que a suplementação de zinco reduziu a freqüência de atendimento em centros de saúde devido à malária por *falciparum* em 38% e diminuiu a freqüência de malária acompanhada de altos níveis de parasitemia em 69%.

Vários estudos de suplementação de ferro em áreas endêmicas de malária constataram que a suplementação com ferro aumenta o risco de desenvolvimento ou reativação da malária, enquanto outros não demonstraram nenhum efeito. Uma metanálise de todos os estudos clínicos controlados com placebo em seres humanos verificou que a suplementação de ferro levou a um aumento insignificante de 9% no risco de ataques de malária e em aumentos de certos índices de malária (p. ex., esplenomegalia). Todavia, a melhora observada na anemia após a suplementação de ferro foi considerável, sugerindo que os programas de suplementação de ferro de acordo com as orientações posológicas internacionais são apropriados para populações deficientes em ferro que residem em áreas endêmicas de malária.

Os efeitos do folato não estão bem definidos. A deficiência de riboflavina parece proteger contra a malária, embora a terapia com riboflavina em alta dose possa ser vantajosa em pacientes com malária clínica. A deficiência de tiamina pode predispor a uma malária mais grave. A deficiência de vitamina E tende a proteger o indivíduo contra a malária clínica. Os efeitos de outros antioxidantes não são conhecidos.

20.5 Infecções gastrintestinais

Definição e etiopatogenia

Inúmeros patógenos, incluindo bactérias, vírus e protozoários, podem infectar o intestino delgado e o cólon, causando principalmente doença diarréica, como gastroenterite aguda, intoxicação alimentar e diarréia do viajante – que não são necessariamente bem distinguíveis umas das outras – e afecções mais específicas, como febre tifóide, cólera e disenteria (Boxe 20.8).

Boxe 20.8 Microrganismos que causam infecções gastrintestinais

Bactérias
- *Vibrio cholerae*
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Aeromonas* spp.
- *E. coli* enterotoxigênica (ECET)
- *E. coli* enteroinvasiva (ECEI)
- *E. coli* enteropatogênica (ECEP)
- *E. coli* êntero-hemorrágica (ECEH)
- *E. coli* enteroagregativa (ECEAg)
- *E. coli* difusamente aderente (ECDA)
- *Shigella* spp.
- *Salmonella* spp.
- *Campylobacter* spp.
- *Yersinia* spp.
- *Staphylococcus* spp.
- *Clostridium perfringens*
- *Bacillus cereus*
- *Lysteria monocytogenes*
- *Clostridium difficile*

Vírus
- Rotavírus (principalmente do grupo A)
- Calicivírus (vírus Norwalk, vírus semelhante ao Norwalk)
- Adenovírus entérico
- Astrovírus

Protozoários
- *Giardia lamblia*
- *Entamoeba histolytica*
- *Cryptosporidium*
- *Isospora*
- *Cyclospora*
- *Microsporidium*
- *Balantidium coli*
- *Blastocystis hominis*

A diarréia bacteriana pode ser classificada em tipo toxigênico e tipo invasivo. Os microrganismos protótipos das diarréias toxigênicas são o *Vibrio cholerae* e a *E. coli* enterotoxigênica. Esses patógenos não invadem o epitélio intestinal, porém aderem aos enterócitos, produzindo aí enterotoxinas do tipo citotônico, que causam diarréia aquosa e desidratação. A diarréia invasiva é causada por patógenos como *Salmonella, Shigella* enteroinvasiva, *E. coli, Campylobacter* e *Yersinia*. Embora alguns desses microrganismos também possam produzir enterotoxinas, eles provocam uma intensa reação inflamatória na mucosa intestinal e principalmente colônica, resultando em diarréia mediada por prostaglandinas, freqüentemente com sangue e leucócitos nas fezes (fezes disentéricas). Em algumas intoxicações alimentares (p. ex., *Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*), a diarréia aguda é causada por toxinas bacterianas préformadas encontradas no alimento contaminado.

Os vírus responsáveis por infecções gastrintestinais podem ser divididos em quatro categorias: rotavírus, calicivírus (incluindo o vírus Norwalk), adenovírus entéricos e astrovírus. Todos eles produzem habitualmente diarréia aquosa, freqüentemente acompanhada de vômitos. As infecções por protozoários incluem a giardíase, a amebíase e infecções causadas por *Cryptosporidium*, *Isospora* e *Cyclospora*. As conseqüências clínicas dessas infecções incluem desde casos assintomáticos ou de diarréia leve até má absorção grave ou doença diarréica devastadora.

Epidemiologia: A magnitude do problema

A diarréia infecciosa aguda constitui a primeira ou segunda causa de morte na maioria dos países em desenvolvimento, sendo responsável, anualmente, por 3–4 milhões de mortes no mundo inteiro, sobretudo em crianças. Com efeito, 20–30% das mortes em lactentes e crianças são causadas por infecções entéricas. Até mesmo nos países industrializados, as infecções gastrintestinais representam um importante problema de saúde. Nos Estados Unidos, a maioria das crianças com menos de 5 anos de idade apresenta, em média, dois episódios de diarréia por ano.

A intoxicação alimentar, definida como uma doença causada por ingestão de alimentos contaminados, ocorre habitualmente na forma de surtos no mundo inteiro. As bactérias (ou suas toxinas) respondem por cerca de 80% dos surtos de intoxicação alimentar em que é possível identificar uma etiologia. Entretanto, é preciso ter em mente que apenas 40% desses surtos preenchem os critérios padrões microbiológicos para confirmação de sua etiologia.

Anualmente, mais de 250 milhões de pessoas viajam de um país para outro, entre os quais pelo menos 15 milhões viajam de países industrializados para países em desenvolvimento. Com freqüência, ocorre diarréia aguda nesses indivíduos (diarréia do viajante), com incidência de ataque que varia de 25 a 50%. Cerca de 30% dos pacientes com diarréia do viajante ficam doentes o suficiente para exigir repouso ao leito, enquanto outros 40% devem modificar suas atividades planejadas. A etiologia da diarréia do viajante depende do país, porém, de modo geral, a maioria dos casos deve-se a cepas de *E. coli* enterotoxigênica ou enteroaderente (ECET, ECEA), *Campylobacter* e *Shigella* spp. Outras bactérias, vírus e protozoários também foram identificados como agentes etiológicos. Todavia, em cerca de 40% dos casos, não é possível identificar um patógeno específico.

A diarréia constitui a manifestação gastrintestinal mais freqüente e quase sempre mais sintomática da AIDS, acometendo 50–90% desses pacientes. Em alguns casos, a diarréia é devida à denominada "enteropatia da AIDS idiopática", que se acredita se deva a uma associação de hipoplasia das vilosidades, alteração da produção de citocinas, disfunção ileal, enteropatia exsudativa, dismotilidade intestinal e proliferação bacteriana anormal. Entretanto, com mais freqüência, a diarréia está diretamente relacionada a diferentes patógenos intestinais, particularmente protozoários e vírus (Boxe 20.9). Em geral, a diarréia infecciosa é mais prevalente e mais grave em pacientes com AIDS do que em indivíduos imunocompetentes sadios. Os efeitos das infecções gastrintestinais associadas à AIDS freqüentemente agravam a síndrome de debilitação observada nesses pacientes.

Boxe 20.9 Patógenos que mais freqüentemente causam diarréia na AIDS

Protozoários
- *Cryptosporidium* *
- *Microsporidium* *
- *Isospora* *
- *Cyclospora*
- *Giardia lamblia*

Vírus
- Citomegalovírus*
- Herpes simples
- Rotavírus
- Calicivírus (vírus Norwalk)
- Adenovírus entérico
- O próprio HIV (?)

Bactérias
- *Salmonella* spp.
- *Shigella* spp.
- *Campylobacter* spp.*
- Complexo *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium tuberculosis*

Fungos
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides*
- *Candida albicans*
- *Cryptococcus neoformans*

* Mais freqüentes.

Terapia específica (antimicrobiana) das infecções gastrintestinais

Uma descrição abrangente e profunda do tratamento antimicrobiano específico de todas as infecções gastrintestinais está além do propósito deste capítulo. O Quadro 20.1 fornece um resumo desse tratamento, e o leitor deve pesquisar informações detalhadas dessa área em outras fontes. Todavia, como orientação geral, a terapia antimicrobiana é obrigatória na shigelose, febre tifóide e em alguns casos de salmonelose não-tifóide, cólera e *E. coli* enteroinvasiva. As cepas de *E.coli* não-toxigênicas só devem ser tratadas em lactentes. Aconselha-se também o tratamento antimicrobiano na giardíase e amebíase. Para a diarréia do viajante, recomenda-se um curso empírico de ciprofloxacina de curta duração. Outras diarréias bacterianas só devem ser tratadas com antibióticos na presença de bacteremia, bem como em pacientes imunodeficientes (p. ex., AIDS) ou gravemente doentes. Não se recomenda nenhum tratamento farmacológico para a diarréia por *E. coli* enterotoxigênica ou viral. Não existe nenhuma terapia antimicrobiana satisfatória para algumas infecções prevalentes por protozoários na AIDS (p. ex., *Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora* e *Microsporidium*).

Manejo nutricional e metabólico das infecções gastrintestinais

Apesar do uso da terapia antimicrobiana quando indicado, o manejo de pacientes com diarréia infecciosa aguda baseia-se

Quadro 20.1 Terapia antimicrobiana na diarréia infecciosa

	Fármaco de escolha	Fármacos alternativos
Recomendada para pacientes sintomáticos		
Shigella spp.	Ampicilina (VO ou IV) TMP-SMX (VO)[a]	Fluoroquinolonas Ácido nalidíxico
Clostridium difficile	Metronidazol (VO) Vancomicina (VO)	
Diarréia do viajante	Ciprofloxacina (VO)	Outras fluoroquinolonas TMP-SMX
ECEP, ECAg e ECDA em lactentes; ECEI	TMP-SMX (VO)	
Febre tifóide	Ciprofloxacina (VO)	Ceftriaxona Ampicilina Cloranfenicol TMP-SMX
Cólera	Tetraciclina (VO)	Doxiciclina Cipro/Norfloxacina Amoxicilina TMP-SMX
Salmonella	Ampicilina (VO) TMP-SMX (VO)*	
Amebíase	Metronidazol (VO), seguido de Iodoquinol (VO) ou paromomicina (VO)	Tetraciclina (VO) + Desidroemetina (IM)
Giardíase	Metronidazol (VO)	Quinacrina Furazolidinona Paromomicina
Não recomendada, exceto para pacientes imunodeficientes, sépticos ou em estado grave		
Campylobacter spp.	Eritromicina (VO)	Ciprofloxacina (VO)
Yersinia spp.	Fluoroquinolonas (VO) TMP-SMX (VO) Cloranfenicol (VO)	Aminoglicosídeos Tetraciclina
Aeromonas spp.	TMP-SMX (VO) Cefalosporinas (VO) Fluoroquinolonas (VO)	Tetraciclina Cloranfenicol
Vibrio (não-cólera)	Tetraciclina (VO)	
ECEP, ECEAg e ECDA em adultos; ECEH	TMP-SMX (VO)	
Não recomendada		
ECET		
Diarréia viral		

[a] TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol.
*Em cepas resistentes à ampicilina.

principalmente em terapia dietética e, sobretudo, reidratação de suporte. A reidratação apropriada e a reposição das perdas eletrolíticas podem salvar a vida do paciente, sobretudo em crianças e nos países em desenvolvimento, onde a desnutrição ou fome também são freqüentes.

Na diarréia crônica, a evacuação diária de fezes habitualmente não costuma ser superior a 1.500 g/dia, ao passo que, na diarréia aguda, podem ser eliminados 1 a 20 kg/dia, sendo os maiores volumes observados na cólera. As fezes normais contêm concentrações relativamente baixas de sódio (menos de 10 mmol/kg), porém concentrações elevadas de potássio (90 mmol/kg). À medida que aumentam as evacuações diárias, a concentração fecal de sódio aumenta, enquanto a do potássio diminui. Com 500 g de fezes/dia, são observadas concentrações equimolares (55 mmol/kg), enquanto os valores aproximam-se daqueles do plasma com uma eliminação de mais de 5 kg/dia (130 mmol/kg de sódio e 4 mmol/kg de potássio).

Soluções de reidratação oral

A maneira tradicional de fornecer líquidos e eletrólitos tem sido a via intravenosa; todavia, nos últimos anos, as soluções de reidratação oral (SRO) (Quadro 20.2) comprovaram ser igualmente efetivas e logisticamente mais práticas nos países em desenvolvimento. As SRO baseiam-se no princípio fisiológico confiável de que a glicose (ou outros compostos orgânicos, como aminoácidos) aumentam a absorção de sódio no intestino delgado, mesmo na presença de perdas secretoras causadas por toxinas bacterianas, e que, além disso, vias colônicas de absorção de água e eletrólitos permanecem em grande parte intactas na diarréia aguda.

Inicialmente utilizadas no tratamento da diarréia infecciosa aguda em crianças nos países em desenvolvimento, as SRO demonstraram ser úteis no manejo de vários tipos de doenças diarréicas tanto em crianças quanto em adultos, não apenas de origem infecciosa (p. ex., estágios iniciais da síndrome do intestino curto e enteropatia da AIDS idiopática).

Durante anos, a SRO mais amplamente utilizada foi a mistura OMS/UNICEF, que era fornecida em envelopes contendo glicose (20 g) e três sais – cloreto de sódio (3,5 g), cloreto de potássio (1,5 g) e citrato trissódico (2,9 g) ou bicarbonato de sódio (2,5 g) – a serem diluídos em 1 litro de água. Foi constatado que essa SRO salvava a vida de pacientes com diarréia leve e moderada, porém não era ideal para a cólera, visto que, apesar de melhorar a hidratação e reduzir a mortalidade, não encurtava a duração da diarréia.

Uma modificação inicial da solução padrão foi a adição de glicina e outros aminoácidos, que resultou em pouca melhora. Uma modificação subseqüente foi o uso de algum tipo de amido, habitualmente arroz, em lugar da glicose. Uma metanálise incluindo quase 1.400 pacientes adultos e pediátricos mostrou que a SRO à base de arroz reduzia a evacuação de fezes nas primeiras 24 h em 36% nos adultos e em 32% nas crianças com cólera, em comparação com a mistura da OMS/UNICEF. Todavia, na diarréia não-cólera, a redução foi de apenas 18%. Outros estudos não demonstraram nenhum benefício significativo. O uso de maltodextrinas e cereais também foi decepcionante.

A absorção de água é mais eficiente se o conteúdo intestinal for relativamente hiposmolar (200–250 mOsm/L), em lugar de isosmolar (330 mOsm/L). Foi sugerido que a SRO de baixa osmolaridade, em que as concentrações de glicose e de sódio são diminuídas, melhora as evacuações, diminui a duração da diarréia e a quantidade total de SRO e líquidos intravenosos necessários tanto na cólera quanto na diarréia não-cólera, sem induzir hiponatremia. Se isso for confirmado, a SRO de osmolaridade reduzida poderá substituir no futuro as soluções baseadas na OMS.

Dieta

O manejo dietético da diarréia infecciosa aguda tem sido influenciado mais por modismos e crenças do que por um conhecimento científico. A abordagem tradicional consiste em abstinência dietética absoluta. Entretanto, é melhor alimentar criteriosamente durante um episódio de diarréia do que restringir drasticamente a ingestão oral. Os alimentos semi-sólidos facilmente digeríveis são mais aceitáveis para o paciente com diarréia aguda. Nos estágios iniciais da doença, aconselha-se uma dieta à base de alimentos como arroz, cenoura e carne ou peixe cozidos.

Quadro 20.2 Composição de algumas soluções de reidratação oral

	Eletrólitos		Carboidratos	
	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	Glicose (g/L)	Xarope de arroz (g/L)
OMS/UNICEF	75	20	13,5	–
Pedialyte®	45	20	25	–
Rehydralyte®	75	20	25	–
Dioralyte®	60	20	16	–
Glucolyte®	35	20	36	–
Ricelyte®	50	25	–	30
Ceralyte®	70	20	–	40

As bebidas contendo cafeína ou metilxantina (café, chá, coca-cola) e o álcool devem ser evitados, por aumentarem a motilidade intestinal.

Em crianças, é importante reiniciar a alimentação oral tão logo sejam capazes de aceitar uma ingestão oral. Estudos recentes indicam que a maioria dos lactentes com diarréia aguda pode ser tratada com sucesso pela ingestão contínua de leite não-humano não diluído, não havendo necessidade de diluição rotineira do leite ou uso de produtos isentos de lactose.

20.6 Perspectivas futuras

A comunidade internacional reconheceu as conseqüências desastrosas da epidemia do HIV sobre a estrutura da sociedade em muitos dos países mais afetados. Em alguns países, a depleção da força de trabalho fisicamente apta é tão grave que está levando a uma redução da produção de alimentos de âmbito nacional, contribuindo para a fome. Esse quadro exacerba as conseqüências nutricionais da doença para os indivíduos acometidos, de modo que a desnutrição e a emaciação que complicam a infecção pelo HIV poderão se tornar problemas ainda mais importantes nos próximos anos. Várias iniciativas internacionais procuram ampliar o acesso ao tratamento anti-HIV nos países em desenvolvimento. O plano "3 por 5" da OMS tem como meta fornecer terapia anti-retroviral a 3 milhões de pessoas infectadas no ano de 2005. O Global Fund to Fight HIV, Tuberculosis, and Malaria planeja angariar bilhões de dólares de doações internacionais para programas de tratamento dessas três principais doenças.

Com o maior acesso a medicamentos contra o HIV, os efeitos colaterais metabólicos desses fármacos poderão se tornar um problema em nível populacional, sobretudo nas sociedades onde o tabagismo também prevalece. O HIV também é responsável pela elevação na incidência de tuberculose e malária em muitos países, e as interações prejudiciais entre essas três infecções tendem a aumentar com o decorrer do tempo. O aumento na taxa de resistência aos fármacos na tuberculose está resultando numa maior proporção de pacientes com doença debilitante crônica, exigindo tratamento mais prolongado, e esses pacientes também necessitam de mais atenção nos aspectos nutricionais. É necessário efetuar mais pesquisas para definir estratégias apropriadas de tratamento no manejo das conseqüências nutricionais e metabólicas dessas importantes infecções, embora o progresso nessa área provavelmente seja lento.

Referências e leituras sugeridas

Engelson ES, Kotler DP, Tan Y, Agin D, Wang J, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Fat distribution in HIV infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1162–1169.

Hamer DH, Gorbach SL. Infectious diarrhea and bacterial food poisoning. In: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th edn (M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds), pp. 1594–1632. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998.

Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Foskett M, McManus T, Griffin GE. Prospective analysis of patterns of weight change in stage iv human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 417–424.

Owen RL. Parasitic diseases. In: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th edn (M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds), pp. 1648–1679. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998:.

Polsky B, Kotler D, Steinhart C. HIV-associated wasting in the HAART era: guidelines for assessment, diagnosis and treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15: 411–423.

Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C *et al.* Recombinant human growth hormone in patients with HIV associated wasting. *Ann Intern Med* 1996; 125: 11.

Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr* 1999; 81: 181–189.

Shankar A.H. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 2000; 182(Suppl 1): S37–53.

Suttmann U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8: 239.

21

Suporte Nutricional de Pacientes com Câncer

Federico Bozzetti

Mensagens importantes

- O câncer é uma afecção que pode acometer quase todos os sistemas orgânicos do corpo. Seu prognóstico é extremamente variável, com sobrevida de quase 100% até uma taxa de mortalidade de quase 100%, dependendo da localização do câncer.
- Os pacientes com câncer podem manter, em sua maioria, um estado nutricional com dieta normal ou enriquecida, exigindo ou não suplementos nutricionais orais. Alguns pacientes necessitam de suporte nutricional em algum estágio da doença, na forma de nutrição enteral ou parenteral, a fim de suprir suas necessidades nutricionais.
- Muitos estudos examinaram os efeitos da nutrição enteral e parenteral sobre o desfecho do câncer em diferentes contextos, fornecendo resultados diferentes.
- As novas abordagens para otimizar o estado nutricional no câncer incluem o uso de estimulantes do apetite, modulação de nutrientes e suplementação com imunonutrientes.
- A incidência de perda de peso observada em indivíduos com câncer varia enormemente, de 30 a 90%. Existe uma relação entre a perda de peso e a baixa qualidade de vida, e foi constatada uma elevada taxa de morbidade e de mortalidade em pacientes desnutridos com câncer, tanto em pacientes clínicos quanto cirúrgicos.
- A caquexia do câncer é uma síndrome que surge durante a evolução terminal da doença em cerca de 70% dos pacientes, podendo ser evidente por ocasião das manifestações clínicas em 10–30% dos indivíduos.

21.1 Introdução

O câncer precisa ser encarado diferentemente da maioria dos outros desafios encontrados na nutrição clínica. Ao contrário das doenças que acometem o rim, o intestino, o fígado ou os pulmões, que foram discutidas detalhadamente nos capítulos que tratam desses sistemas orgânicos, o câncer pode exercer seus efeitos em praticamente todos os órgãos do corpo. Além disso, o câncer e seu manejo clínico precisam levar em consideração muitos outros fatores variáveis, como idade, taxas de sobrevida amplamente variáveis e diferentes opções terapêuticas. Em virtude de sua variabilidade, o câncer serve para ilustrar um importante princípio nos padrões de nutrição clínica.

Tendo em vista esse nível de variabilidade, é extremamente difícil conduzir estudos nos quais os desfechos não sejam confundidos por uma ampla variedade de fatores. Por esse motivo, este capítulo tem como propósito demonstrar as evidências que apóiam o uso de suporte nutricional nesse grupo heterogêneo de pacientes.

Este capítulo divide-se em duas seções principais. A primeira concentra-se na caquexia do câncer, delineando os fatores que se acredita estejam envolvidos no desenvolvimento dessa condição. A segunda seção trata do manejo nutricional no câncer, incluindo os efeitos do suporte nutricional sobre o estado nutricional e o desfecho clínico, bem como os diferentes tipos de suporte nutricional oferecidos a pacientes com câncer.

Seção I: Síndrome de emaciação no câncer

21.2 Definição e prevalência

O termo "caquexia" deriva das palavras gregas, *kakos*, que significa "mal" e *hexis*, que significa "estado". A caquexia é um estado debilitante de perda de peso involuntária que surge como complicação de uma doença maligna, contribuindo significativamente para a mortalidade. A caquexia do câncer é uma síndrome que ocorre durante a evolução terminal da doença em cerca de 70% dos pacientes com câncer e que pode ser evidente por ocasião das manifestações em 10–30% dos indivíduos. Caracteriza-se

© 2005 Federico Bozzetti. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

por anorexia, perda de peso, anemia, depleção e alterações nos compartimentos corporais, distúrbios no metabolismo hidroeletrolítico e comprometimento progressivo das funções vitais. A investigação específica da composição dos compartimentos corporais de pacientes com câncer mostrou um aumento da relação entre água corporal total e potássio corporal total, em comparação com indivíduos normais. Além disso, um estudo recente que determinou a água corporal total e o potássio corporal total com isótopos em pacientes caquéticos concluiu que é possível prever de modo acurado a água corporal total, enquanto os valores do potássio corporal total foram significativamente abaixo daqueles previstos. Por conseguinte, a água corporal total forneceu uma superestimativa significativa do tecido metabolicamente ativo de pacientes com câncer apresentando perda de peso.

Ao contrário dos pacientes com anorexia nervosa simples, cuja perda de peso é responsável por uma diminuição mais ou menos proporcional no tamanho de todos os órgãos, os pacientes com caquexia maligna exibem uma preservação preferencial do fígado, rim e baço, bem como comprometimento significativo de outros parênquimas. Alguns especialistas estão sugerindo que a emaciação dos pacientes com câncer deveria ser mais apropriadamente definida como "consunção", um termo que indica uma diminuição tanto da massa celular corporal quanto do peso, habitualmente associada a uma ingestão dietética deficiente, ao contrário da caquexia, que se refere a uma diminuição da massa celular corporal, mesmo na presença de peso estável ou aumento de peso.

A prevalência e a gravidade da emaciação (ou consunção) nem sempre está diretamente relacionada com a ingestão calórica, a variedade histológica ou o tipo de disseminação do tumor; tampouco está relacionada ao tamanho do tumor, visto que a emaciação pode ser observada até mesmo quando o tumor representa menos de 0,01% do peso corporal total. Várias investigações demonstraram que a caquexia representa um grave problema, pelo menos em termos de prevalência. Os pacientes com tumores malignos são os que apresentam maior prevalência de desnutrição entre a população de pacientes hospitalizados. Em alguns pacientes com câncer, a perda de peso pode constituir o sintoma inicial mais freqüente, ocorrendo em até 66% dos pacientes durante a evolução da doença.

Em até 45% dos pacientes adultos hospitalizados com câncer, pode ocorrer uma perda de peso de mais de 10% em relação a seu peso corporal antes da doença. A prevalência da desnutrição em diferentes populações de pacientes com câncer é apresentada no Quadro 21.1. Existe uma relação entre a perda de peso e o tipo de tumor. Os pacientes com subtipos favoráveis de linfoma não-Hodgkin, câncer de mama, leucemia não-linfocítica aguda e sarcomas apresentam a menor prevalência de perda de peso (31–41%), enquanto os pacientes com linfoma não-Hodgkin de prognóstico não-favorável, câncer de cólon, câncer de próstata e câncer de pulmão exibem uma prevalência de perda de peso de 48–61%. Por fim, os pacientes com câncer pancreático ou gástrico são os que apresentam maior prevalência de perda de peso (83–87%).

Quadro 21.1 Prevalência da desnutrição em diferentes tipos de câncer primário

Tipo de tumor ou localização	Prevalência da desnutrição (%)
Pulmão (espinocelular)	50
Mama	36
Sarcoma	39
Cólon	54
Próstata	56
Pulmão (de células pequenas)	60
Pulmão	61
Pâncreas	83
Gástrico	83
População geral de pacientes com câncer	60
Câncer testicular	25
Câncer colorretal	60
Linfoma difuso	55
Sarcoma	66
Câncer de cabeça e pescoço	72
Pulmão (de células pequenas)	cerca de 50
Neuroblastoma	56
Carcinoma brônquico	66
Mama	9
Reto	40
Esôfago	79
População geral de pacientes com câncer	63

Adaptado de Bozzetti (2001).

Nas crianças com câncer, a perda de peso é determinada pela relação entre peso e altura, comparada com um padrão ajustado para a idade (50º percentil para uma população normal para cada sexo). Observa-se uma deterioração do estado nutricional em cerca de 23–30% das crianças. Ao contrário dos adultos, o agravamento do estado nutricional em crianças não parece correlacionar-se com o tipo de tumor, o estado de desempenho ou o estágio da doença.

21.3 Fisiopatologia da caquexia do câncer

Nossa compreensão da etiopatogenia da emaciação no câncer é limitada e baseia-se mais no conhecimento das anormalidades nos padrões de comportamento nutricional e metabólico do que na identificação de mediadores específicos. Foram formuladas três teorias:

- Competição metabólica
- Desnutrição
- Alterações das vias metabólicas.

Teoria da competição metabólica

Segundo a teoria da competição metabólica, as células neoplásicas competem com os tecidos do hospedeiro pelos aminoácidos,

funcionando, assim, como uma espécie de "armadilha de nitrogênio". Isso pode ser verdadeiro para os tumores experimentais, em que o tecido neoplásico responde por uma percentagem muito alta do peso do esqueleto, enquanto tem pouca probabilidade de constituir um mecanismo importante nos tumores humanos, nos quais a experiência comum tem sido o oposto: existem casos de pacientes caquéticos com tumores de apenas alguns gramas e de pacientes com um estado de saúde bastante satisfatória que apresentam enormes massas abdominais. Por conseguinte, essa teoria não pode explicar a deterioração nutricional dos pacientes com câncer, exceto numa fração muito pequena deles.

Subnutrição

A segunda teoria sustenta o papel da subnutrição como principal causa subjacente ao desenvolvimento da emaciação do câncer. A razão para a ingestão reduzida de nutrientes é evidente nos pacientes com lesões do trato digestivo superior. Todavia, independentemente da localização do tumor, a anorexia constitui a causa mais comum de redução da ingestão e consiste habitualmente em perda do apetite e/ou sensação de saciedade precoce. Com freqüência, a anorexia precede o desenvolvimento de desnutrição e pode constituir um sintoma inicial de neoplasia maligna em 25% dos pacientes. Em mais de 50% dos pacientes com câncer recém-diagnosticados, são observadas anormalidades na ingestão de alimentos e nos padrões de alimentação. Os mecanismos envolvidos no início da anorexia não estão bem esclarecidos. Estudos mais antigos sustentaram o papel dos metabólitos intermediários (lactato, cetonas, peptídios de baixo peso molecular, oligonucleotídeos) associado a um estado de hipoinsulinemia relativa.

Os experimentos parabióticos, em que um tumor não-metastatizante é implantado em um animal cuja circulação é conectada cirurgicamente àquela de outro animal não portador de tumor, demonstram que a anorexia, as alterações metabólicas, perda de peso e a caquexia também ocorrem nos animais que não apresentam tumores, a despeito da ausência de evidências de tumor metastático à necropsia. Como os dois animais cirurgicamente conectados compartilham apenas 1,5% de sua circulação total, isso sugere a presença de um fator tumoral, como, por exemplo, uma citocina.

Foi sugerida a ocorrência de um aumento na atividade serotoninérgica no SNC como possível causa da anorexia. Essa atividade é secundária a um aumento da disponibilidade de triptofano para o cérebro, visto que foi observada uma estreita relação entre os níveis plasmáticos elevados de triptofano livre e a anorexia em pacientes com câncer que apresentam ingestão reduzida de alimentos. A captação de triptofano pelo cérebro é competitiva com a dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), e a administração de BCAA, ao aumentar os níveis plasmáticos desses competidores na barreira hematoencefálica, pode levar a uma diminuição na ocorrência de anorexia.

As citocinas podem desempenhar um papel essencial na inibição a longo prazo da alimentação ao simular o efeito hipotalâmico de excessiva sinalização de retroalimentação negativa pela leptina. Isso pode ser obtido pela estimulação persistente de neuropeptídios anorexigênicos, como os fatores de liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), bem como pela inibição da rede orexigênica do neuropeptídio Y, que consiste em peptídios opióides e galanina, além do hormônio de concentração da melanina recém-identificado, a orexina, e o peptídio relacionado ao agouti.

Com relação à leptina, o hormônio produzido pela gordura que suprime o apetite e aumenta o gasto energético para manter a estabilidade do peso corporal, os estudos iniciais verificaram a presença de níveis apropriadamente baixos em pacientes com câncer que apresentam perda de peso.

A redução da ingestão de alimentos também foi relacionada à presença de disgeusia — uma distorção ou ausência no sentido do paladar. A capacidade diminuída de percepção de sabores doces foi ligada à anorexia, enquanto a diminuição do limiar para o sabor amargo foi associada a uma aversão a carnes ricas em substratos amargos (aminoácidos, purinas, polipeptídios). A alteração na percepção do olfato também está relacionada a uma aversão a alimentos.

Em pacientes subnutridos, são observadas alterações secundárias no trato GI, como diminuição das secreções e atrofia da mucosa e da musculatura, que pode ser responsável pela sensação de plenitude e pelo esvaziamento tardio, digestão deficiente e absorção precária de nutrientes. O esvaziamento gástrico tardio e a gastroparesia também são comuns em pacientes com câncer avançado.

Alterações das vias metabólicas

A terceira teoria subjacente à patogenia da caquexia do câncer está relacionada a anormalidades metabólicas. Essas anormalidades dizem respeito ao equilíbrio energético global, macro e micronutrientes individuais e resposta de fase aguda.

Equilíbrio energético

Em geral, acredita-se que o gasto energético em repouso (GER) em pacientes com câncer é mais variável do que nos indivíduos normais, estando freqüentemente aumentado em 50–300 kcal por dia. A base metabólica desse aumento não está bem elucidada. Uma das possibilidades aponta para a massa e o metabolismo do tecido maligno. A massa dos tumores humanos raramente ultrapassa 4% do peso corporal, de modo que, se a taxa metabólica associada (por quilograma de tecido) desse tecido for considerada semelhante àquela do restante do corpo, não se deve esperar um grande aumento no GER. Entretanto, faltam informações sobre o gasto energético do tecido maligno humano *in vivo*. É possível que um tecido metabolicamente ativo possa

contribuir de modo desproporcional para o GER. Por analogia, quatro órgãos (cérebro, rim, coração e fígado), que respondem por cerca de 5% do peso corporal, são responsáveis por aproximadamente metade do GER no adulto sadio. Outra possibilidade refere-se ao custo energético dos processos metabólicos induzidos pelo tumor, como aumento da gliconeogênese e da reciclagem da glicose-lactato e síntese de proteínas, que exigem todos eles ATP. Esse aumento das necessidades está associado à produção aumentada de calor.

Outra explicação para a alteração do gasto energético baseia-se na observação de que os pacientes com câncer tendem a oxidar maior quantidade de ácidos graxos não-esterificados (AGNE), em comparação com indivíduos de controle, mesmo na presença de outros substratos energéticos. Isso implica indiretamente uma convergência dos intermediários de carboidratos para a lipogênese antes da oxidação, que representa um metabolismo oneroso em termos de consumo de ATP. Também se relatou que a renovação das proteínas pode responder por até 50% do GER, sendo o fígado habitualmente responsável por 20–25% do consumo global de oxigênio. As investigações efetuadas em seres humanos mostraram que, enquanto a síntese de proteína muscular encontra-se diminuída em pacientes com câncer, pode ocorrer aumento na síntese hepática de proteínas secretoras, reagentes de fase aguda, fibrinogênio, glicoproteínas e imunoglobulinas.

A atividade do sistema nervoso simpático também pode contribuir para o hipermetabolismo basal. É difícil explicar a acentuada variabilidade do GER por um único processo metabólico, e é provável a atuação de uma combinação de processos metabólicos, que varia com o tipo de câncer e o estágio da doença.

Apesar da ênfase das pesquisas no GER, o gasto energético total (GET) pode não estar aumentado, como mostraram estudos com marcadores em pacientes com câncer, bem como outras técnicas utilizadas em outras neoplasias malignas. A diminuição da atividade física, que é muito comum nas doenças malignas (e não-malignas) compensa ou até supera qualquer aumento do GER. Isso implica que a perda das reservas de energia, que pode finalmente levar à caquexia do câncer, é mais provavelmente causada por uma diminuição do aporte energético do que por um aumento do gasto energético.

Os dados sobre a prevalência e a gravidade do hipermetabolismo são apresentados nos Quadros 21.2 e 21.3.

Metabolismo dos carboidratos

O metabolismo dos carboidratos pode ser considerado como o metabolismo corporal total e muscular esquelético da glicose, o metabolismo hepático da glicose e o metabolismo da glicose do tumor. Nesse contexto, as principais alterações observadas no metabolismo dos carboidratos incluem uma diminuição da

Quadro 21.2 Estudos sobre o gasto energético em repouso em pacientes com câncer

Ano	Nº de pacientes	Tipo de tumor	% de pacientes com hipermetabolismo (GER ≥ 110% do GEP)
1869-1924	34	Leucemia	97
1914	33	Carcinoma gástrico	45
1924	71	Leucemia	86
1950	41	Leucemia/linfoma	100
	23	Carcinoma	91
1951	5	Leucemia/linfoma	5
1956	12	Tumores sólidos	67
1965	4	Tumores sólidos	75
1978	10	Diversos tumores	80
1980	65	Diversos tumores	58
1980	42	Tumores gastroentéricos	↑ no sexo masculino
1982	16	Diversos tumores	0
1982	200	Diversos tumores	63
1982	43	Tumores gastroentéricos	↑
1983	173	Tumores gastroentéricos	54
1983	73	Carcinoma colorretal	30
1983	5	Carcinoma do pulmão	100[a]
1984	31	Câncer de pulmão	100
1984	31	Carcinoma do pulmão	100
1986a	24	Carcinoma colorretal	0
1986b	98	Diversos tumores	0
1988	7	Sarcoma	100[a]
1988	83	Carcinoma de cólon e de pulmão	0[a]
1988	58	Carcinoma de cólon e de pulmão	0[a]
1992	–	Hepatocarcinoma	–

[a]Comparado a um grupo controle.
GER, gasto energético em repouso; GEP, gasto energético previsto.
Adaptado de Bozzetti (2001).

Quadro 21.3 Gasto energético em repouso e tipo de tumor

Localização/tipo	Nº de pacientes	% de pacientes com aumento do GER	Aumento mediano do GER (%)
Pulmão	5	100	–
	31	100	31
	22	0	–
	38	0	–
Leucemia	133	74	35
Linfoma	18	–	22
Sarcoma	9	–	14–18
Localizado	4	–	33–41
Metastático	7	100	35
Carcinoma gástrico	28	40	10
	7	–	20
Carcinoma colorretal	73	22	20
	24	0	–
	16	–	28
	38	0	–
	45	0	–
Carcinoma gastroentérico	42	–	↑ no sexo masculino
Local	24	–	4
Metastático	19	–	8

Adaptado de Bozzetti (2001).

tolerância à glicose oral, que ocorre em 37–60% dos pacientes com tumores. Ao utilizar o teste de tolerância à glicose intravenosa, foi constatado que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam uma redução da resposta à insulina de primeira fase, semelhantes àquela observada no diabetes tipo 2, bem como redução do processamento da glicose. Na análise de múltipla regressão, esse resultado parece estar diretamente correlacionado não apenas com a resposta aguda da insulina, mas também com a concentração de triiodotironina. O processamento reduzido da glicose indica que existe uma resistência à insulina, com redução da capacidade normal dos tecidos sensíveis à insulina (por exemplo, músculo, intestino) de captar a glicose.

As investigações efetuadas com o uso da técnica de fixação de hiperinsulinemia euglicêmica mostraram, de modo geral, que ocorre uma redução significativa da utilização da glicose quando a concentração da insulina encontra-se na faixa fisiológica, não sendo esse efeito superado com a administração de concentrações superfisiológicas de insulina. A insulina no soro em jejum está normal ou baixa. De modo global, esses estudos mostram que a glicose pode não ser utilizada em todo o corpo de pacientes com câncer, assim como os lipídios ou aminoácidos. Como a oxidação da glicose parece estar apenas discretamente reduzida, o principal defeito na utilização da glicose reside, provavelmente, no seu processamento não-oxidativo ou na síntese de glicogênio.

O metabolismo hepático da glicose também pode estar alterado na caquexia do câncer. Cerca de 75% dos estudos realizados relataram um aumento na taxa de produção hepática de glicose em pacientes com câncer. Foi relatado um aumento da gliconeogênese a partir de vários precursores (lactato, alanina, glicerol), assim como da produção total, renovação e reciclagem da glicose. Os pacientes com câncer também apresentam um aumento do fluxo de glicose, que pode consumir até 40% dos carboidratos ingeridos, podendo contribuir para a perda de peso. A liberação excessiva de ácido láctico por alguns tumores provoca um aumento da conversão do lactato em glicose pelo fígado. Esse processo — o ciclo de Cori — consome energia, visto que a conversão de 2 moles de lactato em glicose exige 6 moles de ATP, com recuperação de apenas 2 moles de ATP na reconversão da glicose em lactato, sendo responsável, segundo estimativas, por uma perda de energia de 300 kcal por dia.

Embora o ciclo de Cori normalmente responda por 20% da renovação da glicose, esse valor atinge 50% nos pacientes caquéticos com câncer, sendo responsável pelo processamento de 60% do lactato. Foram observadas taxas mais elevadas de produção de glicose em pacientes desnutridos com câncer do que em pacientes sem câncer com perda de peso comparável. Foi estimado que o aumento na reciclagem da glicose, equivalente a 40% da ingestão diária de glicose do paciente com câncer, promove uma perda potencial de 0,9 kg de gordura corporal por mês.

O próprio tumor pode contribuir para o metabolismo dos carboidratos. Há algumas evidências de que a necessidade desproporcional de glicose pelo tumor seja responsável pelo aumento observado na renovação e consumo de glicose. Experimentos de perfusão determinaram que a captação de glicose pelo tecido tumoral de pacientes com sarcomas de tecidos moles foi de cerca de 160 mg/min (230 g de glicose/dia), quando a captação permanece constante durante 24 h. A captação de glicose é proporcional ao tamanho do tumor e corresponde a cerca de 1,4 g/dia por g de tumor, um valor que explicaria o aumento do metabolismo da glicose (170 g/24 h) observado em pacientes portadores de sarcoma.

A maioria dos tumores sólidos, devido a alterações da isoenzimas ou em virtude de sua vascularização deficiente e, portanto, de sua natureza hipóxica, recorrem quase exclusivamente ao metabolismo anaeróbico da glicose como principal fonte de energia, sendo a maior parte convertida em lactato. Constatou-se que a captação de glicose e a liberação de lactato pelo carcinoma de cólon em seres humanos ultrapassam a taxa de troca nos tecidos periféricos em 30 e 43 vezes, respectivamente. Essa necessidade adicional de glicose pelo tumor é acompanhada de acentuada diminuição da utilização de glicose pelo tecido do hospedeiro, em particular o cérebro, assemelhando-se à situação observada na inanição.

Em resumo, constatou-se que os tumores afetam a taxa de utilização da glicose em diversos tecidos. Considerando-se que existem apenas 1.200 kcal armazenadas no corpo na forma de glicogênio hepático e muscular, deve-se esperar uma queda dos níveis de glicemia. Esse declínio não ocorre devido a um aumento paralelo na produção hepática de glicose. Essa produção de glicose

endógena não pode ser suprimida pela administração de glicose exógena, como ocorre em voluntários sadios. De fato, estudos de culturas de células hepáticas de indivíduos portadores de tumores demonstraram um aumento da síntese de glicose relacionada à dose a partir de concentrações fisiológicas de lactato e alanina (e aumento adicional na presença de um excesso de precursor), que provavelmente ocorre por um mecanismo de indução das enzimas gliconeogênicas.

Relatou-se o desenvolvimento de hipoglicemia em pacientes com carcinoma do estômago, ceco ou ductos biliares, pseudomixoma e paraganglioma, ocorrendo algumas vezes antes de qualquer suspeita de existência de um tumor. A princípio, a hipoglicemia foi considerada o resultado do elevado consumo de glicose pelo tumor; entretanto, recentemente, foi sugerido que surge em decorrência da capacidade de alguns tumores, além do insulinoma, de produzir insulina ou substâncias semelhantes à insulina. Como os níveis de insulina estão baixos nos casos de hipoglicemia associada a tumores, aventou-se a possibilidade de produção de um fator de crescimento-insulina pelo tumor como causa do aumento da captação de glicose periférica. O candidato mais provável na patogenia da hipoglicemia tumoral extrapancreática consiste na produção pelo tumor de um fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2) de elevada massa molecular (15–25 kDa). Por conseguinte, os pacientes com câncer apresentam aumento na produção e renovação da glicose, que pode ser intensificado pela produção de IGF-2. Essas alterações contribuem para o aumento do gasto energético pelo hospedeiro.

As principais anormalidades do metabolismo dos carboidratos estão resumidas no Boxe 21.1.

Boxe 21.1 Anormalidades metabólicas no paciente com câncer

Carboidratos
- Diminuição da tolerância à glicose
- Resistência à insulina nos tecidos sensíveis à insulina (músculos, intestino etc.)
- Defeito no processamento não-oxidativo da glicose ou na síntese de glicogênio
- Aumento da gliconeogênese a partir do lactato, alanina e glicerol
- Aumento na produção total, renovação e reciclagem da glicose

Lipídios
- Depleção das reservas de gordura e conteúdo lipídico no músculo
- Aumento da lipólise e oxidação da gordura
- Aumento da renovação dos ácidos graxos e glicerol

Proteínas
- Síntese de proteínas musculares inalterada ou diminuída
- Degradação das proteínas inalterada ou aumentada
- Aumento da síntese hepática de proteínas da fase aguda
- Alterações específicas no perfil dos aminoácidos plasmáticos

Metabolismo dos lipídios

Em condições normais de alimentação e jejum, a captação e a degradação da gordura do tecido adiposo são controladas por duas enzimas do tecido adiposo, a lipase sensível ao hormônio e a lipoproteína lipase. Durante a fase inicial da inanição, a diminuição dos níveis de insulina e o aumento do glucagon e da adrenalina resultam na ativação pelo AMP cíclico de uma proteína cinase que fosforila e ativa a lipase sensível ao hormônio. Essa enzima hidrolisa a gotícula de lipídio do adipócito nos AGNE, que são liberados na circulação. Por outro lado, a lipoproteína lipase hidrolisa o cerne das lipoproteínas circulantes ricas em triacilgliceróis em AGNE e monoacilglicerol. Esses AGNE constituem a principal fonte de substrato para a síntese de triacilglicerol (TAG) pelos adipócitos, visto que essas células sintetizam quantidades muito pequenas de ácidos graxos *de novo*. Parece haver uma ruptura desse mecanismo em pacientes portadores de câncer com anorexia e perda de peso. Nos pacientes com caquexia do câncer, observa-se uma depleção global das reservas de gordura e conteúdo lipídico em amostras de músculos. As taxas de depleção são iguais, conforme sugerido pelo aumento relativo nas frações (fosfolipídio e colesterol livre) dos ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) e aumento da relação ácido oléico-ácido esteárico nos eritrócitos e lipídios plasmáticos. A concentração sérica aumentada de AGNE, quando presente, poderia explicar a diminuição da resistência à insulina pós-receptor. Foram observadas concentrações plasmáticas mais elevadas de glicerol em jejum em pacientes portadores de câncer com perda de peso do que em pacientes com câncer e peso estável, fornecendo, assim, evidências de um aumento da lipólise.

As principais anormalidades do metabolismo dos lipídios estão resumidas no Boxe 21.1.

Alguns pacientes apresentam um estado bem definido de hiperlipidemia e, particularmente quando desnutridos, apresentam uma diminuição da lipoproteína lipase plasmática. Os níveis plasmáticos elevados de lipídios podem ser imunossupressores, afetando assim a sobrevida do indivíduo. Diversos estudos clínicos observaram um aumento da mobilização de ácidos graxos antes da ocorrência de perda de peso, sugerindo a produção de fatores de mobilização dos lipídios pelo tumor ou pelo tecido do hospedeiro. Isso pode contribuir para o crescimento do tumor. Observou-se que as pacientes com tumores ovarianos ou endometriais apresentam concentrações mais baixas de ácido linoléico no tecido adiposo subcutâneo do que mulheres sem câncer, sugerindo uma mobilização para o suprimento de lipídios ao tumor. Constatou-se que o ácido linoléico atua como estimulador do crescimento tumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Ocorre aumento do metabolismo dos lipídios corporais totais em pacientes com câncer que apresentam perda de peso. O aumento da lipólise pode dever-se a um aumento da lipase sensível a hormônio.

Os pacientes portadores de câncer com perda de peso apresentam uma renovação aumentada do glicerol e dos ácidos graxos em comparação com indivíduos normais ou pacientes com câncer

sem perda de peso. Verifica-se também um aumento da oxidação da gordura, que é proporcional ao estágio da doença e à gravidade da desnutrição, bem como um aumento na taxa de remoção dos lipídios infundidos do sangue, sugerindo que os tecidos do hospedeiro podem aumentar a utilização de ácidos graxos como fonte de energia, mesmo na presença de concentrações plasmáticas elevadas de glicose. É interessante observar que a administração de glicose é incapaz de inibir a mobilização e a oxidação das gorduras, como ocorre habitualmente em indivíduos normais.

Metabolismo das proteínas

As anormalidades do metabolismo das proteínas em pacientes com câncer, que estão relacionadas no Boxe 21.1, consistem em depleção de nitrogênio (massa corporal magra e proteína visceral) no hospedeiro, alteração da renovação das proteínas hepáticas e musculares, aumento da gliconeogênese a partir dos aminoácidos e padrões anormais dos aminoácidos plasmáticos. A investigação da cinética das proteínas tem fornecido resultados divergentes. A discrepância nos valores absolutos entre diferentes estudos pode refletir a heterogeneidade nos métodos de investigação, enquanto as diferenças observadas entre pacientes com câncer e indivíduos de controle podem estar relacionadas ao tipo de população de indivíduos com câncer e escolha dos indivíduos de controle. Foi constatado que a taxa de renovação excepcionalmente alta das proteínas observada em alguns pacientes com carcinoma hepatocelular representa a conseqüência de um aumento na degradação das proteínas endógenas e oxidação dos aminoácidos.

Alguns autores relataram a ocorrência de alterações específicas no perfil dos aminoácidos plasmáticos:

- Os pacientes com câncer apresentam baixas concentrações plasmáticas dos aminoácidos valina, arginina, leucina e aminoácido glicogênico e concentrações elevadas de triptofano.
- Os pacientes com câncer que apresentam perda de peso mantêm uma concentração normal de BCAA, ao contrário dos indivíduos desnutridos ou com inanição.

Observou-se que os tumores de cólon nos seres humanos, em comparação com o tecido colônico normal, apresentam uma necessidade específica de serina e de BCAA. Existe alguma discrepância nos resultados dos dados publicados no que se refere ao metabolismo das proteínas no músculo. O achado mais consistente é que existe uma diminuição da síntese de proteínas; todavia, também se relatou uma taxa normal ou aumentada. O equilíbrio negativo final é explicado por uma degradação normal concomitantemente com síntese diminuída, ou por um aumento da degradação.

As pesquisas recentes sustentam o conceito de que a emaciação muscular está associada a uma expressão gênica aumentada e atividade das vias proteolíticas de cálcio/calpaína e ubiquitina/proteassoma, além dos mecanismos proteolíticos clássicos devido as catepsinas B, H, D e L lisossomais. A liberação de microfilamentos do sarcômero regulada pelo cálcio/calpaína constitui um componente precoce e talvez limitador da velocidade na resposta catabólica do músculo. Os microfilamentos liberados sofrem ubiquinação na via N-terminal, regulada pela enzima de conjugação da ubiquitina $E2_{14K}$ e pela ubiquitina lipase $E_{3\alpha}$, e degradados pelo proteassoma 26S. Várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF), as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e os glicocorticóides estimulam a produção de mRNA da ubiquitina. Na perda muscular, as fibras pálidas são mais afetadas do que as fibras vermelhas, e as proteínas miofibrilares estão predominantemente envolvidas, conforme demonstrado por medidas da 3-metil-histidina.

Com relação ao metabolismo hepático das proteínas, os estudos realizados com leucina marcada mostraram que, enquanto 53% da síntese hepática de proteínas em indivíduos normais provêm do músculo, esse valor cai para apenas 8% nos pacientes desnutridos portadores de câncer. A síntese de proteínas hepáticas estruturais encontra-se normal, enquanto a das proteínas de fase aguda está aumentada. Existe uma correlação entre a hipoalbuminemia e a massa tumoral. Os estudos realizados com precursores marcados relataram uma diminuição da síntese de albumina, que é parcialmente corrigida pelo aumento da ingestão de proteínas e aumento da fração catabolisada. Entretanto, investigações recentes mostraram que a síntese dos reagentes de fase aguda negativos, como a albumina, é mantida apesar das concentrações circulantes reduzidas, enquanto a síntese de reagentes de fase aguda positivos (por exemplo, fibrinogênio) está significativamente aumentada. Verifica-se também um aumento do escape transcapilar, com diminuição da relação intravascular-extravascular.

Em raros casos, a hipoalbuminemia também pode decorrer de seu seqüestro em compartimentos patológicos ou de sua perda externa (síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteína, aminoacidúria nas leucemias agudas). Esses achados poderiam explicar a ocorrência freqüente de hipoalbuminemia, mesmo quando a degradação está normal e a síntese aumentada, conforme relatado em investigações recentes. A administração crônica de TNF a animais portadores de tumores resulta em diminuição da síntese corporal total de proteínas e perda efetiva de proteína do esqueleto, porém em aumento da síntese hepática de proteínas.

O próprio tumor pode interferir no metabolismo das proteínas. A teoria da competição metabólica sugere que o tumor atua como "armadilha de nitrogênio sem retorno", o que pode influenciar a economia do corpo quando a massa representa 20% do peso corporal do hospedeiro. Entretanto, constatou-se que tumores experimentais contendo menos de 6% do nitrogênio corporal total apresentam um metabolismo protéico igual a 35% de toda a síntese de proteínas. Nos seres humanos, foi demonstrado que, quando o tumor é localizado e passível de ressecção (isto é, câncer colorretal), não ocorre nenhum impacto considerável sobre a

cinética global das proteínas, e constatou-se que a medida da diferença nas concentrações arteriovenosas de aminoácidos em membros que apresentam tumores *versus* membros normais é menos da metade do débito de aminoácidos liberados na circulação pelo membro que apresenta tumor.

Alguns estudos demonstraram que a taxa de aparecimento dos aminoácidos está relacionada com a massa tumoral. A medida do metabolismo protéico no tecido tumoral estabeleceu que o tecido apresenta uma taxa de síntese protéica fracional muito elevada, de 50–90% por dia. Esse valor assemelha-se muito ao do fígado e contrasta com uma taxa de 1–3% para a musculatura esquelética. Em um estudo recente, descobriu-se que pacientes com câncer que apresentaram uma taxa elevada de aparecimento de aminoácidos plasmáticos sobreviveram, enquanto aqueles com taxa normal morreram. Embora essa questão seja controvertida, parece que uma resposta adequada das proteínas de fase aguda ao tumor pode refletir uma luta mais efetiva do hospedeiro contra o câncer.

Resposta de fase aguda

O desenvolvimento da caquexia do câncer pode induzir uma resposta de fase aguda ao processo maligno, que representa uma resposta de defesa básica e filogeneticamente primitiva do organismo contra a lesão. Essa resposta inclui redução dos níveis séricos de ferro e zinco, alterações na distribuição e no metabolismo dos aminoácidos e aumento na síntese de globulinas de fase aguda e gliconeogênese, balanço nitrogenado negativo e, algumas vezes, febre. Esse processo é conseqüente às citocinas secretadas pelos macrófagos no local tecidual do tumor, que inibem a síntese de albumina e estimulam a síntese de proteínas de fase aguda.

Incluem:

- A *proteína C reativa*, que promove a fagocitose, modula a resposta imune celular e inibe a migração dos leucócitos nos tecidos.
- A *alfa-1-antiquimiotripsina*, que minimiza a lesão tecidual devido à fagocitose e diminui a coagulação intravascular.
- A *alfa-1-macroglobulina*, que forma complexos com proteases e as remove da circulação, mantém a produção de anticorpos e promove a granulocitopoese e a síntese de outras proteínas de fase aguda.

Observa-se uma resposta das proteínas de fase aguda numa proporção significativa de pacientes portadores de tumores que freqüentemente estão associados a uma perda de peso (por exemplo, pâncreas, pulmão e esôfago), sendo essa resposta mais freqüente nos estágios avançados da doença. A presença dessa resposta em pacientes com câncer pancreático ou renal está associada a uma redução da sobrevida, talvez devido à degradação exagerada do músculo necessária para suprir os aminoácidos necessários para a síntese das proteínas de fase aguda.

Deficiências de vitaminas e minerais

Pode ocorrer deficiência de vitaminas em alguns pacientes subnutridos com câncer. As deficiências mais significativas incluem reduções nos níveis plasmáticos de folato, vitamina A e vitamina C. Foi observado que entre 19% e 52% dos pacientes hospitalizados apresentam níveis séricos reduzidos de folato, enquanto 18–35% dos pacientes que morrem de câncer e infecções subseqüentes apresentam grave deficiência hepática de vitamina A à necropsia.

Podem ocorrer deficiências de minerais em alguns pacientes com câncer como parte da resposta inflamatória mediada por citocinas (além de constituir uma conseqüência de causas comuns, como ingestão oral deficiente, aumento das necessidades dietéticas e perdas urinárias e fecais excessivas). As concentrações de zinco no sangue podem cair como resposta precoce às citocinas, que podem estar elevadas nos pacientes com câncer. Em pacientes portadores de câncer hospitalizados, não é rara a presença de baixos níveis séricos de zinco (< 70 μg/dl), que habitualmente se normalizam após a administração de 50 mg de zinco/dia durante três semanas. Os níveis séricos de cobre estão normais ou elevados nos pacientes com câncer, com padrão semelhante ao do nível sérico de zinco. Em geral, os níveis séricos de ferro caem em conseqüência da resposta mediada por citocinas.

Ambiente hormonal

Muitos pacientes desenvolvem síndrome de resistência à insulina em decorrência do câncer e exibem uma elevação pequena, porém significativa, nas concentrações séricas de insulina. Em conseqüência, conforme observado no diabetes, apresentam uma redução da utilização de glicose, perda da resposta de primeira fase da insulina e, algumas vezes, aumento na produção hepática de glicose em jejum. Conforme assinalado anteriormente, os pacientes com câncer que perdem peso freqüentemente apresentam um aumento na oxidação dos ácidos graxos e na taxa de aparecimento dos ácidos graxos no plasma. A taxa de hidrólise dos TAG é muito maior que a da oxidação da gordura, de modo que os ácidos graxos ligados à albumina são parcialmente utilizados para a energia, enquanto muitos são usados para reesterificação ou ciclagem de substratos de volta aos TAG.

Diversos estudos não conseguiram demonstrar qualquer elevação na contra-regulação de hormônios, à exceção de um ligeiro aumento na excreção urinária de cortisol livre. As catecolaminas e o glucagon estão habitualmente normais; todavia, foi constatado um aumento do hormônio do crescimento (GH) na análise de 24 h e na coleta de amostras randômicas em pacientes desnutridos portadores de câncer. Os níveis de GH aumentam ainda mais com a infusão de arginina e insulina. Foi relatada a ocorrência de hipogonadismo em homens com câncer, e as concentrações de triiodotironina livre e triiodotironina podem estar baixas.

Como resposta normal para preservar a energia no indivíduo acometido, a capacidade do organismo de converter a forma armazenada de um hormônio tireóideo (tiroxina ou T_4) na forma ativa (triiodotironina ou T_3) torna-se comprometida, e a T_4 é convertida numa forma inativa, conhecida como T_3 reversa (rT_3). Esse processo pode ser observado nos cânceres agressivos, quando a resposta do paciente assemelha-se a uma resposta à lesão. Não há nenhuma evidência de elevação dos níveis dos hormônios tireóideos durante a realimentação.

Mediadores da caquexia do câncer

Citocinas

As investigações extensas não conseguiram identificar qualquer alteração das vias hormonais clássicas como causa da caquexia do câncer. As alterações mais comuns observadas no perfil hormonal incluem aumento da secreção de cortisol e excreção urinária de epinefrina e norepinefrina, níveis elevados de glucagon e diminuição da relação insulina/glucagon e alterações dos hormônios tireóideos. Com freqüência, essas alterações podem ser atribuídas à anorexia associada e não podem ser consideradas como causa das alterações no gasto de energia e na composição corporal.

Estudos recentes investigaram o papel das citocinas, que são produzidas pelos imunócitos como resposta imune endógena ao tumor. As citocinas constituem sinais polipeptídicos que são produzidos pelas células do hospedeiro em resposta a um tumor em crescimento. Regulam muitos dos distúrbios nutricionais e metabólicos que ocorrem no hospedeiro com câncer, promovendo:

- diminuição do apetite,
- estimulação do metabolismo basal,
- estimulação da captação de glicose,
- estimulação da mobilização das reservas de gordura e proteína,
- redução na atividade da lipoproteína lipase dos adipócitos,
- aumento da liberação dos aminoácidos do músculo, e
- estimulação da atividade de transporte dos aminoácidos hepáticos.

Foram observadas concentrações elevadas de citocinas teciduais e circulantes em pacientes com câncer, e foi constatado um aumento da expressão hepática dos genes das citocinas em animais portadores de tumores.

Essas citocinas incluem o TNF, as interleucinas 1, 2, 4 e 6 e os interferons alfa, beta e gama. Os efeitos clínicos da administração de algumas citocinas de animais experimentais estão relacionados no Quadro 21.4 e são discutidos na seção seguinte.

Estudos realizados tanto em animais quanto em seres humanos mostraram que a administração de TNFα provoca uma queda inicial do peso corporal seguida de diminuição da resposta com administração repetida. A administração aguda de TNFα produz efeitos semelhantes aos observados na caquexia do câncer, incluindo aumento do metabolismo (em 30%), TAG plasmáticos, renovação do glicerol (em mais de 80%) e renovação dos AGNE (em mais de 60%), bem como na temperatura, freqüência cardíaca e níveis de epinefrina e ACTH. Foram observados efeitos semelhantes sobre o metabolismo das proteínas, com aumento da renovação das proteínas corporais totais e efluxo dos aminoácidos totais e resposta das proteínas de fase aguda. É interessante assinalar que, nos estudos conduzidos em seres humanos, o TNF, quando administrado intermitentemente a pacientes com câncer, não produziu perda de peso, talvez pelo fato de não ter sido possível elevar consistentemente os níveis de TNF. Nesses estudos, as respostas foram atenuadas pelo ibuprofeno, apesar da ausência de alterações nos níveis plasmáticos de TNFα. Todavia, com administração crônica, as alterações desapareceram, apesar da administração contínua de TNFα.

Além disso, na investigação clínica de fase I do TNFα, a caquexia não constituiu um efeito colateral importante; por outro lado, foi relatada uma retenção hídrica através da lesão do endotélio vascular e aumento da permeabilidade capilar. Apenas

Quadro 21.4 Efeitos mediados pelas citocinas sobre o metabolismo das proteínas, carboidratos e lipídios

Citocina	Proteína	Carboidrato	Lipídio
TNF	Aumento da proteólise no músculo Aumento da oxidação das proteínas Aumento da síntese hepática das proteínas	Aumento da glicogenólise Diminuição da síntese de glicogênio Aumento da gliconeogênese Aumento da depuração da glicose Aumento da produção de lactato	Diminuição da lipogênese
IL-1	Aumento da síntese hepática das proteínas	Aumento da gliconeogênese Aumento da depuração da glicose	Aumento da lipólise Diminuição da síntese de LPL Aumento da síntese de ácidos graxos
IL-6	Aumento da síntese hepática das proteínas		Aumento da lipólise Aumento da síntese de ácidos graxos
IFN-gama			Diminuição da lipogênese Aumento da lipólise Diminuição da atividade da LPL

LPL, lipoproteína lipase.

a hipertriacilglicerolemia persistiu, apesar do desenvolvimento de taquifilaxia; todavia, isso não parece relacionar-se com a caquexia, visto que, por exemplo, pacientes com AIDS apresentando hipertriacilglicerolemia mantêm o seu peso corporal por longos períodos de tempo.

Os estudos experimentais sugerem que o aumento dos níveis séricos de TAG em conseqüência da administração de TNFα deve-se principalmente à síntese e secreção hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), mais do que do tecido adiposo. A depleção da musculatura esquelética deve-se à indução de estresse oxidativo e da óxido nítrico sintetase, com conseqüente diminuição da expressão da miosina creatinina fosfocinase e atividade de ligação. É possível que os inibidores do TNFα de ocorrência natural na circulação possam encobrir a produção de TNFα pelos monócitos do hospedeiro. Com efeito, constatou-se que esses inibidores circulam livremente em voluntários sadios, estando aumentados em mulheres com câncer ovariano. A incapacidade de detectar o TNFα em pacientes com caquexia sugeriu que esse fator atua mais como mediador parácrino/autócrino do que como mensageiro circulante na caquexia.

Foi constatada uma produção elevada de TNF por células mononucleares isoladas do sangue periférico de pacientes portadores de câncer pancreático com perda de peso e resposta das proteínas de fase aguda, sugerindo que a produção local, mais do que a produção sistêmica, pode ser mais relevante nesse contexto.

Alguns pesquisadores não encontraram níveis elevados de TNFα em pacientes com câncer; todavia, observou-se um aumento de duas vezes nos níveis relativos de mRNA para a lipase sensível ao hormônio no tecido adiposo de pacientes com câncer, em comparação com indivíduos de controle. Esses achados sugerem que o TNFα pode não contribuir para o desenvolvimento da caquexia em pacientes com câncer, porém indicam uma estimulação da lipólise no tecido adiposo. Os anticorpos anti-TNFα tiveram efeitos mínimos em animais portadores de tumores, embora em um carcinoma de células escamosas humano da maxila, que cresceu como xenoenxerto em camundongos atímicos, os anticorpos anti-TNFα tenham revertido parcialmente a perda de peso corporal, sem contudo normalizar por completo o peso.

Relatou-se que a pentoxifilina diminui os níveis de mRNA do TNF em pacientes com câncer. Todavia, não foi possível demonstrar qualquer benefício em um estudo clínico recente em pacientes caquéticos com tumores pulmonares ou gastrintestinais.

Observou-se que a interleucina-1 exerce muitos efeitos semelhantes aos do TNFα, incluindo supressão da lipoproteína lipase e aumento da lipólise intracelular. Raramente, são observados níveis plasmáticos elevados de IL-1 em pacientes com câncer; todavia, anticorpos contra um receptor de IL-1 diminuem os sintomas caquéticos em camundongos portadores de tumores em grau semelhante aos anticorpos anti-TNFα.

Ao contrário do TNFα e da IL-1, são observados níveis séricos elevados de IL-6 em pacientes com câncer. A IL-6 é a principal citocina envolvida na indução das proteínas de fase aguda e síntese de fibrinogênio, e foram relatados níveis elevados em 39% dos pacientes com câncer de pulmão ou câncer de cólon e resposta ativa das proteínas de fase aguda. Entretanto, como todos os pacientes tinham perdido peso, é difícil determinar se a IL-6 estava elevada apenas nos pacientes com caquexia. A administração de anticorpos contra a IL-6 a pacientes com linfoma relacionado com a AIDS produziu ganho ponderal nos indivíduos com perda de peso e estabilizou os níveis da proteína de fase aguda, a proteína C reativa. O aumento dos níveis circulantes de IL-6 está estreitamente relacionado à carga tumoral, e acredita-se que provenha das células tumorais, bem como de vários tecidos do hospedeiro portador de câncer (por exemplo, fígado, rim, intestino delgado etc.), sendo induzido pela produção de IL-1 dos macrófagos que infiltram o tumor. Nesse caso também, a produção local de IL-6 por células mononucleares do sangue periférico é importante, e parece estar elevada em pacientes com câncer pancreático e resposta das proteínas de fase aguda.

Sabe-se que o interferon gama (IFNγ) possui efeitos sobre o metabolismo da gordura que se assemelham aos do TNFα, incluindo inibição da lipoproteína lipase e síntese diminuída de proteínas, e os anticorpos policlonais anti-IFNγ diminuem parcialmente a anorexia e a perda de peso induzidas pelo câncer. Foi constatado um aumento dos níveis séricos de IFNγ em 53% dos pacientes com mieloma múltiplo. Entretanto, não se constatou nenhuma associação entre o nível de IFNγ e os parâmetros clínicos da doença. Esses achados sugerem que o IFNγ isoladamente pode não ser responsável pela indução da emaciação. A longo prazo, um ciclo vicioso é ativado, resultando em anorexia e anormalidades disseminadas no metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios (Fig. 21.1).

A resposta aguda ao TNFα em voluntários sadios parece consistir em elevação da proteína C reativa, diminuição dos níveis séricos de zinco e aumento de duas vezes no efluxo de aminoácidos do antebraço primariamente atribuível a aumentos dos aminoácidos glicogênicos, alanina e glutamina. Essa liberação acelerada de nitrogênio pode ser conseqüente aos efeitos da inanição. Esses resultados foram reproduzidos em animais e com a IL-1. Entretanto, não se sabe ao certo quais os mediadores distais que atuam como fatores essenciais na cascata das citocinas. Foi sugerido que os mecanismos subjacentes à caquexia do hospedeiro são decorrentes de citocinas elaboradas por imunócitos ativados em resposta ao tumor, exercendo efeitos secundários que exibem uma reação de fase aguda, redirecionando os nutrientes da periferia para o fígado.

Os estudos que avaliaram os efeitos da administração de citocinas sobre a concentração circulante de glicose indicam que os níveis plasmáticos de glicose aumentam ou diminuem dependendo da dose de citocina administrada, do momento de sua

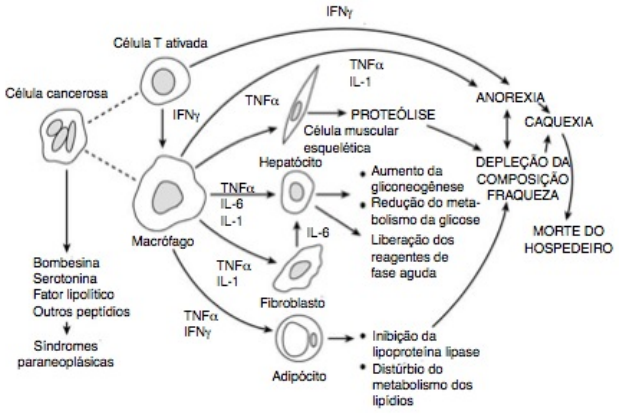


Fig. 21.1 Mecanismo sugerido para a caquexia do câncer.

determinação e da citocina específica utilizada. Existem dados experimentais indicando que a administração de TNFα pode induzir um acentuado aumento na utilização corporal total de glicose, apesar de a captação de glicose não aumentar igualmente em todos os órgãos ou tecidos. É provável que a perda das reservas de gordura em pacientes com câncer se deva, em parte, à capacidade do TNFα e da IL-1 de mobilizar as reservas de gordura. No contexto experimental, o TNFα tem a capacidade de reduzir a atividade da lipoproteína lipase dos adipócitos e da lipoproteína lipase liberável pela heparina e de aumentar os níveis séricos de TAG, que também dependem de uma estimulação da secreção hepática de lipídios. A IL-6 também tem a capacidade de reduzir a atividade da lipoproteína lipase do tecido adiposo e da lipoproteína lipase liberável pela heparina.

Fatores catabólicos

Além das citocinas, alguns estudos descreveram fatores humanos circulantes que atuam diretamente sobre o músculo esquelético e o tecido adiposo, de maneira semelhante a hormônios. Os mais importantes são os fatores de mobilização dos lipídios (LMF, *lipid-mobilizing factors*) e, em menor grau, os fatores de mobilização das proteínas (PMF, *protein-mobilizing factors*). Os LMF incluem o toxo-hormônio-L isolado do líquido ascítico de pacientes com hepatoma e aquele isolado de meios de cultura da linhagem celular do melanoma A375 humana. Os LMF atuam diretamente sobre o tecido adiposo, com liberação de ácidos graxos livres e glicerol semelhante à dos hormônios lipolíticos. O mecanismo envolvido pode consistir na estimulação contínua do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) pelos LMF, resultando na ativação da proteína cinase que fosforila uma forma inativa da TAG lipase, também conhecida como lipase sensível a hormônio.

Em resumo, existem fortes evidências de que os LMF produzidos por tumores estão relacionados ao processo da caquexia: o LMF está ausente ou apenas presente em quantidades reduzidas em tumores que não induzem caquexia e também está ausente no soro normal, mesmo em condições de inanição. Foi constatado que os níveis séricos de LMF de pacientes com câncer são proporcionais à extensão da perda de peso, estando reduzidos nos pacientes que respondem à quimioterapia. De acordo com algumas investigações *in vitro* preliminares, mostrando a inibição dos LMF tumorais pelo AGPI, ácido eicosapentaenóico (AEP), pacientes portadores de câncer pancreático com caquexia foram tratados com cápsulas de óleo de peixe contendo AEP a 18% e ácido docosahexaenóico (ADH) a 12%. Essa suplementação reverteu a perda de peso de 2,9 kg/mês e levou a um ganho ponderal de 0,3 kg/mês, que esteve associado a uma redução temporária das proteínas de fase aguda e estabilização do GER.

Existem algumas evidências de que os PMF têm participação na caquexia do câncer humano. Alguns pesquisadores detectaram a presença de u- e m-calpaínas, um grupo de proteases citosólicas cálcio-dependentes, capazes de induzir a proteólise quando incubadas com diafragma de rato, no soro de pacientes com caquexia e, recentemente, conseguiram isolar o proteoglicano de 24 kDa da urina de pacientes caquéticos, independentemente do tipo de tumor. Esse fator foi capaz de acelerar a degradação do músculo esquelético *in vitro* e em *in vivo* e de produzir perda de peso *in vivo* através de um processo que não envolveu a anorexia.

Desnutrição iatrogênica

Hipofagia

A anorexia e a hipofagia podem envolver um componente psicológico relacionado à comunicação do diagnóstico ou a decisões terapêuticas, como necessidade de hospitalização ou terapias

Quadro 21.5 Conseqüências nutricionais da ressecção radical de órgãos do trato digestivo

	Conseqüências nutricionais
Língua ou faringe	Necessidade de alimentação enteral (devido à disfagia)
Parte torácica do esôfago	Estase gástrica (devido à vagotomia) Má absorção de gorduras (devido à vagotomia)
Estômago	Síndrome do esvaziamento rápido, anemia, má absorção de gorduras, ferro, cálcio e vitaminas
Duodeno	Deficiência biliar-pancreática
Jejuno (até 120 cm)	Redução da absorção de glicose, gorduras, proteína, ácido fólico, vitamina B_{12} etc.
Íleo (60 cm) ou válvula ileocecal	Má absorção de vitamina B_{12}, sais biliares e gorduras
Intestino delgado (75%)	Má absorção de gorduras, glicose, proteína, ácido fólico, vitamina B_{12}, etc., diarréia
Jejuno e íleo	Má absorção completa
Cólon (ressecção subtotal ou total)	Perda de água e eletrólitos
Pâncreas	Má absorção e diabetes
Fígado	Hipoalbuminemia transitória

incapacitantes. Nos pacientes pediátricos, em particular, os mecanismos de condicionamento podem levar à anorexia ou aversão a alimentos. As alterações nutricionais em decorrência de lesões iatrogênicas do trato GI também são importantes. O Quadro 21.5 fornece uma lista das alterações nutricionais associadas à ressecção radical de órgãos do trato digestivo. A desnutrição só raramente está relacionada a redução da ingestão de calorias e proteínas como resultado de certos procedimentos (interferência na mastigação e deglutição devido a glossectomia, disfagia, gastrectomia total). Na verdade, é habitualmente causada por desnutrição.

As complicações nutricionais associadas à radioterapia são freqüentes (Quadro 21.6). Demonstrou-se que cerca de 90% dos pacientes submetidos a tratamento intensivo na região da cabeça e pescoço, abdome ou pelve perdem peso, a não ser que se forneça um suporte nutricional. Mais de 10% dos pacientes perdem mais de 10% de seu peso habitual quando a radioterapia é mantida por um período de 6–8 semanas. A fisiopatologia da desnutrição em decorrência de radioterapia é dupla: hipofagia direta em pacientes submetidos à radioterapia das regiões da cabeça e pescoço e do tórax e hipofagia associada a má absorção em pacientes recebendo radioterapia no abdome.

Quadro 21.6 Complicações nutricionais associadas à radioterapia

Região irradiada	Efeitos precoces	Efeitos tardios
Cabeça e pescoço	Odinofagia Xerostomia (boca seca) Mucosite Anorexia Disosmia Hipogeusia (redução do paladar)	Ulceração Xerostomia Cáries dentárias Osteorradionecrose Trismo Hipogeusia
Tórax	Disfagia	Fibrose Estenose Fístula
Abdome e pelve	Anorexia Náusea Vômitos Diarréia Enterite aguda Colite aguda	Ulceração Má absorção Diarréia Enterite crônica Colite crônica

A dose mínima tolerada em outras regiões (isto é, a dose capaz de provocar complicações graves em cinco anos após o término da radioterapia, utilizando a modalidade terapêutica padrão de alta energia fracionada em 10 Gy por semana, com cinco sessões semanais) varia de 35 a 50 Gy, dependendo dos órgãos e do tecido da região (Quadro 21.7). A irradiação da cabeça e pescoço interfere na nutrição, por provocar uma rápida queda exponencial do sentido do paladar. Depois de 3–4 semanas, os pacientes começam a sofrer de uma sensação alterada do paladar, devido à lesão das microvilosidades das células gustativas ou de sua superfície. Essa afecção normaliza-se em 2–4 meses após o término do tratamento.

Outra alteração causada pela irradiação da cabeça e pescoço é uma redução da salivação, que aparece nos primeiros 3–4 dias de terapia, causando náusea e disfagia e facilitando a ocorrência de cáries. Durante a segunda ou terceira semana, pode-se verificar o desenvolvimento de eritema, mucosite e ulceração orofaríngea, com odinofagia.

A radioterapia do tórax pode resultar em disfagia quando o campo de irradiação inclui o esôfago; ocorre com doses fracionadas de aproximadamente 30 Gy durante três semanas e pode persistir por várias semanas após o término do tratamento. A radioterapia do abdome e da pelve pode causar dois tipos diferentes de distúrbios nutricionais: distúrbios relacionados a uma redução da ingestão de alimento devido a anorexia, náusea e vômitos, e distúrbios em conseqüência de enteropatia crônica por raios X.

Os efeitos colaterais negativos da quimioterapia manifestam-se de várias formas (Quadro 21.8): anorexia, devido a alterações no sentido do paladar, com percepção de gosto metálico, disfagia devido à ulceração da mucosa dos lábios, língua, cavidade orofa-

Quadro 21.7 Tolerância de partes do trato GI à radiação

Órgão	DT 5/5 (rads)	DT 50/5 (rads)
Estômago	4.500	5.000
Intestino delgado	4.500	6.000
Cólon	4.500	6.500
Reto	5.500	8.000

DT 5/5 = dose total de radiação que produz um aumento de 5% nas complicações significativas em cinco anos.
DT 50/5 = dose total de radiação que produzirá uma incidência de 50% de complicações significativas em cinco anos.

Quadro 21.8 Efeitos colaterais negativos da quimioterapia

Fármaco	Gravidade e duração
Agentes quimioterápicos comumente associados a náusea e vômitos intensos	
Mostarda nitrogenada (cloridrato de mustina; cloridrato de mecloretamina USP)	Ocorre em praticamente todos os pacientes Pode ser grave, mas costuma desaparecer em 24 h
Cloroetil nitrosuréias	Variáveis, podendo ser grave
Estreptozotocina	Ocorre em quase todos os pacientes A tolerância melhora com cada dose sucessiva administrada num esquema de 5 dias
Cisplatina	Podem ser graves A tolerância melhora com hidratação intravenosa e infusão contínua de 5 dias A náusea pode persistir por vários dias
Imidazol carboxamida (DTIC; dacarbazina)	Ocorrem em praticamente todos os pacientes A tolerância melhora com cada dose sucessiva administrada num esquema de 5 dias
Agentes quimioterápicos comumente associados a mucosite	
Metotrexato	Podem ser muito graves com infusões prolongadas ou se houver comprometimento da função renal A gravidade é potencializada pela irradiação Podem ser evitados com a administração de fator citrovorum em quantidades adequadas (ácido folínico, leucovorina)
5-Fluorouracil (fluorouracil USP)	A gravidade aumenta com doses mais altas, freqüência dos ciclos e infusões arteriais
Actinomicina D (dactinomicina USP)	Muito comuns; podem impedir a alimentação oral Gravidade potencializada pela irradiação
Adriamycin (doxorrubicina)	Podem ser graves e ulcerativos Aumentados se houver doença hepática Gravidade potencializada pela irradiação
Bleomicina	Podem ser graves e causar ulceração
Vimblastina	Freqüentemente ulcerativos

ríngea e esôfago, diminuição na ingestão de alimentos, devido a náusea e vômitos, bem como constipação e íleo adinâmico. A combinação mais tóxica consiste em vinblastina, bleomicina e cisplatina (PVB), que é administrada para os cânceres testiculares. A associação de quimioterapia e radioterapia produz citotoxicidade em conseqüência de seu efeito aditivo simples, bem como em conseqüência de seu sinergismo (a resposta final é maior do que a soma dos efeitos de ambas as modalidades isoladamente em conseqüência do uso de fármacos sensibilizantes).

Os exemplos mais comuns de efeitos negativos de combinações de terapia empregadas no tratamento do câncer estão resumidos no Boxe 21.2.

Má absorção

A má absorção observada em pacientes com câncer pode ser de origem iatrogênica, ou pode estar diretamente relacionada com a doença. Com efeito, relatou-se recentemente que pacientes com câncer de mama avançado exibem uma acentuada redução na sua capacidade de absorção ativa e facilitada de alguns substratos. Entretanto, é preciso assinalar que a deficiência de enzimas intestinais e a ocorrência de alterações bioquímicas significativas na mucosa intestinal (com conseqüente má absorção de proteínas) surgem muito precocemente em condições de jejum e de hipoalbuminemia, mesmo na ausência de alterações morfológicas. Por essa razão, é difícil determinar se existe uma verdadeira "enteropatia neoplásica", ou se a má absorção pode ser atribuída a uma desnutrição simples e em que grau.

Considerando-se a má absorção pós-operatória (Quadro 21.5), a pancreatectomia pode causar deficiência das enzimas digestivas, com perda fecal de gorduras e proteínas, bem como de quantidades consideráveis de vitaminas e minerais. A radioterapia do intestino delgado e intestino grosso pode causar lesão

Boxe 21.2 Exemplos comuns de efeitos negativos de combinações de terapias utilizadas no tratamento do câncer

- Os antibióticos antitumorais (Adriamycin (doxorrubicina), actinomicina D, bleomicina) são geralmente mais tóxicos quando administrados a pacientes submetidos à radioterapia
- A incidência e a gravidade da esofagite por irradiação aumentam com o uso de actinomicina D, vinblastina, hidroxiuréia, procarbazina e a associação de ciclofosfamida, vincristina e actinomicina D
- A Adriamycin (doxorrubicina) e a daunomicina são agentes sensibilizantes que, quando combinados com radioterapia, podem causar estenose esofágica
- O fluorouracil, a actinomicina D e a Adriamycin (doxorrubicina) podem potencializar a lesão por irradiação em outras regiões do trato digestivo
- A actinomicina D e a Adriamycin (doxorrubicina) são responsáveis pela denominada "reação de recordação", em que ocorre reativação dos efeitos latentes da irradiação durante a terapia clínica. Neste caso, a irritação intensa da mucosa GI pode sofrer recidivas periodicamente

Boxe 21.3 Eventos quando a má absorção está relacionada ao tumor

- O pâncreas é afetado e ocorre obstrução dos ductos biliares e pancreáticos
- Ocorrem lesões no intestino delgado a partir de focos leucêmicos ou linfoma ou tumores sólidos, que podem infiltrar diretamente a parede, causar obstrução do fluxo linfático ou afetar a mucosa e as vilosidades
- Nas síndromes perdedoras de proteínas observadas em pacientes com linfoma ou carcinoma gástrico
- Se o trato digestivo for o órgão-alvo de potentes substâncias farmacológicas secretadas por certos tumores (p. ex., apudomas), com hormônios trópicos, esteróides, polipeptídios hormonais com baixo peso molecular, quininas e prostaglandinas
- Quando são observadas alterações nas vilosidades e suas funções em pacientes com tumores de origem extragastrointestinal

imediata e tardia, visto que o epitélio do intestino delgado exibe, depois da medula óssea, maior radiossensibilidade. A lesão por irradiação, que acomete 70–80% dos pacientes submetidos à radioterapia abdominal-pélvica, manifesta-se clinicamente na forma de glicose, gordura, eletrólitos e, em parte, proteínas (devido à deficiência de peptidase). Em pacientes assintomáticos, depois de uma dose de 20 Gy durante três semanas ou de 33 Gy durante quatro semanas, foram demonstradas lesões morfológicas compatíveis com achatamento das vilosidades e redução das mitoses. Em geral, ocorre recuperação espontânea em duas semanas após o término da radioterapia. Em um terço dos pacientes com enterite aguda, verifica-se o desenvolvimento subseqüente de enterite tardia.

Mais recentemente, a adoção de medidas especiais para afastar o intestino delgado da pelve (posição de Trendelenburg, uso de prancha abdominal, manutenção da bexiga cheia durante a radioterapia) diminuiu a freqüência de enteropatia grave por irradiação.

O tratamento com compostos inibidores do crescimento (tioguanina, metotrexato, fluorouracil, alcalóides da vinca, hidroxiuréia, daunomicina e agentes alcalóides) também pode causar má absorção. Os antagonistas do ácido fólico podem causar alterações da mucosa intestinal, que se assemelham àquelas do espru, com redução da mitose das células epiteliais e absorção de xilose e outros nutrientes. A administração de fluorouracil causa uma deficiência de dipeptidase, e uma única administração intravenosa de metotrexato (2-5 mg/kg) é seguida de inibição da mitose celular da mucosa jejunal, bem como de outras alterações celulares. Diversos fármacos podem interferir na utilização normal ou eliminação de nutrientes, podendo precipitar o início de deficiência (sub) clínica (Quadro 21.9). A má absorção diretamente relacionada ao tumor pode ocorrer numa série de circunstâncias, conforme resumido no Boxe 21.3.

Seção II: Suporte nutricional no câncer

21.4 Efeito do suporte nutricional sobre o estado nutricional

Existe uma relação entre a perda de peso e uma qualidade de vida precária, e foram demonstradas taxas elevadas de morbidade e de mortalidade em pacientes desnutridos com câncer, tanto em pacientes clínicos quanto cirúrgicos. Os pacientes desnutridos ou com perda de peso portadores de câncer de mama ou de testículo ou com doença de Hodgkin apresentam uma resposta mais precária à quimioterapia do que os pacientes com peso corporal estável. Em estudos envolvendo a população pediátrica, o estado nutricional foi correlacionado com o tempo de sobrevida no linfoma (e histiocitose) e em tumores sólidos, sendo o maior impacto mais evidente em pacientes com disseminação tumoral limitada. O efeito do estado nutricional sobre a resposta à quimioterapia é particularmente evidente em pacientes com tumores sólidos, tanto crianças quanto adultos. Relatou-se que o estado nutricional tende a ter impacto sobre a resposta quando a taxa de resposta à quimioterapia situa-se na faixa de 40–80%.

O nível sérico de albumina parece constituir um excelente indicador de sobrevida. Dois estudos realizados em pacientes com doença de Hodgkin e câncer de pulmão relataram um aumento de 10 e 1,7 vezes no risco de mortalidade, dependendo do nível sérico de albumina estar acima ou abaixo de 3,4 g/dl.

A justificativa para o uso de nutrição artificial (parenteral ou enteral) em pacientes com câncer baseia-se primariamente na pressuposição de que, embora o desfecho final de pacientes com câncer possa refletir principalmente o prognóstico do tumor primário, a desnutrição concomitante pode afetar a sobrevida ao aumentar as complicações da terapia oncológica, reduzir a tolerância a esses tratamentos e, em alguns casos, diminuir tanto a duração quanto a qualidade da sobrevida.

Essa abordagem tende a correlacionar a caquexia do câncer com a subnutrição, um conceito que é apenas em parte verdadeiro, visto que, conforme assinalado anteriormente, a redução da ingestão é apenas parcialmente responsável pelo início da caquexia e sua progressão. Trata-se de um aspecto essencial do suporte nutricional: com efeito, como a hipofagia "isoladamente" não é responsável pelo início da caquexia e sua progressão, espera-se que os efeitos da nutrição parenteral e enteral sejam mais limitados do que em situações de subnutrição simples; todavia, se a nutrição parenteral ou enteral fosse totalmente ineficiente na reversão da desnutrição ou na prevenção da deterioração progressiva do estado nutricional, não haveria justificativa para alimentar

Quadro 21.9 Deficiências fármaco-induzidas de nutrientes

Fármaco	Nutriente(s) afetado(s)
Aminoglicosídeo	Magnésio, zinco
Cloreto de amônio	Vitamina C
Antiácidos	Fósforo, fosfatos
Aspirina	Vitamina C
Colestiramina	Triglicerídeos, vitaminas lipossolúveis
Coumadin (warfarin)	Vitamina K
Difenil-hidantoína	Niacina
Diuréticos	Sódio, potássio, magnésio, zinco
Doxorrubicina e vidarabina	Carnitina
Compostos de estrogênio e progesterona	Ácido fólico, vitamina B_6
Hidralazina	Vitamina B_6
Isoniazida	Vitamina B_6, niacina
Laxativos	Sódio, potássio, magnésio
Penicilamina	Vitamina B_6
Fenobarbital e fenitoína	Vitamina C, vitamina D
Fenotiazinas	Vitamina B_2
Platina	Magnésio, zinco
Esteróides	Vitamina A, potássio
Tetraciclina	Vitamina C
Antidepressivos tricíclicos	Vitamina B_2

pacientes desnutridos com câncer na prática clínica corrente ou em estudos clínicos randomizados.

Os efeitos da nutrição parenteral e enteral sobre o estado nutricional foram revisados em publicações anteriores e estão resumidos nos Quadros 21.10 e 21.11. Os efeitos benéficos da nutrição parenteral são mais evidentes quando comparados em estudos controlados com dieta padrão oral (Quadro 21.12). É notável observar um benefício nutricional mesmo quando o suporte nutricional vigoroso é administrado a pacientes submetidos à terapia oncológica (Quadro 21.13). Tem havido interesse especial nos efeitos da nutrição parenteral e enteral sobre a massa celular corporal, o componente do compartimento corporal que contém o tecido de troca de oxigênio, rico em potássio, de oxidação da glicose e execução de trabalho, bem como sobre o componente protéico do corpo, que representa o "compartimento funcional por excelência".

Os estudos que avaliaram o potássio corporal total (PCT) geralmente forneceram resultados mais satisfatórios do que aqueles que avaliaram o nitrogênio corporal total (NCT). Existem provavelmente várias explicações para a discrepância entre a resposta do PCT e a do NCT, além do erro intrínseco de ambas as técnicas, visto que a ativação de nêutrons mede igualmente todo

Quadro 21.10 Efeitos da NPT sobre o estado nutricional de pacientes com câncer

Variável	Resposta
Peso corporal	Aumenta sempre (Burt, 1982; Bozzetti, 1987; Fan, 1989; Gray, 1990)
Gordura corporal	Aumenta habitualmente (Evans, 1985; Ota, 1985a)
Massa muscular	
Antropometria	Nenhuma alteração ou aumento (Bozzetti, 1987; Evans, 1985; Ota, 1985a)
Creatinina urinária ou 3-CH_3-histidina	Nenhuma alteração ou diminuição (Bozzetti, 1987; Burt, 1983b; Bennegard, 1983)
Massa corporal sem gordura	
Balanço nitrogenado	Sempre positivo (Bozzetti, 1987; Fan, 1989; Burt, 1983b; Bennegard, 1983; James, 1985; Moghissi, 1977)
Nitrogênio corporal total	Nenhuma alteração ou aumento (James, 1985; Shike, 1984; Cohn, 1982)
K corporal total	Aumento ou nenhuma alteração (Bennegard, 1983; James, 1985; Cohn, 1982)
Proteínas séricas	
Albumina total	Nenhuma alteração (Braga, 1983; Muller, 1982)
Transferrina	Habitualmente nenhuma alteração (Bozzetti, 1987; Gray, 1990; Evans, 1985; Ota, 1985; Burt, 1983; Rasmussen, 1985; Ota, 1984; 1985)
Pré-albumina	Habitualmente nenhuma alteração (Bozzetti, 1987; Ota, 1985a; Burt, 1983; Rasmussen, 1985; Ota, 1985; Ota, 1984)
Proteína ligadora do retinol	Nenhuma alteração ou aumento (Ota, 1985; Bennegard, 1983; Ota, 1985a; Ota, 1984; Ota, 1986)
Colinesterase e ceruloplasmina	Habitualmente aumento ou nenhuma alteração (Bozzetti, 1987; Ota, 1985a; Ota, 1985; Ota, 1984; Ota, 1986)
Resposta imune humoral	Nenhuma alteração (Bozzetti, 1987; Rasmussen, 1985)
IgA; C_3, C_4	Nenhuma alteração (Rasmussen, 1985; Ota, 1985b)
IgG, IgM, IgA	Nenhuma alteração ou, algumas vezes, aumento (Rasmussen, 1985; Ota, 1985b)
Resposta celular inespecífica	
Neutrófilos, linfócitos totais, linfócitos B, T, células T auxiliares, células T supressoras, quimiotaxia	Nenhuma alteração (Bozzetti, 1985; Rasmussen, 1985; Ota, 1985b)
Fagocitose, índice de destruição, células *natural killer*	Nenhuma alteração ou aumento (Evans, 1985; Ota, 1985b; Ota, 1985b)

Adaptado de Bozzetti (1989).

A lista completa dessas referências está disponível no www.nutritiontexts.com.

Quadro 21.11 Efeitos da nutrição enteral sobre o estado nutricional de pacientes com câncer

Variável	Resposta
Peso corporal	Habitualmente aumento, algumas vezes nenhuma alteração (Burt, 1982; Burt, 1983b; Bennegard, 1983; James, 1985; Braga, 1983; Lim, 1981; Balzola, 1984; Daly, 1984; Cristallo, 1984; Ravera, 1986)
Gordura corporal	Aumento ou nenhuma alteração (Bennegard, 1983; James, 1985; Braga, 1983; Cristallo, 1984; Ravera, 1986)
Massa muscular	
Antropometria	Nenhuma alteração; algumas vezes, aumento (Braga, 1983; Daly, 1984; Cristallo, 1984; Ravera, 1986)
Creatinina urinária ou 3-CH_3-histidina	Nenhuma alteração (Burt, 1983b; Bennegard, 1983; Ravera, 1986)
Efluxo de 3-CH_3-histidina da perna	Diminuição (Lundholm, 1982)
Efluxo de tirosina, AA e BCAA da perna	Nenhuma alteração (Bennegard, 1984)
Massa corporal sem gordura	
Balanço nitrogenado	Habitualmente positivo ou em equilíbrio (Burt, 1982; Bennegard, 1983; Ravera, 1986; Haffejee, 1979)
Nitrogênio corporal total	Nenhuma alteração (James, 1985)
K corporal total	Aumento ou nenhuma alteração (Burt, 1982; Bennegard, 1983; James, 1985)
Proteínas séricas	
Albumina total	Nenhuma alteração ou aumento (Burt, 1983b; Ravera, 1986; Palmo, 1984)
CTLF, CHE, TBPA	Habitualmente nenhuma alteração; algumas vezes, aumento ou diminuição (Burt, 1983; Bennegard, 1983; Braga, 1983; Daly, 1984; Cristallo, 1984; Ravera, 1986; Palmo, 1984)
Ceruloplasmina	Nenhuma alteração ou aumento (Burt, 1983b; Bennegard, 1983; Braga, 1983; Cristallo, 1984; Ravera, 1986)
Resposta imune humoral	Nenhuma alteração
IgG, IgA, IgM, CH_{50}	Nenhuma alteração (Haffejee, 1979)
C_3-C_4, C_3PA	Aumento (Braga, 1983; Haffejee, 1979)
Resposta celular inespecífica	Aumento ou nenhuma alteração (Braga, 1983; Ravera, 1986; Haffejee, 1979)

CTLF, capacidade total de ligação do ferro; CHE, colinesterase; TBPA, pré-albumina de ligação da tiroxina.
Adaptado de Bozzetti (1989).
A lista completa dessas referências está disponível em www.nutritiontexts.com.

o nitrogênio protéico (proteína celular + colágeno extracelular), sem diferenciar o local ou a atividade metabólica do nitrogênio determinado. Com efeito, a concentração intracelular de potássio também é influenciada pelo estado de hidratação celular, pelas reservas de glicogênio e pelos níveis de insulina e catecolaminas; e a sua depleção pode ser independente da perda de proteínas corporais. Além disso, a relação K/N modifica-se em diferentes tecidos do corpo (3 mol de K/kg de N no músculo, para cerca de 1,3 mol/kg no restante da massa corporal sem gordura, até 1 mol/kg no tecido adiposo).

Quadro 21.12 Efeitos nutricionais da NPT *versus* dieta oral padrão

Variável	NPT	Dieta oral
Peso	↑ ou =	= ou ↓
Equilíbrio N	positivo	negativo
K corporal total	=	=
3-metil-histidina urinária	↓	=
Proteína total	= ou ↑	= ou ↓
Albumina	= ou ↓	= ou ↓
Transferrina	↑ ou =	= ou ↓↑
CHE, RBP	↑	↓
TBPA	=	=
Ceruloplasmina, fibrinogênio, IgA	=	=
IgG, IgM, C_3A	↑	=

CHE, colinesterase; RBP, proteína ligadora do retinol; TBPA, pré-albumina de ligação da tiroxina.
Adaptado de Bozzetti (1989).

Quadro 21.13 Efeitos da nutrição parenteral total e nutrição enteral em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia ou radioterapia

Variável	Tipo de nutrição	Resposta
Peso corporal	NPT	Aumento ou nenhuma alteração
	NE	Aumento ou nenhuma alteração
Gordura corporal	NPT	Aumento
Massa muscular	NPT	Aumento
Massa corporal sem gordura		
Balanço nitrogenado	NPT	Positivo
Nitrogênio corporal total	NPT	Nenhuma alteração
Proteínas séricas		
Proteína total	NPT	Nenhuma alteração
Albumina	NPT	Nenhuma alteração
Transferrina	NPT	Nenhuma alteração
Proteína ligadora do retinol	NPT	Nenhuma alteração
Resposta imune humoral		
IgA, IgM	NPT	Aumento

NPT, nutrição parenteral total; NE, nutrição enteral.
Adaptado de Bozzetti (1989).

A baixa acreção de nitrogênio com a nutrição parenteral ou enteral não deve constituir uma surpresa. Os estudos realizados sobre a composição corporal durante a recuperação do peso sugerem que a percentagem inicial de gordura corporal constitui a variável determinante de maior importância na distribuição da energia: quanto maior, menor a proporção de energia mobilizada como proteína e, portanto, maior a tendência do corpo a mobilizar gordura durante a semi-inanição e a depositá-la subseqüentemente durante a realimentação. Por conseguinte, os diferentes resultados obtidos podem simplesmente refletir tipos distintos de depleção e renovação teciduais em resposta ao suporte nutricional administrado.

Diversos estudos examinaram a resposta cinética específica das proteínas à nutrição parenteral em pacientes desnutridos portadores de câncer. Foi constatado um aumento da renovação das proteínas corporais totais com a nutrição parenteral, enquanto foi relatada a ocorrência de aumento ou de diminuição na síntese das proteínas corporais totais. Observou-se uma diminuição do catabolismo protéico corporal total em pacientes com câncer submetidos à nutrição parenteral. Poucos estudos investigaram os dois componentes da cinética das proteínas, isto é, o compartimento muscular e o compartimento extramuscular; esses estudos relataram um aumento na síntese corporal total de proteínas e na taxa de síntese fracional das proteínas musculares, sem nenhuma alteração no catabolismo das proteínas corporais totais. Em pacientes gravemente desnutridos com câncer gástrico, a síntese e o catabolismo das proteínas corporais totais não sofrem alteração significativa "durante" a nutrição parenteral, em comparação com a fase "anterior" a sua instituição, embora o equilíbrio efetivo tenha passado de negativo para positivo. Em contraposição, houve aumento significativo tanto na síntese de proteínas do músculo esquelético quanto na taxa de síntese protéica, convertendo o equilíbrio efetivo em valor positivo.

Em geral, observou-se que a nutrição parenteral não aumenta os níveis séricos de proteínas, albumina, transferrina, colinesterase ou ceruloplasmina. Com relação à nutrição parenteral e resposta imunológica, alguns estudos relataram um aumento na blastogênese dos linfócitos e na produção de linfocina IL-2 por linfócitos T auxiliares depois de um esquema de nutrição parenteral de sete dias, bem como comprometimento significativo da atividade basal *natural killer* e da atividade *natural killer* ativada pela IL-2. Em contrapartida, observou-se recentemente que um ciclo de 10 dias de nutrição parenteral era capaz de normalizar uma atividade basal *natural killer* deprimida ou estimulada por interleucina ou interferon em pacientes com câncer apresentando caquexia.

Em seu conjunto, os dados disponíveis mostram que a nutrição parenteral e a nutrição enteral são habitualmente capazes de evitar uma deterioração adicional do estado nutricional, podendo algumas vezes melhorar alguns índices metabólicos. Esses resultados provavelmente dependem da duração do suporte nutricional, da agressividade biológica do tumor e da eficácia da terapia oncológica disponível. É preciso ressaltar que, embora o benefício nutricional pareça limitar-se freqüentemente a manter um "*status quo*", ele possui efeito em pacientes que estariam condenados a um "autocanibalismo" crônico progressivo sem suporte nutricional. Todavia, a resposta nutricional dos pacientes com câncer é sempre mais lenta e limitada do que aquela observada em pacientes subnutridos sem câncer (Quadro 21.14).

Um estudo verificou que um ciclo de 10 dias de nutrição parenteral, incluindo 29 kcal de não-proteína/kg por dia + 1,6 g de aminoácidos/kg por dia, diminuiu significativamente a degradação das proteínas (em 50% e 59%) e a síntese protéica (em 21% e 33%) em pacientes com câncer e sem câncer, respectivamente, enquanto aumentou a renovação das proteínas (em 15%) apenas nos pacientes portadores de câncer. A eficiência do uso de infusão de aminoácidos para a síntese de proteínas corporais foi de 39% em pacientes tanto com câncer quanto sem câncer. O Quadro 21.15 apresenta dados que comparam a nutrição parenteral e enteral, e o Quadro 21.16 resume os efeitos da nutrição parenteral e da nutrição enteral sobre a renovação das proteínas. É interessante assinalar que ambas as técnicas são capazes de melhorar alguns índices nutricionais, como peso corporal, massa de gordura, balanço nitrogenado e potássio corporal total. Os níveis de pré-albumina de ligação da tiroxina e da proteína ligadora do retinol só aumentam com a nutrição parenteral, enquanto alguns índices de resposta imunológica (componentes do complemento e número de linfócitos) só melhoram com a nutrição enteral. O

Quadro 21.14 Resposta à nutrição parenteral total e nutrição enteral dos pacientes com câncer *versus* sem câncer

	NPT		NE	
Variável	Câncer	Sem câncer	Câncer	Sem câncer
Peso	↑	↑↑	↑	↑ ou ↑↑
Circunferência do braço				
Prega cutânea do tríceps	↑	↑	= ou ↑	↑
Área muscular do braço	↑	↑↑	↑	↑
Índice creatinina-altura	↑	↑↑	↑	↑
Balanço N	+	+	+	+
K corporal total	−	−	↑	↑
Albumina	↑	↑↑	↑	↑
Pré-albumina	=	=	=	=
Proteína ligadora do retinol	=	=	−	−
Equilíbrio do:				
Na	+	+	−	+
K	+	+	−	+
Cl	+	+	−	+
Mg	+	++	−	+
P	+	+	+	+
Ca	=	=	+	+

NPT, nutrição parenteral total; NE, nutrição enteral.
Adaptado de Bozzetti (1989).

Quadro 21.15 Efeitos da nutrição parenteral total e enteral sobre as variáveis nutricionais

	Resposta	
Variável	NPT	NE
Peso	↑	↑
Gordura corporal	↑	↑
Massa muscular[a]	=	=
Massa corporal magra		
Balanço N	+	+
K corporal total	↑	↑ (=)
N corporal total	= ↑	=?
Proteínas séricas		
Proteína total	=	=
Albumina	=	= ↓
CTLF, CHE	=	= ↑
Ceruloplasmina	=	=
TBPA	↑ ou =	= ou ↑
RBP	↑	–
Fluxo de proteína	↑ ou =	=
Síntese, catabolismo	=	=
Resposta imune humoral		
IgG, IgA, IgM	=	=
C_3, C_4	=	↑
C_3PA	–	↑
CH_{50}	–	=
Resposta imune celular		
Neutrófilos	=	–
Linfócitos (totais/subpopulações)	=	↑ ou =
Quimiotaxia/fagocitose	=	–

[a]3-Metil-histidina, efluxo de aminoácidos, antropometria, índice creatinina-altura.
NPT, nutrição parenteral total; NE, nutrição enteral; CTLF, capacidade total de ligação do ferro; CHE, colinesterase; TBPA, pré-albumina ligadora da tiroxina; RBP, proteína ligadora do retinol. Adaptado de Bozzetti (1989).

nitrogênio corporal total exibe um pequeno ganho apenas com a nutrição parenteral.

Os resultados de três estudos randomizados que compararam a nutrição parenteral e enteral foram parcialmente controversos, porém apenas a nutrição parenteral demonstrou algumas vantagens significativas em termos de ganho ponderal, balanço nitrogenado, manutenção dos níveis séricos de albumina e equilíbrio de alguns minerais (potássio, magnésio, fosfato, sódio e cloreto). Todavia, as diferenças foram marginais, e a ligeira vantagem da nutrição parenteral não sustenta o seu uso indiscriminado em pacientes desnutridos portadores de câncer, com trato GI funcional. Ao considerar o uso da nutrição parenteral, devem-se levar em conta algumas complicações relacionadas.

Complicações relacionadas com a nutrição parenteral

Estudos demonstraram uma taxa aumentada de complicações em pacientes submetidos à nutrição parenteral (sepse do cateter e não-cateter, outras infecções, episódios febris, trombose venosa e sobrecarga hídrica). Sete outros estudos clínicos não constataram nenhuma diferença nas complicações, enquanto quatro outros não investigaram as complicações. Uma análise recente dos estudos clínicos prospectivos de nutrição parenteral e câncer avaliou o papel potencial desempenhado pelos lipídios intravenosos em sua contribuição para as complicações infecciosas. Foi constatado que o risco de infecção em pacientes tratados com quimioterapia submetidos à nutrição parenteral aumentou quando a emulsão de gordura intravenosa foi incluída na terapia, aumentando 2,3 vezes quando a gordura intravenosa foi utilizada de modo intermitente e 6,3 vezes quando administrada diariamente. Não houve nenhum aumento das complicações infecciosas nos casos em que a gordura intravenosa não foi administrada. Embora não haja nenhuma explicação clara para este fato, postulou-se que as emulsões de gordura por via intravenosa, que são ricas em ácidos graxos *n*-6, podem resultar em comprometimento da função imunológica.

21.5 Efeitos do suporte nutricional sobre o desfecho clínico

Efeitos do suporte nutricional em pacientes com câncer submetidos à cirurgia

A justificativa para tratamento perioperatório de pacientes desnutridos portadores de câncer com nutrição parenteral ou nutrição enteral baseia-se principalmente nos seguintes pressupostos: Os pacientes desnutridos e portadores de câncer correm maior risco de complicações pós-operatórias (particularmente infecções) e a desnutrição que ocorre no câncer pode ser revertida pelo uso de suporte nutricional, com conseqüente redução do risco cirúrgico. Entretanto, o valor desses pressupostos é limitado, visto que a desnutrição não constitui a única (e, talvez também a mais importante, exceto nos casos extremos) causa de complicações cirúrgicas. A desnutrição no câncer provavelmente pode ser controlada mediante nutrição parenteral ou enteral, porém esse procedimento é menos fácil, e os resultados levam mais tempo do que nos pacientes sem câncer. Além disso, o tempo de permanência no hospital para preparo pré-operatório tem sido correlacionado com um aumento das taxas de infecção cirúrgica. Por fim, não se sabe se os parâmetros de avaliação nutricional utilizados para definir um paciente desnutrido (perda de peso, baixos níveis séricos de albumina, número de linfócitos etc.) são os mesmos que estão patogeneticamente envolvidos na defesa deficiente do hospedeiro contra microrganismos e, conseqüentemente, se devemos ter como objetivo a sua normalização com nutrição parenteral ou enteral antes de operar o paciente.

Além disso, a experiência comum é de que quanto mais grave a desnutrição, mais avançado o estágio do tumor, de modo que a probabilidade de efetuar uma cirurgia exploratória que irá diminuir o benefício da nutrição artificial aumenta nos pacientes com grave desnutrição.

Quadro 21.16 Efeitos da nutrição parenteral total e nutrição enteral sobre a renovação diária das proteínas em pacientes com câncer

		Esquema por dia		Síntese (g/kg)		Catabolismo (g/kg)	
Autor	Tumor	kcal/kg	AA/kg	Pré	Pós	Pré	Pós
Burt (1982)	Esôfago*	38	1,68	2,2	2,7	2,8	2,4
	Esôfago*	44	0,87	2,4	2,3	2,9	2,3
Dresler (1987)	GIS	GEB × 1,2	C/N = 200	2,0	1,8	2,3	1,1
Jeevanandam (1988)	GI	29	1,6	2,1	1,3	2,6	1,3
Hochwald (1997)	GI	25	1,4	–	0,68[a]	–	0,37

*Estatisticamente significativo.
[a]μmol de leucina/kg/min.
GIS, gastrintestinal superior; GEB, gasto energético basal; C/N, kcal/nitrogênio.
Adaptado de Bozzetti (1989).
A lista completa das referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

Devido a todas essas dificuldades intrínsecas, os resultados dos estudos clínicos randomizados têm sido discrepantes; somente ao reunir todos esses estudos clínicos, como tem sido feito em metanálises, é que é possível encontrar uma vantagem estatisticamente significativa em termos de redução da taxa de complicações em pacientes submetidos à nutrição parenteral, enquanto a redução da mortalidade é duvidosa. A discrepância nos resultados obtidos com esses estudos randomizados envolvendo a nutrição parenteral nos períodos pré e pós-operatório pode estar relacionada às diferentes durações da alimentação no pré-operatório, porém principalmente ao estado nutricional do paciente no pré-operatório. Com efeito, parece que os poucos estudos que incluíram pacientes com perda de peso de pelo menos 10% tiveram sucesso na redução da morbidade pós-operatória e (algumas vezes) da mortalidade, ao passo que, nos pacientes normais ou com desnutrição menos grave, foi obtido um benefício em 50% dos estudos clínicos controlados e randomizados.

Suporte nutricional no pré-operatório e pós-operatório

Estudos compararam duas maneiras de administração pré-operatória de suporte nutricional randômico a pacientes com câncer de esôfago ou da cabeça/pescoço, demonstrando uma vantagem marginal para a nutrição parenteral em termos de peso corporal e balanço nitrogenado, porém sem nenhuma diferença quanto à morbidade e mortalidade. As restrições financeiras, bem como a necessidade de limitar o uso da nutrição enteral ou parenteral ao período crucial de hospitalização, sustentaram o conceito de administração de nutrição artificial no período pós-operatório. Há controvérsias quanto ao fato de a nutrição enteral ser superior à nutrição parenteral. De fato, nos seres humanos, constatou-se que a nutrição parenteral está associada a uma resposta de fase aguda e metabólica exagerada após lesão ou estímulo com endotoxina, sendo esses efeitos atenuados pela nutrição enteral. A nutrição enteral no período pós-operatório imediato em pacientes com câncer do trato GI alto submetidos à ressecção curativa resulta em melhora da cinética das proteínas, equilíbrio efetivo e fluxo de aminoácidos através dos tecidos periféricos, em comparação com a alimentação intravenosa.

Um estudo clínico multicêntrico recente e randomizado, conduzido pela Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition em 317 pacientes desnutridos submetidos à cirurgia para câncer do trato GI, comparando a nutrição enteral e parenteral no período pós-operatório imediato, em esquemas semelhantes quanto ao conteúdo de energia e nitrogênio, mostrou que a nutrição enteral diminui significativamente a prevalência de complicações menores e graves, bem como o tempo de permanência no pós-operatório.

O transplante de medula óssea (TMO) é amplamente utilizado em pacientes com neoplasias malignas, visto que o procedimento está freqüentemente associado a diarréia e perda de peso após o transplante, enteropatia perdedora de proteína, hipoalbuminemia e deficiência bioquímica de zinco. O TMO é descrito detalhadamente no Cap. 14.

Imunonutrição pós-operatória

Partindo do conceito de que uma das principais causas de infecção pós-operatória consiste na diminuição da resposta imune devido a traumatismo cirúrgico, anestesia, cuidados perioperatórios e a própria doença, independente do estado nutricional do paciente, percebeu-se que era logicamente importante enriquecer a dieta padrão usual com alguns substratos capazes de produzir efeitos benéficos sobre o sistema imune e metabolismo. Esses substratos incluem a glutamina, a arginina, os AGPI *n*-3 e os nucleotídeos.

Os principais efeitos biológicos da glutamina e da arginina nos seres humanos são apresentados nos Quadros 21.17 e 21.18. Relatou-se que a administração de nucleotídeos a pacientes no pós-operatório evita uma diminuição na contagem de linfócitos, bem como na sua atividade citotóxica. Observou-se que a administração de AGPI *n*-3 aumenta a produção de IL1α, IL-1β e TNF por monócitos do sangue periférico. Os Quadros 21.19 e 21.20 apresentam os principais estudos clínicos randomizados efetuados em pacientes com câncer (habitualmente não-desnutridos)

Quadro 21.17 Efeitos biológicos da glutamina nos seres humanos

	Referências
Melhora da imunidade	Morlion, 1998; SINPE, 1996; Pastores, 1994; O'Riordain, 1994; Ogle, 1994
Sem benefício na função dos linfócitos	Schilling, 1996
↓ Concentração sérica de receptores de TNF	Griffiths, 1997
Não atenua os sintomas induzidos por endotoxina ou a liberação de citocinas pró-inflamatórias	Calder, 1994
Manutenção da concentração muscular de glutamina	Braxton, 1995; Stehle, 1989; Hammarqvist, 1989
Nenhuma influência sobre a concentração de glutamina muscular	Blomqvist, 1995; Ziegler, 1993
Melhora do balanço nitrogenado	Morilon, 1998; Braxton, 1995; Karner, 1989; Fürst, 1990
↑ Concentração plasmática de arginina	Griffiths, 1997
↓ Excreção de 3-metil-histidina	Fürst, 1990; Ziegler, 1992
Aumento da síntese de proteínas	Stehle, 1989; Schloerb, 1993; Barua, 1992
Estimula a proliferação celular no intestino	Petersson, 1994
Atenua a atrofia vilosa e a permeabilidade da mucosa	Scheppach, 1994
Evita a atrofia intestinal relacionada a traumatismo	Van der Hulst, 1993
Atenua a expansão do líquido extracelular	Petersson, 1994; Tremel, 1994

Adaptado de Bozzetti (1999).

Quadro 21.18 Efeitos biológicos da arginina nos seres humanos

	Referências
Intensifica a resposta dos linfócitos T	Scheltinga, 1991; Daly, 1988; Barbul, 1990
Estimula a cicatrização de feridas	Daly, 1988; Barbul, 1990
Aumenta os níveis plasmáticos de insulina e de GH	Kirk, 1993
Necessária para a síntese de óxido nítrico	Merimee, 1965
Nenhuma vantagem no balanço nitrogenado	Scheltinga, 1991

Adaptado de Bozzetti (1999).
A lista completa das referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

alimentados com óleo de peixe e TAG de cadeia média estruturados (TCM) ou com glutamina intravenosa ou Impact® (fórmula enteral enriquecida com AGPI *n*-3, nucleotídeos e arginina).

Sete dos 11 estudos clínicos controlados e randomizados relataram uma vantagem clínica e todos eles obtiveram um benefício metabólico, sugerindo, assim, que a depressão imunológica não relacionada à nutrição e as conseqüentes complicações clínicas são afetadas favoravelmente mediante nutrição com nutrientes imunes. O benefício parece ser ampliado quando o suporte enteral é iniciado em seis dias antes da cirurgia.

Efeitos sobre o desfecho em pacientes oncológicos

Até hoje, 19 estudos clínicos controlados e randomizados em adultos exploraram os efeitos da nutrição parenteral como auxiliar da quimioterapia para a sobrevida, a remissão e complicações. O Quadro 21.21 fornece um resumo de uma importante metanálise da American Gastroenterological Association. Todavia, os resultados dessas metanálises foram seriamente criticados, em conseqüência das numerosas falhas contidas nos estudos clínicos. As críticas dizem respeito principalmente a dois aspectos: o primeiro está relacionado aos aspectos estatísticos e metodológicos dos estudos, e o segundo, a algumas questões práticas na seleção dos pacientes e na administração da nutrição parenteral. É importante assinalar que, embora não existam cálculos formais de tamanho das amostras para a realização de metanálises, se este fosse um único estudo clínico, haveria pelo menos uma proba-

Quadro 21.19 Estudos clínicos controlados randomizados em pacientes no pós-operatório com óleo de peixe e TCM estruturados ou com glutamina intravenosa

Autor	Estudo (Nº de pacientes)	Início do pós-operatório (Duração)	Esquema kcal/kg/dia	Resultados	Comentários
Kenler (1996)	OPTCME *vs.* O (50)	24 h (× 10 dias)	12 *vs.* 11	OPTCME: menos pacientes com > 1 infecção	Nenhum enfoque no desfecho clínico
Swails (1997)	OPTCME *vs.* O (20)	48 h (× 7 dias)	111 *vs.* 14	Nenhuma diferença nas infecções	Erro β elevado
Morlion (1998)	GLU *vs.* NPTP (28)	× 5 dias po	29	A GLU diminui a DPO	Faltam critérios para a alta dos pacientes
Petersson (1994)	GLU *vs.* NPTP (17)	× 3 dias po	32	Nenhuma diferença na fadiga subjetiva	

O, Osmolite®; OPTCME, óleo de peixe e TCM estruturados; GLU, glutamina; po, pós-operatório; NPTP, nutrição parenteral total padrão; DPO, duração do pós-operatório.
Adaptado de Bozzetti (1999).
A lista completa de referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

Quadro 21.20 Estudos clínicos controlados e randomizados em pacientes no pós-operatório com IMPACT®

Autor	Estudo (Nº de pacientes)	Início do pós-operatório (Duração)	Esquema kcal/kg/dia	Resultados
Daly (1992)	I *vs.* O (85)	24 h (× 7 dias)	I: 20 kcal, 0,2 g N O: 16 kcal, 0,1 g N	I: menos infecções/complicações, DPO mais curta
Daly (1995)	I *vs.* T (60)	24 h (× 7 dias)	I: 15 kcal, 0,2 g N T: 16 kcal, 0,1 g N	I: menos infecções, DPO mais curta
Senkal (1997)	I *vs.* NEP (154)	24 h (× 5 dias)	~ 16 kcal	I: menos infecções, depois do quinto dia po ou com > 5 litros, menor custo
Gianotti (1997)	I *vs.* NEP *vs.* IV (260)	6 h (× 7 dias)	18 kcal	I: *vs.* NEP *vs.* NPT, DPO menor
Heslin (1997)	I *vs.* IV (195)	24 h (× 7 dias)	15 *vs.* 5 kcal	Nenhuma diferença nas complicações, mortalidade, DPO
Schilling (1996)	I *vs.* NEP *vs.* IV (41)	O mais cedo possível (× 8–10 dias)	~ 14 *vs.* 14 *vs.* 34 kcal[a]	Nenhuma diferença nas infecções e DPO

O, Osmolite®; T, Traumacal®; NEP, nutrição enteral padrão; IV, cristalóide; I, impacto; DPO, duração do pós-operatório; po, pós-operatório.
[a]Valor mediano.
Adaptado de Bozzetti (1999).
A lista completa de referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

bilidade de 50% de detectar e considerar como estatisticamente significativo no nível de 0,05 um benefício de 10–20% em relação a um valor basal de 85% e 50%, respectivamente (isto é, numa sobrevida de três meses e taxa de resposta, respectivamente), devido ao pequeno número de pacientes recrutados (190 para cada desfecho ou 15–20 por braço e por estudo). Além disso, a qualidade dos vários estudos era, de modo geral, precária, com escore de 0,53 numa escala de 0 a 1,0; e apenas 46% dos estudos cumpriram os critérios de qualidade do relato dos estudos clínicos randomizados.

Entretanto, como a justificativa para o uso de nutrição parenteral era a pouca tolerância e pequena adesão dos pacientes desnutridos tratados com quimioterapia, o aspecto mais crucial seria esperar que apenas os pacientes com grave desnutrição fossem randomizados para nutrição parenteral ou ausência de nutrição parenteral. Em vez disso, o estado nutricional de 20% dos pacientes não foi avaliado, mostrou-se satisfatório em 16%, e foi constatada uma desnutrição em apenas metade dos pacientes remanescentes. Em alguns estudos, uma perda de peso de 5% ou a presença de níveis séricos de albumina inferiores a 3,6 g/dl foram suficientes para considerar os pacientes apropriados para randomização. Os pacientes com câncer GI, que formam um grupo de alto risco de desenvolvimento de desnutrição durante a terapia, foram incluídos em apenas um ou dois estudos.

A qualidade técnica do esquema de nutrição parenteral também foi algumas vezes inadequada (1.500 kcal + 0,2 g de aminoácidos/kg apenas durante as 8 h de quimioterapia) ou excessiva, de mais de 50 kcal/kg por dia e potencialmente tóxica, devido à retenção de dióxido de carbono, particularmente em pacientes com câncer de pulmão. Por conseguinte, é difícil aceitar o fato que supostamente devia ser estabelecido nos estudos clínicos controlados e randomizados: de que a nutrição parenteral não desempenha um papel benéfico em pacientes desnutridos portadores de câncer, submetidos à quimioterapia.

Efeitos sobre o estado de desempenho e a qualidade de vida

Vários estudos examinaram o efeito do suporte nutricional sobre o estado de desempenho e a qualidade de vida. Os parâmetros benéficos considerados incluem:

- diminuição no número de medicamentos necessários para o controle dos sintomas,
- diminuição da enterite por irradiação,

Quadro 21.21 Metanálise de estudos clínicos randomizados de pacientes submetidos a NPT durante a quimioterapia

Desfecho	Diferença no risco absoluto %	Intervalos de confiança %	Número de estudos (pacientes) incluídos
Taxa de mortalidade	0	−5, +5	19 (1050)
Taxa total de complicações	+40	+14, +66	8 (333)
Taxa de complicações infecciosas	+16	+8, +23	8 (823)
Resposta do tumor	−7	−12, −1	15 (910)
Mielotoxicidade	+22	−10, +54	3 (134)
Toxicidade GI	+1	−9, +11	6 (310)

Adaptado de AGA technical review on parental nutrition (*Gastroenterology*, 2001; 121: 970-1001).
A lista completa das referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

- diminuição da queda da contagem de leucócitos,
- menor duração das náuseas e vômitos induzidos por agentes quimioterápicos,
- melhor adesão do paciente à quimioterapia e
- menos demora do tratamento.

Os aspectos negativos do suporte nutricional no câncer incluem menor tolerância à terapia em pacientes que recebem nutrição parenteral, manifestada por estomatite grave, hospitalização prolongada, diminuição da hemoglobina e da contagem dos leucócitos e freqüência aumentada de evacuações.

Nutrição parenteral e nutrição enteral domiciliares

Existem algumas controvérsias quanto à indicação de nutrição artificial (nutrição parenteral, em particular) nos pacientes com câncer. O elevado custo da nutrição parenteral, somado à expectativa limitada de vida desses pacientes, levou alguns países ou instituições a considerar o câncer como contra-indicação relativa para esse tipo de suporte. Em particular, o reconhecimento de que os pacientes com câncer morrem "a despeito" da nutrição parenteral domiciliar, enquanto pacientes com doenças benignas sobrevivem "graças" a nutrição parenteral domiciliar é um argumento contra o uso da nutrição parenteral domiciliar em pacientes com neoplasias malignas. Apesar disso, os pacientes com câncer representam uma alta percentagem (algumas vezes até mesmo a maioria) dos indivíduos que recebem nutrição parenteral domiciliar.

O Quadro 21.22 mostra a proporção de pacientes com câncer incluídos em registros de alimentação parenteral domiciliar de vários países. Quanto à sobrevida, 50% dos pacientes com câncer sobreviveram por seis meses e 12–13% por dois anos, de acordo com o registro norte-americano. Nos registros norte-americanos e da Europa, observou-se uma reabilitação completa numa percentagem semelhante de pacientes (13–18%), enquanto se obteve uma reabilitação social parcial em outros 27%. A taxa de readmissão hospitalar foi de 3,5 por ano. A sobrevida mais longa foi associada a neoplasias passíveis de tratamento, como linfoma e leucemia, bem como a um bom estado de desempenho no início da nutrição parenteral. A experiência recente da Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition relatou uma sobrevida média de quatro meses (faixa 1–14), com sobrevida de mais de três meses em um terço dos pacientes.

Quadro 21.22 Proporção de pacientes com câncer incluídos em registros de alimentação parenteral domiciliar em vários países

Itália	57%
Japão	55%
Estados Unidos	46%
Países Baixos	60%
Espanha	39%
Bélgica	23%
Dinamarca	8%
Reino Unido	5%

Os pacientes com estado de desempenho de Karnofsky de > 50 no início da nutrição parenteral apresentaram sobrevida mais longa. Os parâmetros de qualidade de vida permaneceram estáveis até 2–3 meses antes da morte. A conclusão desses estudos é de que a nutrição parenteral domiciliar pode beneficiar uma percentagem limitada de pacientes, que podem sobreviver por um período de tempo mais longo do que aquele esperado para uma condição de inanição e depleção. Quando esses pacientes sobrevivem por mais de três meses, há algumas evidências de que a sua qualidade de vida permanece estável por alguns meses e aceitável para o indivíduo. Os pacientes com câncer, cuja maioria apresentava tumores do trato GI, também constituíram a maioria dos pacientes (40%) que receberam nutrição enteral domiciliar no estudo norte-americano.

Esquema nutricional

Não existe nenhum consenso bem definido sobre as necessidades ideais de calorias e proteínas no paciente com câncer. O esquema diário mínimo fornecido na literatura, que melhora a massa corporal sem gordura e as proteínas viscerais, tem variado de 35 a 55 kcal/kg e de 1,2 a 2 g de aminoácidos/kg para a nutrição parenteral e 35 kcal/kg e 1,3 g de aminoácidos/kg para a nutrição enteral. O esquema enteral que melhorou algumas respostas imunológicas incluiu 42 kcal/kg e 2,3 g de aminoácidos/kg.

As necessidades calóricas de pacientes com câncer foram avaliadas de diferentes maneiras. Com o uso de calorimetria, constatou-se a necessidade de um aporte energético de 30 kcal/kg (cerca de 1,4 vezes o GER calculado) para proporcionar um quociente respiratório de 1,0 em pacientes com câncer sem desnutrição. Todavia, nos pacientes desnutridos portadores de câncer, foi necessária uma nutrição parenteral correspondendo a 200% do gasto energético em repouso não-protéico (49 kcal/kg) e 2,0 g de aminoácidos/kg para estimular a síntese de proteínas corporais totais, um esquema quase idêntico àquele relatado como passível de promover um ganho ponderal em pacientes com câncer. Recentemente, um estudo relatou que um esquema de nutrição parenteral fornecendo 40 kcal/kg por dia (50% de glicose e 50% de lipídio) e proteína (1,7 g/kg por dia) praticamente aboliu o catabolismo efetivo das proteínas. Segundo a opinião atual, os pacientes desnutridos portadores de câncer necessitam, em sua maioria, de um esquema diário de cerca de 35–40 kcal/kg mais 2 g ou mais de aminoácidos/kg. Todavia, os pacientes que recebem nutrição parenteral domiciliar geralmente apresentam neoplasia maligna abdominal disseminada, com comprometimento do peritôneo. Com freqüência, não toleram um esquema padrão e podem necessitar de mudanças no volume e no conteúdo de sódio, glicose e gordura das soluções.

21.6 Suplementação nutricional oral

O uso de suplementos nutricionais orais (SNO) parece ser muito atraente para muitos pacientes com câncer com intestino funcional, nos quais a anorexia não é extremamente grave e a via oral para a introdução de nutrientes é disponível. Esses pacientes representam a maioria daqueles que necessitam de suporte nutricional ou aconselhamento dietético. Em muitos desses pacientes, os problemas nutricionais são automaticamente resolvidos tão logo a doença seja curada ou a terapia citotóxica ou a radioterapia sejam completas. Entretanto, em alguns deles, que necessitam de terapia oncológica contínua ou que abrigam uma doença progressiva, os problemas nutricionais são aumentados durante toda a sua vida.

Muitos pacientes são tratados com SNO, visto que o seu estado nutricional ou a ingestão de alimentos não estão tão gravemente comprometidos a ponto de justificar uma abordagem mais agressiva, como a nutrição enteral ou parenteral total. Algumas vezes, essas abordagens não são aceitas pelos próprios pacientes ou não podem ser adotadas por motivos práticos. A impossibilidade de distinguir, em muitas séries de artigos publicados, as indicações corretas para o uso de SNO dificulta sobremaneira a interpretação dos resultados e produz uma discrepância entre o amplo uso dos SNO e as poucas evidências científicas de um verdadeiro benefício.

Os resultados dos estudos sobre SNO podem ser resumidos da seguinte maneira:

(1) Entre nove estudos clínicos controlados e randomizados, apenas um demonstrou um ganho ponderal significativamente maior nos pacientes suplementados do que nos indivíduos de controle depois de 10–31 dias de tratamento. O aporte energético total variou entre 1.500 e 2.000 kcal/dia.
(2) Nenhum dos três estudos clínicos controlados e randomizados que utilizaram a antropometria do braço mostrou uma melhora significativa com o uso de SNO.
(3) Entre cinco estudos, apenas dois mostraram um aumento no aporte total de energia com SNO: os pacientes receberam suplementação durante três meses com SNO, variando entre 500 kcal e um suplemento energético igual a 1,7–1,99 vezes o gasto energético basal.
(4) Em geral, os SNO não produziram benefícios funcionais, porém isso pode ser conseqüente, em parte, aos poucos estudos que efetuaram sistematicamente essas medidas de desfecho.

Não existe nenhum dado significativo sobre o papel do momento de administração dos suplementos nutricionais orais, seu efeito sobre as funções corporais, o efeito de interromper os SNO, sabor e comparação com a alimentação enteral. Apenas um estudo comparou a nutrição imune com a nutrição padrão, sem delinear qualquer conclusão particularmente significativa.

Com base nos conhecimentos atuais, é óbvio que a prescrição de SNO a pacientes com anorexia e hipofagia baseia-se mais na necessidade do médico de normalizar uma função fisiológica do corpo, a ingestão de uma quantidade adequada de alimentos, mais do que na demonstração "baseada em evidências" de um efeito benéfico sobre os pacientes. Entretanto, os médicos devem considerar a dificuldade intrínseca de obter resultados científicos de estudos controlados como aqueles mencionados.

21.7 Efeitos do suporte nutricional sobre o crescimento do tumor

Em animais que apresentam tumores, foi amplamente demonstrado que a administração intravenosa de nutrição parenteral e, em particular, de aminoácidos pode promover um aumento no volume absoluto do tumor, peso, atividade mitótica e número de metástases, mesmo quando a relação peso do tumor/peso do esqueleto permanece algumas vezes inalterada. Esse efeito tem sido explicado pelo fato de que alguns componentes da dieta podem produzir uma redução uniforme no ciclo de proliferação celular ou o recrutamento de células dormentes da fase G_0 para a fase ativa de replicação celular.

É preciso salientar que, nesses estudos experimentais, a realimentação depois de um período de privação nutricional produziu um aumento mensurável no volume do tumor em apenas 24 h, e foi possível observar um aumento na população de células tumorais na fase S por citometria de fluxo em apenas 2 h após o início de nutrição parenteral, com normalização gradual da cinética de crescimento do tumor 24–48 h após iniciar a nutrição parenteral.

Esse efeito a curto prazo da nutrição parenteral sobre a cinética de crescimento do tumor representa uma resposta biológica em nível celular, que não depende do estado nutricional do hospedeiro. Entretanto, os resultados de estudos realizados em animais não podem ser extrapolados diretamente para o campo clínico, visto que os tumores de animais tornam-se habitualmente muito volumosos, respondendo por até 20% do peso do esqueleto. Essa situação nunca é observada em seres humanos, visto que neles a massa tumoral raramente excede 1–2% do peso do hospedeiro. Além disso, esses tumores experimentais apresentam tempos de duplicação de poucos dias e podem matar o animal em poucas semanas após o seu início; todavia, essas condições nunca são observadas na prática clínica. Por conseguinte, a administração de nutrição parenteral a esses animais, mesmo durante apenas uma semana, significa alimentá-los durante um considerável período da história natural do tumor, o que corresponderia a um esquema de nutrição parenteral de vários meses ou anos em seres humanos com câncer.

A literatura sobre a modulação da proliferação das células tumorais nos seres humanos através de nutrição parenteral

Quadro 21.23 NPT e crescimento do tumor em pacientes desnutridos numa seleção de estudos

Nº de pacientes	25	8	9	7	10	23	10
Tumor	GI	Cabeça/pescoço	Cabeça/pescoço	GI	Cabeça/pescoço	GI	GI
Duração (dias)	11	9	5–7	18	7	7	10
kcal/kg/dia	40–60	59	GMR × 1,5	48	?	35	GMR × 1,5
Aminoácidos (g/kg/dia)	2–3	1,9	1,5	2,3	?	1,4	1,5
Crescimento do tumor	(1) ↑	(2) ↑	(3) =	(4) =	(4) ↑	(5) ↑	(4) ↑

(1) Poliamina eritrocitária.
(2) % de células hiperdiplóides.
(3) % de células aneuplóides.
(4) Índice de marcação.
↑ Aumento do crescimento tumoral.
= Crescimento inalterado do tumor.
GMR, gasto metabólico em repouso.
De Bozzetti *et al.* (1999).

ou enteral é escassa. Além dos relatos não-científicos, existem apenas alguns estudos publicados que analisaram o impacto da nutrição parenteral ou enteral sobre a cinética das células tumorais (Quadros 21.23 e 21.24).

Os achados combinados desses estudos incluem:

- Aumento do crescimento do tumor em três dos cinco estudos de câncer GI e em três dos cinco estudos de câncer de cabeça/pescoço.
- Aumento do crescimento do tumor em um dos cinco estudos de nutrição enteral e em cinco dos setes estudos de nutrição parenteral.

A impressão geral é a de que nenhum desses estudos apresentou uma conclusão definitiva. Os estudos sobre síntese de proteínas não apenas forneceram resultados divergentes, como também responderam a questão do crescimento tumoral de modo indireto, visto que mediram a síntese de proteínas do tumor, porém ignoraram a degradação das proteínas. Em contrapartida, os métodos que avaliam a cinética das células cancerosas com o uso de precursores marcados de ácidos nucléicos que são incorporados no DNA na fase S são mais convincentes, visto que a fração de crescimento constitui um determinante do crescimento tumoral. Os Quadros 21.23 e 21.24 mostram claramente que, qualquer que seja a variável considerada — tipo de tumor (GI ou de cabeça/pescoço) ou tipo de nutrição (nutrição parenteral ou enteral) —, são obtidos resultados divergentes. Todavia, é impressionante o relato de um aumento do crescimento dos tumores, particularmente quando a quantidade de calorias e proteínas foi excessiva e quando foi utilizada a alimentação parenteral.

21.8 Perspectivas futuras

Recentemente, várias abordagens diferentes foram exploradas para suprir de modo mais satisfatório as necessidades do hospedeiro ou para alimentar os pacientes e, ao mesmo tempo, evitar uma estimulação excessiva do crescimento do tumor. Essas áreas provavelmente serão objeto de contínuo interesse no futuro.

- Uso de substâncias antianorexigênicas ou agentes anticaquéticos
- Modulação de nutrientes
- Suplementação de glutamina

Quadro 21.24 Nutrição enteral e crescimento do tumor em pacientes desnutridos

	Baron (1986)	Edstrom (1989)		Dionigi (1991)
Nº de pacientes	6	13	13	9
Tumor	Cabeça/pescoço	Cabeça/pescoço	Cabeça/pescoço	GI
Duração (dias)	8	6-8	6-8	–
kcal/kg/dia	43	GMR × 1,2–1,5	1.000 kcal	19
Aminoácidos/kg/dia	1,4	1	0,5	11
Crescimento do tumor	(1) =	(2) ↑	(2) =	(3) =

(1) % de células hiperdiplóides.
(2) % de células aneuplóides.
(3) Índice de marcação.
↑ Aumento de crescimento do tumor
= Crescimento inalterado do tumor
A lista completa de referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

- Suplementação de AGPI *n*-3
- Manipulação metabólica.

Substâncias antianorexigênicas ou agentes anticaquéticos

Os agentes utilizados no manejo da anorexia e da caquexia estão relacionados no Quadro 21.25.

Acetato de medroxiprogesterona (MAP)

Existe uma ampla experiência no uso do MAP no tratamento dos carcinomas endometriais e de mama sensíveis a hormônios. Desde a sua introdução na prática clínica em 1983, foi relatado que o MAP em altas doses (> 500 mg/dia) possui efeitos anabólicos. Um estudo clínico duplo-cego e controlado com placebo demonstrou ainda que o MAP, administrado numa dose de 100 mg por via oral, três vezes ao dia, aumentou o apetite em pacientes com caquexia.

Acetato de megestrol

O acetato de megestrol está disponível em comprimidos e em suspensão. O mecanismo preciso do megestrol no ganho ponderal não é conhecido; todavia, esse fármaco aumenta o apetite e produz um ganho ponderal sem líquido, consistindo em tecido adiposo, mais do que em massa sem gordura. Além disso, o megestrol exerce efeitos antigonadotrópicos e pode estimular a diferenciação dos adipócitos. Foram detectados níveis circulantes mais baixos de IL-1α, IL-1β e TNFα após tratamento com acetato de megestrol.

Os efeitos da administração do megestrol e a resposta a diferentes doses foram investigados em vários estudos duplo-cegos, controlados com placebo e randomizados. A administração de uma dose de 240 mg/dia foi associada a um aumento do apetite, juntamente com aumento moderado do peso. O uso de uma dose de 480 mg/dia aumentou tanto o apetite quanto o nível subjetivo de energia. Com uma dose de 800 mg, os pacientes também apresentaram menos náusea e vômitos associados à quimioterapia; entretanto, 13% tiveram edema. Os pacientes com lesões malignas avançadas insensíveis a hormônios, que receberam 1.600 mg/dia, apresentaram ganho ponderal, aumento do apetite e da ingestão de alimentos e níveis elevados de pré-albumina.

Vários estudos clínicos randomizados avaliaram as diferentes doses de megestrol e demonstraram que a administração de 800 mg/dia produz melhora do apetite, em comparação com as outras doses. Entretanto, houve um certo risco de eventos tromboembólicos com a dose; além disso, 26% dos homens relataram a ocorrência de impotência. Em um estudo randomizado recente de pacientes com câncer refratário a hormônios, concluiu-se que o uso de doses > 480 mg/dia provavelmente não tem nenhum valor na maioria dos pacientes, sugerindo duas semanas de terapia antes de alterar a dose para suprir as necessidades dos pacientes. Os mesmos benefícios foram observados numa população pediátrica. Com uma dose de 10 mg/kg/dia, foi observado um aumento significativo no apetite, na ingestão de calorias e no escore do estado de desempenho, exigindo freqüentemente uma redução da dose.

Recentemente, um estudo clínico duplo-cego, controlado e randomizado confirmou os efeitos benéficos do megestrol sobre o apetite e o peso corporal; entretanto, não conseguiu demonstrar vantagem alguma em termos de sobrevida e qualidade de vida. Os efeitos colaterais potenciais da administração de acetato de megestrol consistem em impotência em homens sexualmente ativos e sangramento vaginal ou sangramento nas mulheres. Foram publicados relatos individuais de supressão reversível do eixo hipófise-supra-renal, hepatotoxicidade, diabetes melito e resposta de abstinência.

Quadro 21.25 Fármacos utilizados no manejo da anorexia e caquexia

Fármaco	
Acetato de megestrol	O mecanismo preciso envolvido no ganho ponderal não é conhecido. Foi demonstrada uma resposta a diferentes doses. Provavelmente não melhora a sobrevida. Efeitos colaterais significativos
Acetato de medroxiprogesterona (MAP)	A administração de altas doses (> 500 mg) tem efeitos anabólicos. Amplamente utilizado nos carcinomas endometrial e de mama sensíveis a hormônios
Cloridrato de ciproeptadina	Atua como antagonista da serotonina. Alguns estudos mostraram efeitos limitados
Ondansetrona	Antagonista dos receptores de serotonina e agente antinauseante para alguns pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia
Dronabinol	As evidências sobre o uso de canabinóides são escassas. Alguns estudos mostraram um aumento da ingestão calórica e ganho ponderal, porém com efeitos colaterais neuropsicológicos
Aminoácidos de cadeia ramificada	Os BCAA podem diminuir a entrada do triptofano (precursor da serotonina) no cérebro
Corticosteróides	A capacidade de estimular o apetite é de curta duração e os efeitos colaterais são numerosos
Esteróides anabólicos	Apenas um estudo clínico conduzido até o momento — não foi demonstrado nenhum efeito
Insulina	Relatou-se que a adição de insulina à NPT promove uma melhora da síntese de proteínas do músculo esquelético e um equilíbrio efetivo das proteínas totais, em comparação com a NPT isoladamente
Hormônio do crescimento (GH)	Pode exercer um efeito em pacientes portadores de câncer com desnutrição moderada

Cloridrato de ciproeptadina

A ciproeptadina está disponível em comprimidos e xarope. A dose comum é de 8 mg, três vezes ao dia. O mecanismo sugerido da ciproeptadina para o ganho de peso consiste no antagonismo da serotonina. Um estudo clínico duplo-cego randomizado em pacientes portadores de câncer com anorexia ou caquexia não conseguiu impedir a perda de peso, em comparação com o grupo placebo. Entretanto, os pacientes tratados com ciproeptadina apresentaram menos náusea, menos energia e mais sedação e tontura em comparação com os pacientes que receberam placebo.

Ondansetrona

A ondansetrona, um antagonista dos receptores de serotonina e agente antinauseante para pacientes submetidos a quimioterapia ou radioterapia, tem sido investigada em pacientes desnutridos que não estavam recebendo quimioterapia. A ondansetrona, numa dose de 8 mg, duas vezes ao dia, não corrigiu a perda de peso nem reverteu os parâmetros laboratoriais de desnutrição protéica, porém melhorou a capacidade dos pacientes de alimentar-se com satisfação.

Dronabinol

A literatura referente ao uso de canabinóides no tratamento da caquexia do câncer é escassa. Aparentemente, obtém-se algum benefício no apetite e no humor com a administração de 5 mg/dia, e cerca de dois terços dos pacientes relataram um estímulo do apetite. Houve aumento da ingestão calórica e ganho ponderal com a administração de 2,5 mg, três vezes ao dia, em 1 h após as refeições; todavia, os efeitos neuropsicológicos não são incomuns, incluindo náusea e fala arrastada.

Aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA)

O uso de BCAA foi recentemente sugerido com base no postulado de que o aumento da atividade serotoninérgica hipotalâmica pode desempenhar um papel no desenvolvimento da anorexia. Os BCAA podem diminuir a entrada do precursor da serotonina (triptofano) no cérebro ao competir pelo mesmo sistema de transporte através da barreira hematoencefálica. Foram relatados resultados alentadores num estudo piloto em que pacientes com anorexia receberam uma suplementação oral de BCAA.

Corticosteróides

O mecanismo envolvido na capacidade dos corticosteróides de aumentar o apetite não é conhecido, mas pode estar relacionado com a euforia produzida por esses agentes. A literatura inclui pelo menos quatro estudos clínicos duplo-cegos, controlados com placebo e randomizados com esteróides. Embora esses agentes tenham sido efetivos na estimulação do apetite desses pacientes, nenhum dos estudos documentou qualquer ganho ponderal significativo. A dexametasona, administrada numa dose de 0,75 ou 1,5 mg quatro vezes ao dia, produziu um aumento significativo do apetite após quatro semanas de terapia em pacientes com câncer GI avançado que não foram submetidos à quimioterapia. A metilprednisolona (16 mg), administrada por via oral duas vezes ao dia, aumentou o apetite, a ingestão de alimentos e o estado de desempenho, além de reduzir a dor e o consumo de analgésicos em pacientes com câncer terminal. Todavia, esse efeito foi de curta duração, e todos os índices nutricionais retornaram a seu valor basal após 20 dias.

Outro estudo foi realizado em pacientes com câncer terminal utilizando a metilprednisolona, numa dose de 125 mg por via intravenosa diariamente, durante 56 dias. Esse esquema promoveu um aumento significativo do apetite basal durante a segunda semana. Outros benefícios observados incluem diminuição da náusea, vômitos e ansiedade e melhora do estado de alerta, juntamente com sensação de bem-estar. Entretanto, o efeito sobre o apetite foi transitório. Além disso, houve aumento nos efeitos colaterais gastrintestinais e cardiovasculares.

Outro estudo envolvendo a administração oral de 5 mg de prednisolona, três vezes ao dia, durante duas semanas, seguida de redução da dose na terceira semana, resultou em melhora do apetite e sensação de bem-estar, em comparação com o grupo tratado com placebo. Com base nesses estudos, pode-se concluir que a capacidade dos esteróides de estimular o apetite é de curta duração e que a administração desses fármacos pode provocar complicações a longo prazo, como formação de cataratas, fraqueza, delírio, diabetes, osteoporose e imunossupressão.

Esteróides anabólicos

Foi conduzido apenas um estudo clínico controlado randomizado sobre o efeito do decanoato de nandrolona em pacientes com câncer de pulmão apresentando perda de peso e submetidos à quimioterapia. Apesar da administração de 200 mg por injeção intramuscular a cada semana, durante quatro semanas, esses pacientes continuaram perdendo peso. Todavia, demonstrou-se que esse fármaco melhora o apetite e a sensação de bem-estar.

Oxandrolona

A oxandrolona é um derivado sintético quimicamente singular da testosterona, constituindo o único anabolizante oral aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) para ganho ponderal após perda de peso relacionada a doenças. A oxandrolona sofre metabolismo hepático mínimo, e sua atividade poupadora de nitrogênio começa numa dose de 0,6 mg/dia e aumenta progressivamente até 20 mg/dia. A oxandrolona estimula o apetite e promove o anabolismo muscular através de vias tanto anabólica (receptores de androgênios) quanto anticatabólica (receptores de glicocorticóides). Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea halogênica ou em receptores de células-tronco, a oxandrolona, numa dose de 10 mg duas vezes ao dia, durante 120 dias, promoveu um aumento da massa celular corporal e melhora da força de preensão da mão.

Insulina

A administração de insulina resultou em diminuição da taxa de degradação das proteínas corporais totais e numa resposta apropriada de síntese das proteínas musculares. A insulina (1 mU/kg de peso corporal por minuto, durante quatro dias) adicionada à nutrição parenteral total resultou em aumento da síntese de proteínas do músculo esquelético e equilíbrio efetivo das proteínas corporais totais, em comparação com a nutrição parenteral isoladamente.

Hormônio do crescimento

Existe uma certa preocupação com o uso do hormônio do crescimento, devido a possível estimulação do crescimento do tumor, embora os dados experimentais não tenham demonstrado qualquer progressão do tumor. Em um estudo clínico, foi relatado um aumento na síntese de proteínas corporais totais maior do que a estimulação da degradação das proteínas corporais totais, sem alteração na renovação das proteínas musculares. Em pacientes portadores de câncer com desnutrição moderada, foi constatado que o hormônio do crescimento, numa dose de 0,2 mg/kg por dia, conseguiu melhorar o balanço nitrogenado e a força de preensão, enquanto não foi observado nenhum efeito em pacientes com < 90% do peso corporal ideal.

Inibidores metabólicos e terapia anticitocina

A enzima que catalisa a conversão de oxaloacetato no fosfoenolpiruvato é a fosfoenolpiruvato-carboxicinase (PEPCK). O sulfato de hidrazina é um inibidor não-competitivo da PEPCK, que inibe a gliconeogênese *in vitro* em sistemas animais. Alguns estudos controlados demonstraram uma melhora da tolerância à glicose e estabilização do peso corporal com a administração de sulfato de hidrazina, enquanto se relatou pouco benefício em estudos clínicos visando uma diminuição do tamanho do tumor. Embora esse agente seja de eficácia limitada quando utilizado isoladamente, seria oportuno avaliá-lo em associação a dietas moduladas.

Pentoxifilina

A capacidade da pentoxifilina de diminuir os níveis de RNA-mensageiro do TNF (um efeito provavelmente mediado pela inibição da atividade da cAMP-fosfodiesterase) foi testada em pacientes com câncer, com resultados divergentes. Relatou-se que a pentoxifilina diminui a secreção de TNF e aumenta o apetite e promove o ganho de peso. Entretanto, um estudo clínico controlado e randomizado não relatou qualquer benefício de sua administração.

Talidomida

Existem poucas informações sobre o potencial da talidomida, um fármaco capaz de diminuir os níveis plasmáticos de TNFα em animais, bem como em pacientes com caquexia do câncer. Recentemente, um estudo relatou 37 pacientes tratados com 100 mg de talidomida ao dia, durante pelo menos 10 dias. Os efeitos sobre o apetite, o aporte de energia e o bem-estar foram significativamente melhores, em comparação com um grupo histórico de pacientes tratados com acetato de megestrol (480 mg/dia). Esses resultados justificam maior investigação.

Melatonina

A melatonina, o hormônio da pineal que regula o ritmo circadiano, foi recentemente investigada para o tratamento da caquexia do câncer. A explicação proposta para seu uso na caquexia do câncer baseia-se no fato de que os pacientes com câncer apresentam ruptura do ritmo circadiano, o que, por sua vez, estimula a liberação do TNFα. Com efeito, pacientes tratados com uma dose oral diária de 20 mg de melatonina à noite, durante três meses, apresentaram níveis séricos mais baixos de TNFα e menos perda de peso em comparação com o grupo de controle.

Outros agentes anticaquéticos

Recentemente, foi relatado que a terapia simples com agentes antiinflamatórios, como o ibuprofeno, pode prolongar a sobrevida de pacientes subnutridos com tumores sólidos metastáticos. O ibuprofeno provoca uma redução na atividade das proteínas de fase aguda e controle do gasto metabólico em repouso em pacientes com câncer pancreático.

Modulação de nutrientes

As formulações desenvolvidas no futuro certamente irão investigar os efeitos da incorporação de novos substratos, como ácidos graxos *n*-3, TCM, nucleotídeos, arginina e glutamina em esquemas nutricionais. A segurança e a eficácia desses nutrientes estão sendo testadas em muitas condições experimentais, e os futuros estudos clínicos sem dúvida alguma irão incluir pacientes com câncer. A experiência no momento atual é mais limitada e relaciona-se principalmente com o conteúdo de aminoácidos e o componente calórico da dieta. Foi demonstrado que uma fórmula de nutrição parenteral enriquecida com BCAA a 50% (energia em 1,3 × gasto energético basal) e 1,2 g de proteína/kg por dia teve efeito significativo sobre a síntese de proteína corporal total, o equilíbrio da leucina e a incorporação de C^{14}-leucina na albumina plasmática, em comparação com uma solução parenteral enriquecida com apenas 19% de BCAA. Foi também sugerido que a solução enriquecida com BCAA pode ser menos eficiente do que uma solução padrão no aumento da síntese de proteínas tumorais.

Com relação à qualidade da fonte de energia, alguns estudos compararam dois esquemas diferentes de nutrição parenteral: um deles baseado em glicose e aminoácidos, e o outro, em glicose, gordura e aminoácidos. Os dados, que estão resumidos no Quadro 21.26, mostram não haver nenhuma diferença ou

Quadro 21.26 Efeitos da NPT com glicose (G) e glicose e lipídios (GL) sobre o estado nutricional

Categoria	G	GL
Peso corporal	↑ habitualmente ou = ↑	↑ habitualmente ou =
Albumina	=	=
TBPA, RBP	↑ ou =	=
Transferrina	↑ ou =	↑ ou =
Proteína total, fibrinogênio, IgA, C_4	=	=
IgG	↑	=
IgM, C_3A	↑	↑

TBPA, pré-albumina de ligação da tiroxina; RBP, proteína ligadora do retinol.

apenas uma vantagem marginal para a nutrição parenteral com glicose. De forma semelhante, alguns autores compararam um esquema de glicose total ou "quase total" com um esquema de gordura total ou "quase total". Foi demonstrado que a infusão de glicose (23 kcal/kg por dia) ou de gordura (31 kcal/kg) resultou em supressão significativa do catabolismo efetivo das proteínas (cerca de 15%) em pacientes com câncer GI baixo; por outro lado, não foi eficaz em pacientes com câncer GI alto. A infusão de glicose resultou em supressão da produção de glicose endógena (em pelo menos 55%), enquanto a infusão de lipídios foi associada a supressão mínima (9%). A infusão de lipídios não diminuiu a produção de glicose.

Apenas um estudo comparou o efeito metabólico de duas dietas enterais isonitrogenosas (1,5 g de proteína/kg por dia), isocalóricas (4,4 kcal/kg por dia), contendo diferentes qualidades de energia: uma com 31% na forma de gordura e a outra com 70% na forma de TCM mais arginina D-3-hidroxibutirato. Não houve nenhuma alteração significativa no balanço N do hospedeiro, na síntese, degradação ou taxa de renovação das proteínas corporais totais.

Suplementação de glutamina

Existe alguma polêmica quanto ao papel das dietas suplementadas com glutamina em pacientes com câncer, uma vez que os benefícios potenciais na proteção do intestino contra os efeitos enterotóxicos da quimioterapia e da radioterapia podem ser contrabalançados pela estimulação do metabolismo das células tumorais. Pesquisas experimentais em modelos tumorais mostraram que a nutrição parenteral suplementada com glutamina pode manter níveis intestinais mais elevados de glutationa, promovendo a altura das vilosidades jejunais em ratos tratados com 5-fluorouracil, e diminuindo a translocação bacteriana, em comparação com fórmulas padronizadas de nutrição parenteral. A administração de uma dieta enteral suplementada com glutamina a ratos portadores de tumores aumentou o conteúdo de DNA da mucosa do intestino delgado e resultou numa diminuição significativa da gravidade da enterocolite induzida pelo metotrexato, conforme indicado pela melhora dos parâmetros morfométricos, bem como em diminuição da incidência de culturas positivas no baço e nas taxas de morbidade e mortalidade associadas à quimioterapia.

Várias evidências experimentais indicam que a glutamina é o principal combustível respiratório da célula em alguns tumores experimentais, como, por exemplo, em hepatomas e fibrossarcomas, nos quais a taxa de captação de glutamina foi quantificada, levando a um conceito de que o tumor se comporta como uma espécie de "seqüestro de glutamina".

Em 1935, foi demonstrado que a proliferação de células HeLa em cultura (células cervicais malignas) é maior quando a concentração de glutamina é de pelo menos 1 mmol/L. Essa exigência *in vitro* pode refletir a demanda contínua de glutamina na ausência de suprimento *in vivo* normal (0,6–0,9 mmol/l). A ausência de glutamina no meio de crescimento de cultura de células malignas retarda a divisão celular e leva habitualmente à morte das células. Em contrapartida, estudos *in vivo* com ratos portadores de tumores mostraram que a nutrição enteral ou parenteral suplementada com glutamina aparentemente não estimula o crescimento do tumor, embora se tenha constatado um aumento de 20% na relação entre células euplóides e diplóides na massa tumoral de animais aos quais foi administrada glutamina por via intravenosa. Não se dispõe de nenhum dado em seres humanos, e é importante ter em mente que, devido à discrepância entre a relação peso do tumor/peso do hospedeiro e cinética celular em tumores experimentais *versus* humanos, é muito difícil extrapolar os achados laboratoriais para o contexto clínico.

Os dados sobre o câncer humano são escassos. Alguns autores relataram que as células do hepatoma humano consomem glutamina numa taxa cinco a dez vezes mais rápida que os hepatócitos normais, e que os pacientes com leucemia exibem uma taxa extremamente alta de consumo de glutamina. Os dados *in vivo* em seres humanos mostram uma considerável faixa na taxa de troca de glutamina no câncer GI, e o achado mais comum consiste em balanço ligeiramente negativo. Os efeitos clínicos da suplementação de glutamina em pacientes com câncer submetidos a transplante de medula óssea e/ou quimioterapia estão resumidos no Quadro 21.27. Uma possível explicação para a discrepância entre a literatura experimental e os resultados clínicos é a ocorrência de alterações na concentração circulante de glutamina quando o tamanho do tumor corresponde a pelo menos 10% do peso corporal. Nesse estágio, observa-se uma queda de 20% na concentração de glutamina no músculo, com efluxo de glutamina acelerado a partir do traseiro do animal, queda na extração de glutamina do intestino e conseqüente aumento na translocação bacteriana, sugerindo um defeito na barreira mucosa intestinal. Em geral, nesse estágio, o animal começa a mostrar sinais visíveis de caquexia e exibe uma aparência doente. Todavia, na prática clínica, não foi relatada nenhuma depleção intensa na maioria dos pacientes descritos na literatura e recebendo glutamina, e o peso do tumor quase sempre representou uma alta percentagem

Quadro 21.27 Efeitos da suplementação de glutamina sobre a mucosite e a diarréia em pacientes com câncer submetidos a TMO e/ou QT

	Referências
Nenhum efeito	
Mucosite no TMO: L-GLN IV, 30–40 g/dia	Ziegler *et al.*, 1992; Schloerb e Amare, 1993
Mucosite/diarréia no TMO: L-GLN oral, 16 g/dia	Jebb *et al.*, 1995
Mucosite/diarréia no TMO: L-GLN oral, 30 g/dia ± L-GLN IV	Schloerb e Skikne, 1999
Mucosite/diarréia/ingestão de alimentos no TMO: L-GLN oral, 30 g/dia	Coghlin-Dickson *et al.*, 2000
Mucosite na quimioterapia para leucemia aguda: ALA-GLN IV, 26 g/dia	Van Zaanen *et al.*, 1994
Mucosite com quimioterapia contendo 5 FU: L-GLN oral, 8 g/dia	Okuno *et al.*, 1999
Mucosite com quimioterapia contendo 5 FU: L-GLN oral, 16 g/dia	Jebb *et al.*, 1994
Diarréia no câncer de mama + doxifluridina: L-GLN oral, 30 g/dia	Bozzetti *et al.*, 1997
Efeito benéfico	
Mucosite no TMO autólogo: L-GLN oral, 4 g/m^2 por dia	Anderson *et al.*, 1998a
Mucosite no TMO autólogo para câncer de mama: L-GLN oral, 24 g/dia	Cockerham *et al.*, 2000
Diarréia após poliquimioterapia em alta dose para leucemia: L-GLN oral, 18 g/dia	Muscaritoli *et al.*, 1997
Diarréia e necessidade de terapia com loperamida após terapia com 5 FU para câncer colorretal: L-GLN oral, 18 g/dia	Daniele *et al.*, 2001

GLN, glutamina; IV, intravenosa; TMO, transplante de medula óssea; QT, quimioterapia.
Modificado de Ziegler (2001).
A lista completa de referências citadas está disponível em www.nutritiontexts.com.

do peso corporal do hospedeiro nos seres humanos, conforme observado nos tumores experimentais. Por conseguinte, é possível que ocorra toxicidade intestinal da quimioterapia antineoplásica por um mecanismo que independe totalmente daquele mediado pela concentração intracelular de glutamina, que ocorre durante a depleção nutricional.

Ácidos graxos poliinsaturados n-3

O ácido eicosapentaenóico (AEP) é um ácido graxo poliinsaturado essencial da classe *n*-3, encontrado em quantidades relativamente grandes no óleo de peixe. Trata-se de um precursor na síntese de prostanóides, levando a uma menor formação de prostaglandinas inflamatórias e protrombóticas, leucotrienos e tromboxanos do que aqueles derivados do ácido araquidônico. Os estudos de AGPI *n*-3, particularmente do AEP (C 20:5) e ADH (C 22:6), indicam que esses ácidos graxos podem evitar a ocorrência de caquexia e doença metastática em modelos de tumores experimentais. Embora o mecanismo envolvido ainda não esteja totalmente elucidado, o AEP pode inibir a proliferação celular e induzir a sua apoptose. A citotoxicidade pode estar relacionada a peroxidação dos lipídios e produção de radicais superóxido. Além disso, os efeitos metabólicos benéficos dos AGPI *n*-3 podem ser atribuídos à inibição da lipólise relacionada ao LMF através do bloqueio da atividade do cAMP nos adipócitos.

Na prática clínica, a eficácia da suplementação dietética com cápsulas de óleo de peixe (1 g) contendo AEP e ADH foi demonstrada em pacientes com carcinoma pancreático avançado. De fato, o AEP e o óleo de peixe reduziram os níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer pancreático, e, a despeito da perda de peso antes da entrada no estudo, depois de uma suplementação de três meses com óleo de peixe (2-6 g de AEP por dia), foi obtido um ganho ponderal mediano de 0,3 kg/mês ($p < 0,002$), bem como uma redução significativa na produção de proteínas de fase aguda.

Num artigo recente, 60 pacientes com tumores sólidos foram randomizados para receber suplementação dietética com óleo de peixe (18 g de AGPI *n*-3) ou placebo até a sua morte. Embora não tenha havido nenhum efeito sobre o peso corporal, o grupo tratado com AGPI *n*-3 apresentou uma sobrevida significativamente prolongada.

Manipulação metabólica

A hipótese de alimentar o hospedeiro sem estimular o crescimento do tumor através do uso de nutrição seletiva foi extensamente investigada em animais; entretanto, as aplicações clínicas têm sido escassas e baseadas principalmente em dietas com deficiência seletiva de alguns aminoácidos. Os dados experimentais são extremamente controvertidos: alguns estudos mostraram que os AGPI podem ser capazes de promover o crescimento do tumor ao estimular diretamente a mitose. Outros sugeriram que os tumores não podem realmente produzir depleção das reservas de lipídios do hospedeiro para sustentar o seu próprio crescimento, visto que a utilização da gordura pelo tumor é precária em virtude da ausência de enzimas-chave para a degradação dos AGNE e corpos cetônicos. Em estudos clínicos de seres humanos, foi constatado que a suplementação dietética com ácidos graxos *n*-3 inibe a gênese tumoral. Entretanto, há algumas evidências de que o metabolismo energético do sarcoma e carcinoma *in vivo* em seres humanos depende predominantemente da glicose, não havendo contribuição apreciável das calorias derivadas de

gorduras. A associação da nutrição parenteral baseada em lipídios com sulfato de hidrazina, um agente bloqueador da gliconeogênese, visa privar seletivamente o tumor ao interromper o ciclo de ganho energético do tumor/perda energética do hospedeiro em nível enzimático da fosfoenolpiruvato carboxicinase (Fig. 21.2).

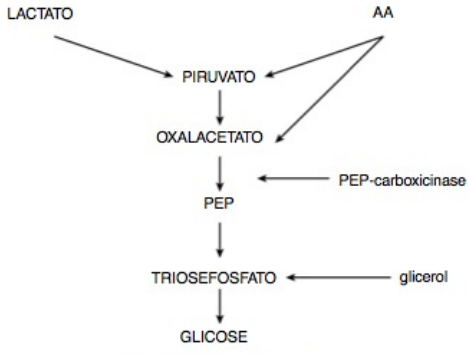


Fig. 21.2 Inibição da gliconeogênese.

Referências e leituras sugeridas

Bozzetti F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients. *JPEN J Paren Enteral Nutr* 1989; 13: 406–420.

Bozzetti F. Nutritional support in adult cancer patients. *Clin Nutr* 1992; 11: 167–179.

Bozzetti F. Lessons learned from studies on immune nutrition in post-operative patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 193–196.

Bozzetti F. Nutrition support in patients with Cancer. In: *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice* (J Payne-James, G Grimble, D Silk, eds). London: Greenwich Medical Media, 2001.

Bozzetti F, Gavazzi C, Cozzaglio L, Costa A, Spinelli P, Viola G. Total parenteral nutrition and tumour growth in malnourished patients with gastric cancer. *Tumori* 1999; 85: 163–166.

Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer* 1986; 58: 1378–1386.

McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition* 1990; 6: 233–240.

Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001; 131: 2578S–2584S.

22

Nutrição Pediátrica

Anthony F Williams

Mensagens importantes

- Uma criança apresenta uma imensa variação de maturidade e tamanho, desde o recém-nascido com 23 semanas de gestação e peso de 500 g até o adulto plenamente desenvolvido.
- O desafio a ser enfrentado para manter uma nutrição ideal na infância é compatibilizar o aporte nutricional com as demandas dessa faixa etária, para que todo o potencial genético da pessoa possa ser desenvolvido.
- Cerca de 11 a 12 milhões de crianças morrem anualmente no mundo antes de chegarem aos cinco anos de idade. A desnutrição é considerada a única causa ou uma causa contribuinte em cerca de 60% dos casos.
- O crescimento infantil envolve não só um aumento do tamanho do corpo, mas mudanças nas proporções corporais, nos tamanhos relativos dos sistemas de órgãos e na composição química do organismo.
- A nutrição é importante na maturação neurológica, gastrintestinal, renal e metabólica.
- O aleitamento materno está associado a desfechos de saúde mais favoráveis para a mãe e o bebê, mesmo em países industrializados.
- O retardo do crescimento de crianças pequenas em países industrializados está, em geral, mais vinculado às deficiências crônicas de energia, secundárias a práticas de cuidado inadequadas, do que a carências básicas de alimentos ou a doenças físicas de base.
- Hoje existem diversos produtos dietéticos e serviços de administração para nutrição enteral e parenteral especializada de crianças doentes de todas as idades e tamanhos.

22.1 Introdução

"Pediatria" é o tratamento das doenças durante a fase de crescimento e desenvolvimento. Na qualidade de disciplina clínica, a pediatria está inexoravelmente vinculada à "saúde da criança" — a promoção e a manutenção da saúde infantil. A criança, ou "paciente pediátrico", apresenta enormes variações de maturidade e tamanho, desde o recém-nascido com 23 semanas de gestação e 500 g até o adulto totalmente desenvolvido. O desafio a ser enfrentado para manter uma nutrição ideal na infância é compatibilizar a oferta nutricional com as demandas dessa faixa etária, para que todo o potencial genético da pessoa possa ser desenvolvido. Não atingir esse objetivo significa comprometer a saúde da criança e suas chances de sobrevida, influenciando também fortemente a saúde na vida adulta.

Por que as crianças são nutricionalmente vulneráveis?

No mundo todo, 11 a 12 milhões de crianças morrem a cada ano sem atingir cinco anos de idade. A desnutrição é considerada uma causa contribuinte ou a única causa em cerca de 60% dos casos. A especial vulnerabilidade da criança pode ser explicada pelo exame das influências atuantes sobre a demanda e o aporte de nutrientes.

Demandas

O crescimento impõe elevadas demandas metabólicas durante toda a infância, principalmente na fase de lactente (o primeiro ano de vida) e na adolescência. Crescer não é apenas aumentar de tamanho. À medida que a criança cresce, suas proporções corporais se alteram, com reflexos na maturidade da composição corporal e em modificações da repartição de nutrientes entre os sistemas orgânicos. Esses acontecimentos obedecem a uma programação específica do desenvolvimento e, portanto, os efeitos da insuficiência de oferta nutricional dependem, em grande medida, da idade da criança. Uma intensa restrição energética em uma fase muito inicial da infância, por exemplo, quando o compasso normal de crescimento é rápido e o cérebro ainda está em desenvolvimento, pode jamais ser recuperada. O resultado final é uma baixa estatura, associada a dificuldades do desenvolvimento cognitivo.

© 2005 Anthony F Williams. Para maiores informações sobre esse tópico, visite www.nutritiontexts.com

Aporte

O aporte inadequado de nutrientes na infância pode ter diversas causas. No caso de bebês muito prematuros, a imaturidade dos sistemas absortivo, metabólico e excretor pode restringir o aporte nutricional. Em crianças mais velhas, doenças (agudas e crônicas, somáticas ou psicológicas) tanto podem aumentar as demandas nutricionais quanto ter efeitos deletérios sobre a disponibilidade dos nutrientes. Entretanto, é provável que o fator mais importante seja simplesmente a disponibilidade de alimento. Esta é uma distinção fundamental entre insuficiência de aporte em crianças e em adultos. Os adultos em geral conseguem identificar os alimentos de que necessitam, enquanto crianças pequenas (que têm as maiores demandas) precisam de outras pessoas para alimentá-las. No que diz respeito às crianças, a carência de alimentos não se limita a países sem recursos; ela ocorre até mesmo em nações industrializadas, como decorrência de dificuldades de cuidados dos pais, deficiências educacionais e privação sócio-econômica.

Desequilíbrio entre aporte e demanda

As crianças também ficam em desvantagem em relação aos adultos quando o aporte nutricional não atende as demandas. Quanto menor a criança, menor as reservas de nutrientes e menor o tempo de duração dessas reservas. Além disso, a imaturidade dos sistemas metabólicos e excretor, associada às demandas relativamente elevadas de órgãos essenciais (como o cérebro), restringem a capacidade de adaptação à redução do aporte. Os motivos pelos quais as crianças são nutricionalmente vulneráveis estão resumidos no Boxe 22.1.

Esses pontos serão rediscutidos em maiores detalhes em tópicos posteriores do capítulo.

Boxe 22.1 Vulnerabilidade das crianças

Demandas elevadas

As demandas estão relacionadas a:

- Velocidade de crescimento
- Quantidade de tecido metabolicamente ativo (p. ex., cérebro) por unidade de massa corporal
- Ocorrência de doença

Restrições do aporte

O aporte pode ser restrito por:

- Imaturidade dos sistemas de absorção, metabólico e excretor
- Estágio do desenvolvimento (capacidade de providenciar alimentos e comer)
- Disfunção neurológica
- Transtorno psicológico
- Desvantagem social e educacional

Composição corporal

As reservas de nutrientes têm relação com:

- Dimensões absolutas do corpo
- Composição tecidual (proteína, gordura e água)

Boxe 22.2 Como a ciência da nutrição é aplicada à pediatria e à saúde infantil

Promoção da saúde infantil

- Prevenção primária, como, por exemplo, aleitamento materno, suplementação de vitaminas
- Prevenção secundária, como, por exemplo, rastreamento da deficiência de ferro ou da fenilcetonúria

Tratamento primário de doenças

- p. ex., dietas de exclusão (doença celíaca, alergia), dietas terapêuticas (erros inatos)

Suporte nutricional

- p. ex., alimentação do bebê de peso extremamente baixo ao nascer (< 1.000 g), tratamento da doença inflamatória intestinal

Aplicações da ciência nutricional à pediatria e à saúde infantil

Pessoas que praticam a pediatria e a saúde infantil aplicam, diariamente, os princípios da nutrição. O Boxe 22.2 enumera alguns exemplos relevantes para essa prática, tanto de países industrializados quanto de países carentes de recursos. Os avanços da nutrição clínica têm tido um impacto importante na sobrevivência infantil no mundo todo — ensaios bem controlados demonstraram, por exemplo, que a suplementação da vitamina A em países carentes de recursos reduz a mortalidade de pré-escolares em cerca de 30%. Nos países industrializados, avanços nas técnicas de suporte nutricional aumentaram muito a sobrevida de crianças enfermas, como aquelas que nascem extremamente prematuras ou desenvolvem doenças crônicas ou insuficiência intestinal.

Relevância a longo prazo da nutrição pediátrica

A otimização da nutrição no início da vida é, cada vez mais, considerada relevante na saúde a longo prazo. Embora vários mecanismos envolvidos ainda precisem ser esclarecidos, dados epidemiológicos demonstram claramente que os padrões de crescimento na vida fetal e no lactente têm correlação com o risco posterior de doença cardiovascular e de síndrome metabólica. Embora os efeitos sejam aparentemente mais acentuados em indivíduos cujas fases iniciais do crescimento tenham sofrido restrições graves, é importante perceber que, na prática, existe uma gradação do risco ao longo da faixa normal de tamanho e formato corporal. Portanto, os benefícios potenciais de uma nutrição ideal no início da vida para a saúde futura são, em nível populacional, bastante consideráveis.

A Fig. 22.1 mostra, em termos conceituais, como intervenções no início da vida podem integrar-se a intervenções em fases posteriores (no adulto e no idoso) para melhorar as perspectivas de saúde com o envelhecimento. Quando a capacidade funcional é maximizada nos primeiros anos de vida, o indivíduo passa a ter uma reserva maior, a partir da qual se iniciará o declínio na vida

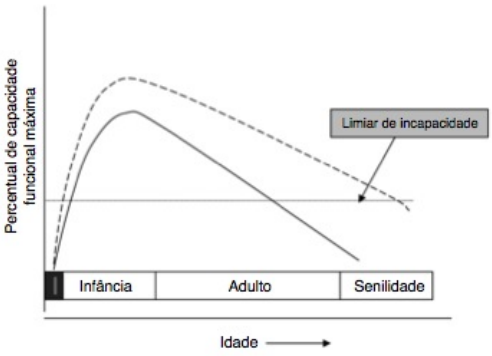


Fig. 22.1 Modelo de promoção integral da saúde pela otimização da nutrição no feto e na infância. A capacidade funcional máxima da pessoa é atingida como decorrência do crescimento tecidual e do amadurecimento na vida fetal (região em preto) e na infância. A partir daí, a capacidade funcional declina na vida adulta a uma velocidade determinada pela saúde, pelo estilo de vida e por fatores ambientais, e a pessoa termina por cruzar um "limiar de incapacidade". O tempo decorrido até esse ponto é, em parte, determinado pela altura do pico inicial da capacidade funcional, atingido por volta da adolescência. Reproduzida com permissão de Stein e Moritz (1999).

adulta. Essas abordagens atuam sinergicamente com intervenções em fases posteriores da vida para desacelerar a taxa de declínio da capacidade funcional. O efeito das duas é prolongar o tempo decorrido até que a capacidade funcional cruze um "limiar de incapacidade". Um dos exemplos desse tipo de efeito é a saúde óssea. A massa óssea nos anos tardios da vida poderia, teoricamente, ser otimizada pela obtenção de um pico de massa óssea na infância e no crescimento da adolescência, associada a medidas (tais como uma nutrição e um estilo de vida saudáveis) para desacelerar o declínio da massa óssea na vida adulta.

22.2 Crescimento

Crescimento, desenvolvimento físico e desenvolvimento mental são os processos que diferenciam crianças de adultos. O desenvolvimento físico envolve tanto um aumento das dimensões quanto da complexidade da estrutura do corpo, que obedece a regulação genética e endócrina. O padrão de crescimento exibe uma seqüência temporal característica, que é prejudicada quando o aporte de nutrientes é inadequado ou alguma doença impede a captação e utilização dos nutrientes. Portanto, a monitoração do crescimento é um instrumento clínico fundamental em pediatria e saúde infantil.

O processo de crescimento tem vários corolários quanto a demandas de nutrientes. Em primeiro lugar, dependendo da idade da criança, é "caro". No início da fase de lactente, por exemplo, quando o crescimento é mais rápido, pode consumir metade do aporte energético. Em segundo lugar, como a dominância e o tamanho relativo dos sistemas orgânicos mudam substancialmente ao longo do crescimento, a divisão de nutrientes entre eles também muda, afetando, em alguma medida, o equilíbrio das necessidades de nutrientes.

Medindo o crescimento: referências e tabelas de crescimento

O padrão normal de crescimento pode ser definido por uma referência de crescimento compilada a partir da determinação das medidas em crianças saudáveis normais. Uma das formas de construir uma referência de crescimento é medir crianças de idades diferentes em um mesmo momento (amostragem transversal). Uma outra possibilidade é acompanhar uma coorte de crianças à medida que crescem (amostragem longitudinal). Os dados obtidos podem ser reproduzidos graficamente sob a forma de gráficos de crescimento ou ser transformados em propriedades de uma distribuição normal, na forma de pontuações *z* ou *z*-escore (ou seja, a quantidade de desvios-padrão a partir da média). As primeiras são as mais empregadas no monitoramento clínico individual do dia-a-dia de crianças, enquanto as últimas são mais amplamente utilizadas para lidar com dados da população. Peso, altura (ou estatura) e diâmetro occiptofrontal (DOF; diâmetro da cabeça) são os parâmetros mais amplamente empregados na clínica, embora existam referências para outros parâmetros, como espessura da prega cutânea, circunferência da região média do braço e comprimento do joelho-calcanhar e do pé. As tabelas transversais podem não representar adequadamente variações interindividuais substanciais nos padrões normais de crescimento, em especial durante as fases de lactente e adolescência. Essa observação tem implicações clínicas e sua discussão é aprofundada mais adiante.

Tabelas de distância e de velocidade

Os dados de referência podem ser exibidos em termos de progressos absolutos (ou seja, distância percorrida) para a idade ou de velocidade de crescimento em uma idade específica (Fig. 22.2). O monitoramento clínico costuma ser realizado pelo uso de gráficos do primeiro tipo, que representam as variações interindividuais como linhas de centis. Os gráficos comumente utilizados na prática atual no Reino Unido foram compilados a partir de mais de 25.000 medidas transversais de peso e altura em crianças brancas inglesas, do País de Gales e escocesas que compunham as amostras de sete estudos conduzidos separadamente, entre 1978 e 1990. Este gráfico é conhecido como a referência de crescimento de 1990 para o Reino Unido (Fig. 22.3). O gráfico efetivamente utilizado na prática clínica adota nove linhas, em vez das sete mostradas na figura. Essas linhas representam os centis 0,4, 2, 9, 25, 50, 75, 91, 98 e 99,6. Cada faixa tem o espaçamento correspondente a dois terços do desvio-padrão acima ou abaixo da seguinte. Assim, fica fácil calcular quantos desvios-padrão a altura (ou o peso) da criança está acima ou abaixo da média (Fig. 22.4).

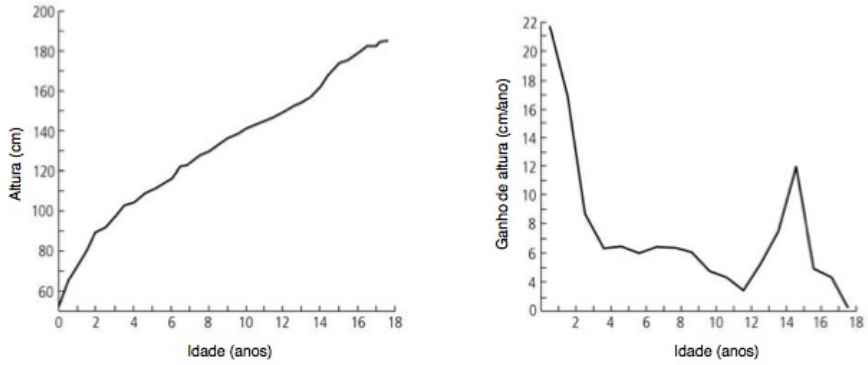


Fig. 22.2 Plotagem de altura alcançada *versus* velocidade do crescimento. Philippe de Montbeillard, um aristocrata francês do século XVIII, registrou medidas seqüenciais da altura do filho durante toda a infância. Essas foram plotadas de duas maneiras: a plotagem à esquerda mostra a altura atingida e a plotagem à direita a velocidade de crescimento em qualquer idade específica. Reproduzida com permissão de Tanner (1989).

Um pressuposto fundamental no uso dos gráficos de crescimento para monitoramento clínico é que a trajetória de crescimento de uma criança específica é paralela a uma linha de centil em um gráfico, um fenômeno conhecido como "canalização". Com poucas exceções fisiológicas, desvios dessa trajetória implicam nutrição insuficiente ou excessiva, ou a presença de um processo patológico de base que modifique a assimilação, as demandas e as perdas de nutrientes.

Os dados de crescimento representados no formato velocidade/idade são menos utilizados na clínica hoje em dia. São usados por especialistas para investigar e monitorar parâmetros em clínicas endócrinas/de crescimento, porém a necessidade de

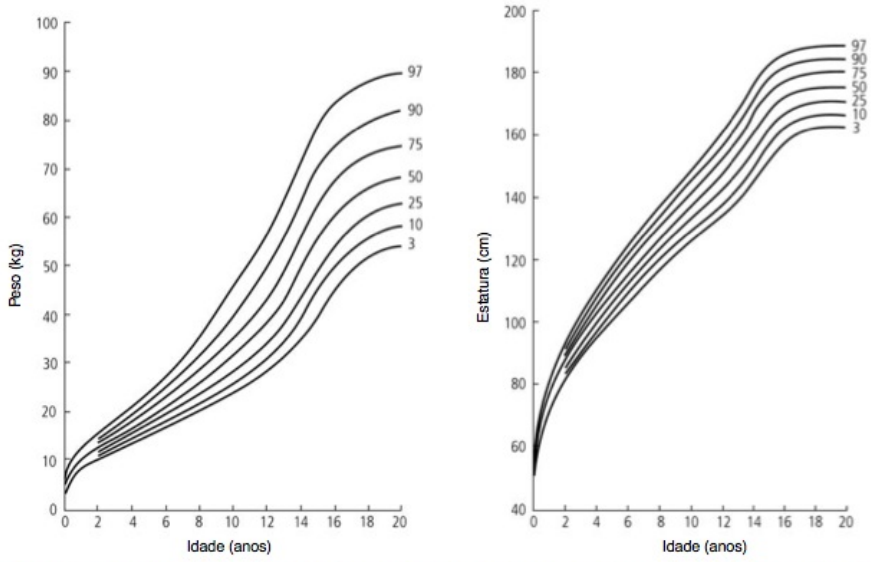


Fig. 22.3 Referência de crescimento de 1990 do Reino Unido. Estes gráficos mostram dados de peso e altura para rapazes britânicos. Foram compilados a partir de medidas transversais de mais de 25.000 crianças brancas, realizadas entre 1978 e 1990. Reproduzida com permissão de Freeman *et al.* (1990).

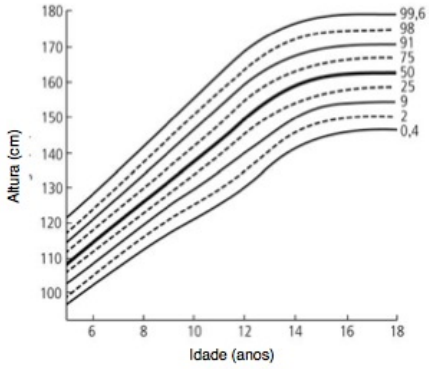


Fig. 22.4 Um gráfico de crescimento de "nove centis", mostrando as bandas de centis espaçadas a intervalos de dois terços de um desvio-padrão (ou seja, *z*-escore de 0,66). Esta é a apresentação mais utilizada atualmente na prática clínica no Reino Unido. Os dados aqui mostrados são de moças britânicas entre 5 a 18 anos incluídas na referência de crescimento de 1990 para o Reino Unido. Reproduzida de Cole (1994) com permissão do BMJ Publishing Group.

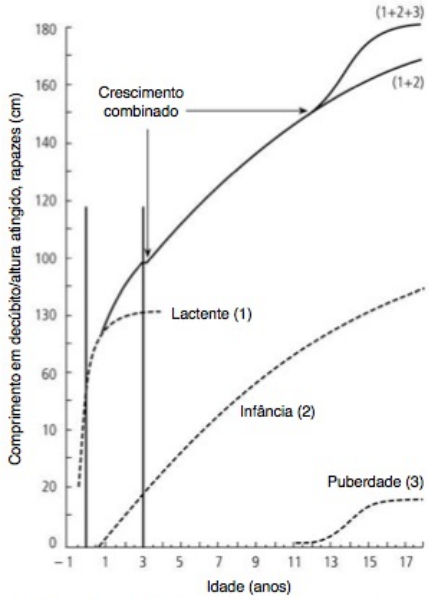


Fig. 22.5 O modelo "ICP" de Karlberg do crescimento humano. O gráfico mostra três linhas pontilhadas que representam a fase de lactente – *infancy* (1), infância – *childhood* (2) e puberdade – *puberty* (3). Essas curvas somam-se para formar uma curva de "crescimento combinado" (linha contínua). De Kelnar *et al.* (1998).

medidas extremamente apuradas restringe seu valor clínico, uma vez que o erro em qualquer estimativa de diferença é o dobro das medidas individuais utilizadas. Ainda assim, ao considerar as demandas de nutrientes, é possível ter *insights* úteis sobre a velocidade global de crescimento a partir do exame de um gráfico de velocidade. Na verdade, o padrão pode se resumir matematicamente a três curvas que se superpõem: as fases de lactente, criança e puberal (Fig. 22.5). Este é conhecido como o modelo ICP (*infant, child, pubertal*) de crescimento do lactente e reflete mudanças nas influências dominantes do crescimento que acompanham a idade:

- O crescimento do lactente é basicamente conduzido por nutrientes/insulina, constituindo uma extensão do padrão fetal.
- O crescimento da criança é predominantemente conduzido pelo hormônio de crescimento.
- O crescimento puberal é basicamente conduzido pela influência dos esteróides sexuais sobre a secreção do hormônio de crescimento.

O aumento da velocidade na puberdade é denominado "estirão puberal". Ocorre em uma idade substancialmente mais jovem nas meninas, por dois motivos. Em primeiro lugar, porque elas entram na puberdade mais cedo do que os meninos e, em segundo, porque o estirão ocorre em um estágio mais precoce e já começa a regredir quando a menina entra na menarca (Fig. 22.6). Esta adaptação ajuda a assegurar que o crescimento da criança esteja completo antes da ocorrência de uma gestação e que as demandas nutricionais de um eventual feto serão cobertas pelo depósito de reservas corporais maternas.

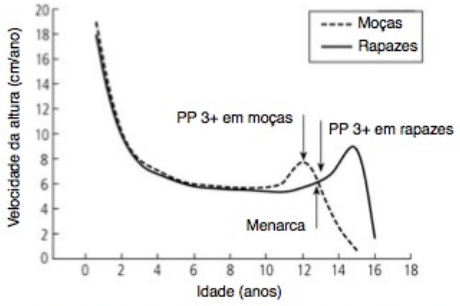


Fig. 22.6 Diferenças na seqüência temporal do estirão de crescimento da puberdade. As curvas de velocidade de crescimento para rapazes e moças estão superpostas. Estágios comparáveis de puberdade (classificação de pêlos pubianos 3) são indicados pelas setas. O estirão é claramente um acontecimento mais precoce na puberdade das moças do que na dos rapazes.

Crescimento ideal: o lugar dos padrões internacionais

As referências de crescimento são *descritivas*: apenas descrevem o padrão de crescimento da amostra selecionada. Entretanto, com freqüência são empregadas na clínica com um sentido *prescritivo*. Esse é o caso, por exemplo, quando são usados como um parâmetro para avaliar se o tamanho de uma criança de qualquer idade é normal ou anormal ou para avaliar o crescimento de grupos de crianças. Quando são usados dessa forma, obviamente é importante que reflitam um padrão associado a desfechos sociais, funcionais e de saúde ideais. O crescimento é afetado por numerosos fatores, que incluem pobreza, origem étnica e bem-estar emocional. É possível que estes fatores afetem adversamente o crescimento por meio de mecanismos além de redução do aporte nutricional. Os centros superiores poderiam teoricamente, por exemplo, atuar sobre a regulação hipotálamo-hipofisária da secreção do hormônio de crescimento.

Crianças de países carentes de recursos costumam ser menores do que suas equivalentes em países industrializados e poder-se-ia argumentar que, nessas comunidades, referências locais fossem mais relevantes para o monitoramento do crescimento. Entretanto, os estudos que compararam o crescimento de crianças privilegiadas e pobres *de um mesmo país* demonstraram grandes diferenças nas taxas de crescimento, sendo as primeiras freqüentemente compatíveis com os padrões observados nos países industrializados mais ricos. Este é um forte argumento a favor da aplicação de parâmetros internacionais de crescimento como medida para melhorar as condições nutricionais das crianças em âmbito global.

A referência do American NCHS (National Center for Health Statistics) — o Centro Nacional de Estatísticas de Saúde americano — foi usada como um parâmetro desse tipo durante muitos anos. Infelizmente, essa abordagem também tem seus entraves. Em primeiro lugar, importantes mudanças seculares no século XX foram associadas a mudanças nos padrões de crescimento das crianças até mesmo nos países ricos. Os padrões do NCHS baseiam-se em dados de crescimento de mais de 50 anos atrás e, hoje em dia, as crianças são tanto mais altas quanto mais pesadas. Em segundo lugar, a maioria dos lactentes incluídos na referência do NCHS foi alimentada artificialmente e os métodos de alimentação dos lactentes exercem influências importantes sobre o padrão de crescimento nessa fase. Por esses motivos, os gráficos do NCHS foram revistos recentemente, para constituir uma referência de crescimento de 2000 do CDC (Center for Disease Control).

Desvios fisiológicos das referências de crescimento

Embora o fenômeno da "canalização" seja a base para a utilização clínica dos gráficos de crescimento no monitoramento longitudinal, as crianças, individualmente, podem evidenciar padrões de crescimento que se desviam das linhas de centis, por motivos fisiológicos válidos. Esta tendência a atravessar para baixo e para cima os canais de linhas de centis é especialmente acentuada em dois estágios da vida: no lactente e na puberdade.

Lactente

Como os gráficos são compilados a partir de dados transversais, existe uma tendência a bebês situados em extremos da faixa de peso ao nascer demonstrarem uma regressão no sentido da média dos primeiros meses, cruzando os centis para cima ou para baixo (Fig. 22.7). Em uma determinada idade gestacional, o tamanho ao nascer é afetado principalmente pela função placentária (aporte de nutrientes) e pelo tamanho da mãe, mais do que pelo do pai. Um lactente que tenha sofrido restrições pelo ambiente intra-uterino crescerá de forma a preencher seu potencial genético, caso receba uma nutrição ideal após nascer, exibindo um crescimento compensatório. Por outro lado, um lactente com nutrição intra-uterina excessiva, como um filho de mãe diabética, pode apresentar uma compensação do crescimento para menos. Esses processos costumam já estar concluídos ao final do primeiro ano de vida, porém, em casos extremos, podem persistir até o segundo ano. Às vezes, é importante diferenciar clinicamente o crescimento compensatório para baixo exibido por um bebê excepcionalmente pesado (p. ex., o filho macrossômico de diabética) do retardo do crescimento. Portanto, para interpretar os padrões de crescimento do lactente é fundamental conhecer bem as medidas dos pais e a história perinatal.

Puberdade

A idade de início da puberdade varia muito entre os indivíduos. Embora os pêlos pubianos nas meninas surjam, em média, por volta de 11,9 anos, por exemplo, o 2º e o 98º centis para esse estágio têm uma distância de cinco anos, respectivamente (em 14,4 e 9,4 anos). Uma vez que a linha do 50º centil no gráfico de crescimento reflete a trajetória de crescimento de uma criança que entra na puberdade na média de idade, uma criança que apresente uma puberdade tardia pode evidenciar um aparente cruzamento para baixo das linhas de centil nesta idade, com uma aparente compensação posterior quando a puberdade ocorre (Fig. 22.8). O oposto também pode ocorrer no início da puberdade: uma criança pode evidenciar um aparente cruzamento precoce para cima e, depois, para baixo do centil. (Os gráficos de crescimento de Tanner-Whitehouse, baseados em dados colhidos na década de 1960, embutiam alguma previsão para esse fenômeno, mostrando a idade em que variações atribuíveis à puberdade poderiam ocorrer como uma área sombreada.) A interpretação pode ficar ainda mais confusa com a observação de que crianças mais altas e pesadas tendem a entrar na puberdade antes daquelas que são mais baixas e leves, enquanto aquelas com doença crônica podem evidenciar uma puberdade mais tardia. Esta adaptação pode ajudá-las a compensar seu crescimento para atingir sua altura final geneticamente deter-

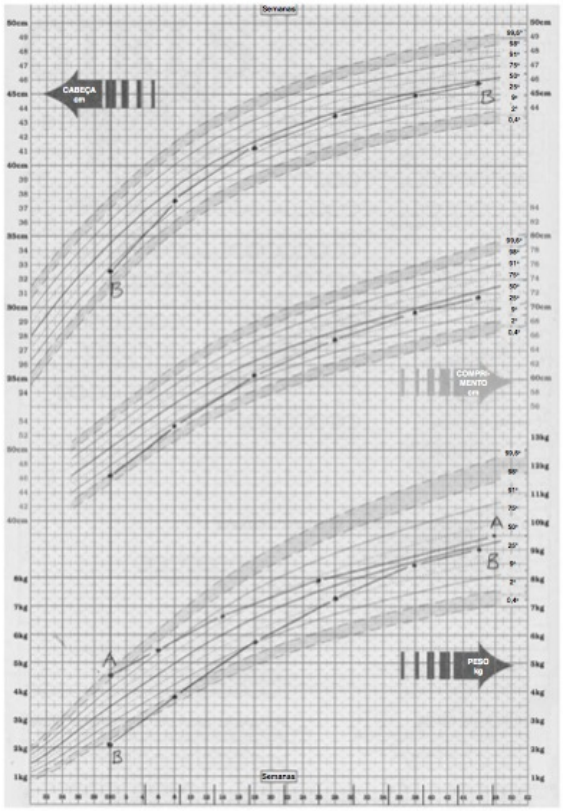


Fig. 22.7 "Compensação para mais" e "compensação para menos" no lactente. As curvas de crescimento foram plotadas para dois bebês. O bebê A, filho de mãe diabética, apresenta peso ao nascer acima do 97º centil. O ganho intra-uterino excessivo de peso foi uma decorrência da hiperglicemia materna e, conseqüentemente, fetal, e do hiperinsulinismo. Após o nascimento, o bebê "compensa para menos", na direção de sua estatura geneticamente determinada. O bebê B nasceu a termo com um peso ao nascer < 0,4 centil e um perímetro cefálico no 9º centil. Isso indica que a "cabeça foi poupada", o que é típico de um atraso do crescimento intra-uterino (ACIU) tardio. Após o nascimento, o bebê cruza vários centis para cima, um padrão indicativo de "compensação para mais", no sentido da estatura geneticamente determinada e já liberado das restrições intra-uterinas.

minada, apesar de acometidas de desnutrição de longa duração associada a doença.

Composição corporal e crescimento

O crescimento da criança não envolve apenas um aumento no tamanho do corpo, mas também mudanças nas proporções corporais, nos tamanhos relativos dos sistemas orgânicos e em sua composição química. Essas alterações têm implicações para:

- a natureza e quantidade das reservas corporais de nutrientes,
- a repartição de nutrientes entre os sistemas orgânicos e
- o potencial de restrição nutricional com efeitos por toda a vida.

As diferenças sexuais na composição corporal somente ficam evidentes após a puberdade.

Reservas de nutrientes

Mudanças na quantidade e na distribuição de reservas de gordura corporal são um exemplo das implicações do crescimento para as reservas de nutrientes. A Fig. 22.9 mostra como a massa corporal é distribuída entre gordura, proteína e água à medida que a criança cresce até os 10 anos. O compartimento de líquido extracelular é relativamente grande ao nascer, mas diminui de tamanho rapidamente. Esse processo é, em grande parte, o responsável pela perda normal de peso nos lactentes recém-nascidos durante a primeira semana de vida. Nos primeiros seis meses de vida, o peso do corpo mais do que duplica e a proporção de gordura aumenta de cerca de 14% para 25%. Assim, a massa de gordura média em um bebê de seis meses é cerca de quatro vezes a de um recém-nascido normal, correspondendo a 2 kg, contra 500 g. Essa necessidade de grandes depósitos de gordura (9 kcal/g) explica parcialmente o motivo pelo qual o crescimento é tão demandante do ponto de

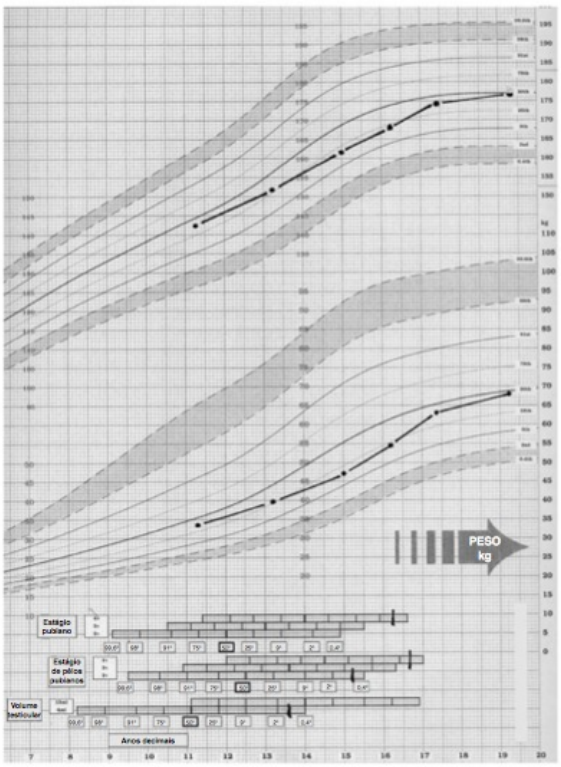


Fig. 22.8 Puberdade tardia. Este menino desenvolveu sinais de puberdade com uma idade já tardia. O estágio 4 dos pêlos pubianos só foi atingido aos 16 anos e meio (abaixo do 2º centil; idade média de pêlos pubianos 4 seria de 14 e meio). Uma vez que seu estirão puberal está atrasado, ocorre um aparente efeito de cruzamento para baixo de um espaço de centil tanto para o peso quanto para a altura. Isso se deve ao fato de o gráfico transversal refletir melhor a trajetória de crescimento dos rapazes que entram na puberdade na média de idade para esse acontecimento.

vista energético nesse estágio do desenvolvimento, respondendo por até 50% do consumo energético do bebê.

As conotações para sobrevivência em períodos de inanição são igualmente importantes e até mais drásticas quando se pensa no feto extremamente pré-termo. O compartimento de gordura em um feto de 25 semanas de gestação e 500 g de peso representa apenas 2 a 3% do peso do corpo — cerca de 10–15 g ou 90–130 kcal. O fornecimento de suporte nutricional, portanto, é uma medida urgente nesse tipo de paciente.

Sistemas orgânicos e repartição dos nutrientes

O Quadro 22.1 ilustra a contribuição relativa dos diversos sistemas orgânicos para o peso do corpo no lactente e no adulto. Uma diferença notável é o tamanho relativo do cérebro num bebê a termo, cujo cérebro está crescendo no pico de sua velocidade e conclui a maior parte do crescimento nos primeiros dois anos de vida. Essas mudanças têm efeitos importantes sobre a contribuição do metabolismo cerebral para o gasto energético em repouso (Fig. 22.10). O fato de a glicose ser o principal combustível do cérebro explica também o motivo pelo qual as necessidades de glicose mudam tanto com a idade. No adulto, a gliconeogênese hepática pode ser suprimida por uma infusão intravenosa de 1–2 mg de glicose/kg de peso corporal/minuto. Entretanto, o recém-nascido a termo precisa de 3 a 5 mg de glicose/kg de peso corporal/minuto e o prematuro com retardo do crescimento (com um cérebro relativamente muito maior), de cerca de 6 a 8 mg de glicose/kg de peso corporal/minuto. Se as exigências de glicose fossem expressas como quantidade por 100 g de peso de cérebro, surgiria um quadro diferente: as necessidades são semelhantes ao longo das faixas etárias.

Este exemplo mostra claramente como mudanças na composição corporal associadas ao crescimento afetam a repartição de nutrientes entre os sistemas orgânicos e, conseqüentemente, as exigências nutricionais expressas com base no uso de unidades de peso corporal.

Restrição de nutrientes e períodos críticos do crescimento

A Fig. 22.11 mostra os estágios na infância em que os diversos sistemas orgânicos encontram-se em fases de crescimento mais

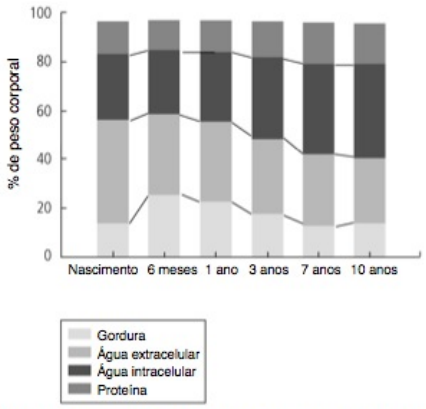


Fig. 22.9 Mudança nas dimensões relativas dos compartimentos do corpo com a idade. Desenhada utilizando dados de Fomon *et al.* (1982). Reproduzida com permissão pelo *American Journal of Clinical Nutrition* © Am J Clin Nutr. American Society for Clinical Nutrition.

rápido. É particularmente importante observar que o crescimento do cérebro fica praticamente concluído nos primeiros anos da infância. Uma restrição prolongada e intensa de nutrientes nessa idade pode associar-se a déficits funcionais por toda a vida.

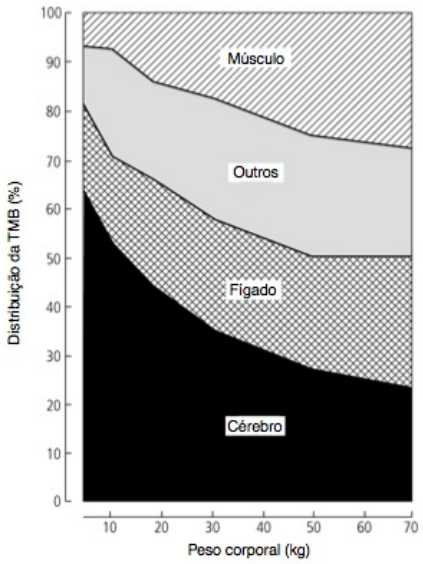


Fig. 22.10 Mudança no fracionamento da energia segundo a idade. Reproduzida com permissão de Holliday (1971).

Quadro 22.1 Percentual de peso corporal ocupado pelos diversos tecidos e órgãos nos vários estágios de desenvolvimento humano

	Feto de 24 semanas	Recém-nascido a termo	Adulto
Músculo	25	25	40
Osso	22	18	14
Coração	0,6	0,5	0,4
Pulmões	3,3	1,5	1,4
Fígado	4	5	2
Rins	0,7	1	0,5
Cérebro	13	12	2,0

De Widdowson (1981).

A subnutrição crônica no início da vida resulta em redução da estatura (restrição do crescimento linear), que é extremamente comum em muitos países sem recursos. Até um terço à metade de todas as crianças desses países podem ser afetadas. Nesses contextos, aparentemente uma altura mais do que 2 desvios-padrão abaixo da média definida nos gráficos da OMS (*z*-escore –2,0) parece estar associada a um déficit posterior de QI por volta de 10 pontos. A extensão em que isso reflete uma privação

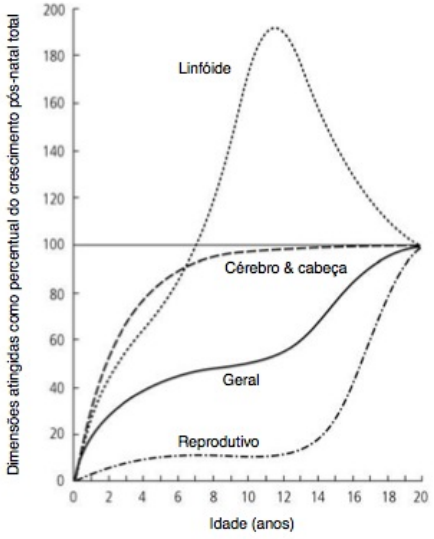


Fig. 22.11 Mudanças nas dimensões relativas dos sistemas orgânicos segundo a idade. O gráfico mostra a idade em que os órgãos atingem um determinado percentual de seu tamanho aos 20 anos (100%). Observe que 90% do crescimento do cérebro é concluído nos primeiros três anos de vida e que o tamanho relativo dos órgãos linfóides na infância ultrapassa significativamente o tamanho na vida adulta. Reproduzida com permissão de Tanner (1989).

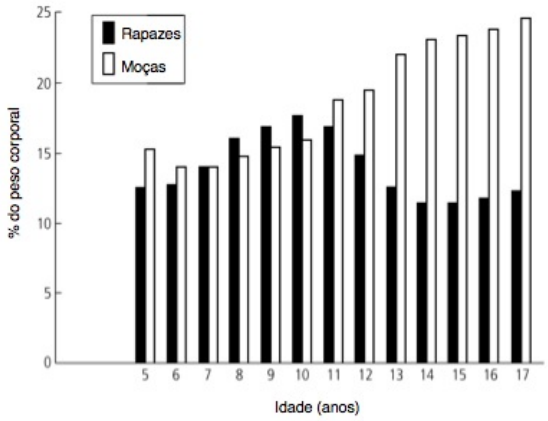


Fig. 22.12 Diferenças entre rapazes e moças no desenvolvimento do compartimento de gordura. As barras representam a gordura como um percentual do peso corporal. A diferença entre os sexos somente se torna significativa após a puberdade. De Widdowson (1981).

de nutrientes, em oposição aos efeitos de numerosos fatores de confusão (p. ex., pobreza e baixo peso ao nascer), é incerta. Existem mecanismos para poupar a nutrição cerebral em vigência de carências de nutrientes. O recém-nascido que apresenta um retardo do crescimento intra-uterino como decorrência de insuficiência placentária, por exemplo, tem um corpo pequeno, com membros finos e uma cabeça grande, pois o fluxo sangüíneo e os nutrientes são desviados para longe dos órgãos somáticos, visando chegar ao cérebro. Em um grau menor, essa preservação cerebral, com modificações análogas nas proporções do corpo, também é evidenciada em crianças pequenas desnutridas.

Diferenças sexuais na composição corporal

No início da vida, a composição corporal de meninos e meninas é bastante comparável. Entretanto, surgem diferenças importantes na puberdade, como mostra a Fig. 22.12. Nas meninas, a gordura corresponde a uma proporção muito mais elevada do ganho de peso puberal do que nos meninos, que depositam mais massa corporal magra. Essas diferenças refletem a dominância dos esteróides androgênicos nos meninos, mas servem também para garantir que as meninas tenham reservas energéticas mais adequadas para atender às demandas posteriores da gestação e da amamentação.

Os principais pontos sobre crescimento e composição corporal são resumidos no Boxe 22.3.

22.3 O impacto do desenvolvimento sobre a nutrição

"As crianças não são simplesmente adultos pequenos" — estão crescendo e exibem alterações de desenvolvimento que as habilitam melhor a atender às demandas metabólicas. As modificações do sistema gastrintestinal no decorrer do desenvolvimento, por exemplo, aumentam a eficiência da absorção de nutrientes, enquanto aquelas observadas no fígado e rim progressivamente aumentam a capacidade da criança para se adaptar à oferta excessiva ou insuficiente de nutrientes. Talvez mais importante do que tudo seja a maturação neurológica da criança, que facilita a transição da dependência total do lactente até o adulto independente, capaz de buscar e escolher seu aporte de alimentos. Esta seção examina algumas das principais alterações nutricionais verificadas durante o desenvolvimento da criança.

Amadurecimento neurológico

A fase de lactente, que corresponde aos primeiros 12 meses de vida, é um período de modificações particularmente rápidas no

Boxe 22.3 Crescimento

- Uma referência de crescimento pode ser compilada a partir de dados transversais ou longitudinais
- As referências de crescimento podem ser representadas graficamente (gráficos de centis) ou estatisticamente (*z*-escores)
- Gráficos transversais podem não revelar variações normais nos padrões de crescimento durante a fase de lactente e a puberdade
- O crescimento é uma medida sensível da saúde, da oferta de nutrientes e das condições sócio-econômicas. Essas influências são muito mais fortes do que a origem étnica
- O padrão de crescimento pode ser resumido nas fases de lactente, infância e puberal (modelo ICP de Karlberg). Essas fases refletem diferentes influências endócrinas
- A composição corporal e as dimensões relativas dos sistemas orgânicos mudam à medida que o crescimento prossegue. A cronologia das agressões nutricionais, portanto, determina o desfecho
- As diferenças sexuais da composição corporal aparecem na puberdade
- O estirão de crescimento é mais precoce na puberdade feminina e mais tardio na puberdade masculina

Quadro 22.2 "Marcos do desenvolvimento" no amadurecimento neurológico relacionado à alimentação

Marco do desenvolvimento	Idade em que é atingido
Sugar e deglutir	Desde cerca de 34 semanas de gestação O reflexo de sucção desaparece por volta dos 4 meses
Reflexo de posicionamento e deambulação ("rooting")	Presente a termo. Desaparece em torno dos 4 meses
Aceitação coordenada da colher	Por volta dos 6 meses
Coloca a mão na colher	Entre 5 a 6 meses
Senta sem apoio	Por volta de 7 meses
Transfere objetos de uma mão para outra	Em cerca de 8 meses
Pinça manual	Por volta de 10 meses
Movimentos de mastigação rotatórios plenos	1 a 2 anos
Segura a colher ou xícara para se alimentar	12 a 18 meses
Alimenta-se sozinho (porém, sem muita organização)	18 meses a 2 anos

desenvolvimento, durante o qual o lactente a termo típico triplica seu peso e passa da dependência total do leite à aceitação de uma dieta mista, compatível com a cultura da família. Esse processo de diversificação nutricional é gradual e o compasso da mudança precisa respeitar, em especial, a cronologia das alterações psicomotoras e mentais normais do desenvolvimento, que costumam ser denominadas "marcos do desenvolvimento". Marcos com especial relevância para o desenvolvimento do comportamento alimentar são mostrados no Quadro 22.2. Deve-se observar que os marcos do desenvolvimento são apenas aproximações e que pode haver uma substancial variação normal entre crianças específicas.

Na observação do quadro, é útil saber que os pediatras costumam dividir os marcos de desenvolvimento em quatro grupos (ou "campos"):

- função motora grosseira e manutenção da postura,
- função motora fina (manipulação) e visão,
- fala e audição, e
- psicológico e social.

O sucesso da alimentação exige uma convergência em todos os campos. A criança precisa conseguir ficar sentada confortavelmente, manter a cabeça ereta e girá-la (motor grosseiro), apresentar movimentos coordenados da orofaringe para engolir (fala), ser capaz de localizar o alimento com a mão e transferi-lo para a boca (visão e motor fino) e interagir com o cuidador (psicológico). Como conseqüência, crianças com paralisia cerebral (um transtorno da postura e do movimento provocado por lesão não-progressiva do cérebro em desenvolvimento, no qual a musculatura torna-se rígida ou "espástica", dificultando os movimentos coordenados) freqüentemente têm importantes problemas alimentares e retardo do crescimento. Isso se deve a sua dificuldade de controle motor, apesar da capacidade intelectual normal e da integridade da sensibilidade especial. Essas crianças precisam ser ajudadas a posicionar o corpo e é necessária atenção cuidadosa à textura e à consistência dos alimentos oferecidos, para que elas consigam aprender a comer.

A sistematização do desenvolvimento das habilidades complementares da alimentação desta maneira enfatiza também vários outros pontos:

- A criança precisa estar "pronta", do ponto de vista do desenvolvimento: não há sentido algum em oferecer sólidos antes de a criança conseguir comer com a colher. Na verdade, fazê-lo equivaleria a uma alimentação forçada, o que afetaria negativamente o comportamento alimentar.
- A introdução de alimentação complementar em horários apropriados pode ajudar também a estimular o desenvolvimento, ao promover o uso coordenado dos grupos musculares. Estimular a introdução de sólidos desde cerca de seis meses, por exemplo, provavelmente ajuda a "treinar" os músculos que posteriormente serão importantes na fala. A sucção mamária ou da mamadeira exige a movimentação da língua apenas no plano sagital, enquanto a conformação dos sólidos em um bolo implica a necessidade de uma obtenção gradual dos movimentos rotatórios da língua necessários à fala. Existem relatos não-sistematizados de freqüente associação entre problemas de alimentação no início da vida e retardo da fala, embora não se saiba se um é a conseqüência do outro ou se ambos refletem um retardo subjacente na maturação neurológica.

O impacto do desenvolvimento neurológico sobre a nutrição é resumido no Boxe 22.4.

Amadurecimento gastrintestinal

O intestino torna-se maduro do ponto de vista anatômico por volta da 24ª semana de gestação e observa-se trânsito de líquidos pela parte superior do intestino desde o início do segundo trimestre da gravidez. É possível observar deglutição fetal na ultra-sonografia e a obstrução relacionada a anomalias congê-

Boxe 22.4 Impacto do desenvolvimento neurológico sobre a nutrição

- Crianças amadurecem do ponto de vista neurológico seguindo uma seqüência bem definida, assinalada por "marcos do desenvolvimento"
- O desenvolvimento da alimentação exige a integração dos marcos do desenvolvimento em todos os campos: motor grosseiro, motor fino, fala e psicossocial
- A cronologia apropriada e a progressão da alimentação complementar pressupõem o reconhecimento desse processo

nitas (p. ex., atresia do esôfago ou duodeno) provoca acúmulo de um excesso de líquido amniótico (poliidrâmnio). A água engolida é absorvida no intestino delgado e excretada pelos rins fetais; assim, existe uma renovação do compartimento hídrico do líquido amniótico. Não existe ganho ou perda final no trânsito através do intestino grosso, que acumula mecônio (uma substância pegajosa verde-escura). O mecônio costuma ser excretado até 24 horas após o nascimento (a excreção durante o trabalho de parto pode ser indicação de estresse fetal, decorrente de hipoxia e isquemia). Um atraso na excreção do mecônio costuma indicar obstrução intestinal inferior ou disfunção de motilidade, como ocorre na doença de Hirschsprung.

Estudos em animais demonstraram que a alimentação é um estímulo trófico importante para promover o desenvolvimento pós-natal do intestino. A alimentação com leite provoca tanto uma hipertrofia (aumento do tamanho celular) quanto uma hiperplasia (aumento no número de células) do intestino delgado. O leite homólogo (ou seja, de animal da mesma espécie) aparentemente é mais efetivo do que os leites artificiais nesse sentido. Isso provavelmente reflete a presença de fatores peptídicos de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico e a lactoferrina, no colostro. Dessa forma, a capacidade de absorção da mucosa do recém-nascido aumenta rapidamente após o nascimento, como resposta à alimentação enteral. A alimentação precoce também estimula a liberação de "hormônios intestinais", que incluem colecistoquinina, motilina e enteroglucagon que, respectivamente, ajudam a estimular o fluxo de bile, o trânsito intestinal e a integração do metabolismo hepático à alimentação.

Apesar da observação de que cerca de metade do aporte energético do lactente provém de gordura, o pâncreas é relativamente pequeno por ocasião do nascimento e a secreção de lipase pancreática é modesta. Este aparente paradoxo é explicado pela existência de outros efetores da digestão luminal de gordura. Um dos fatores compensatórios é o início da digestão da gordura no estômago, em pH ácido, mediante a liberação da lipase lingual durante a sucção. Um outro é a presença de uma lipase ativa em pH duodenal e estimulada por sais biliares no leite materno. A presença desta última é um dos motivos pelos quais os lipídios do leite materno são absorvidos de forma mais efetiva do que os de fórmulas lácteas ou outros tipos de leite.

Quando o lactente nasce prematuro, a digestão da gordura está menos bem desenvolvida do que no bebê a termo. O início da alimentação enteral é prejudicado, ainda, pela ausência de uma propulsão efetivamente coordenada, decorrente do atraso da maturação na propagação de um complexo motor migratório. Este último surge por volta da 34ª semana de gestação, concomitantemente à instalação de mecanismos efetivamente coordenados de sucção e deglutição. Sabe-se, contudo, que o início da alimentação pode de fato "acelerar" a maturação dos padrões de motilidade. A alimentação enteral, portanto, em geral é iniciada até em fetos muito prematuros (24ª a 26ª semanas de gestação) em pequenas quantidades tão cedo quanto possível após o parto. O volume é gradualmente aumentado para efetuar essa transição.

Um outro aspecto importante da maturação intestinal é a evolução da proteção imunológica no lactente. A infecção intestinal é uma das principais causas de óbito em lactentes e crianças pequenas. Além disso, é preciso que se desenvolvam mecanismos para permitir ao lactente reconhecer antígenos nocivos e, ainda assim, desenvolver tolerância aos alimentos. Diversos fatores têm importância nesse sentido:

- A provisão de imunidade secretória passiva específica (imunoglobulina A secretória) pelo eixo enteromamário da amamentação.
- A presença de fatores imunológicos inespecíficos no leite materno (p. ex., lisozima, lactoferrina e o sistema lactoperoxidase).
- A promoção de uma flora de intestino grosso dominada por bifidobactérias, em vez de microrganismos coliformes. Isto é parcialmente atribuível ao efeito prebiótico dos oligossacarídeos não-absorvíveis do leite materno, no qual estes últimos constituem em torno de 10% do conteúdo de carboidratos.

Embora este terceiro fator seja muito citado como importante na proteção do intestino contra infecções, a natureza da flora do intestino grosso também pode ser importante para determinar a tolerância imunológica sistêmica, por intermédio da regulação do equilíbrio relativo da atividade T auxiliar/supressora (ver Cap. 7).

O papel da maturação gastrintestinal na nutrição é mostrado no Boxe 22.5.

Boxe 22.5 Maturação gastrointestinal

- A alimentação enteral é um importante estímulo para a maturação GI precoce
- A digestão de gordura pelo pâncreas é relativamente imatura ao nascer, embora as atuações da lipase lingual e de uma lipase presente no leite materno ajudem a compensar essa imaturidade
- O leite materno, em especial, ajuda a promover o desenvolvimento GI e é importante para protegê-lo de infecção
- A natureza da flora do intestino grosso (especialmente a presença de lactobacilos) é influenciada pela alimentação e provavelmente influencia o surgimento de tolerância imunológica sistêmica

Amadurecimento renal

Ao nascer, tanto a taxa de filtração glomerular (TFG) quanto a capacidade de concentração tubular renal estão reduzidas. Isso limita a quantidade de soluto depurada do sangue e aumenta a demanda por água livre para eliminar o excesso dietético em uma urina relativamente diluída. O termo carga de soluto renal (CSR) é utilizado para descrever a quantidade de soluto absorvido da dieta que excede as demandas do crescimento e precisa ser eliminada pelos rins. Estressores como febre ou diarréia podem comprometer ainda mais a capacidade de excreção, ao aumentarem as perdas aquosas insensíveis e fecais e reduzirem a disponibilidade de água para a formação de urina. A retenção do soluto provoca, então, desidratação hiperosmolar.

O carboidrato e a gordura não contribuem para a carga de soluto renal, pois são inteiramente eliminados por vias não-renais (oxidação a CO_2 e água). Os principais componentes da CSR são o sódio (Na), o potássio (K), o cloro (Cl) e o fósforo absorvido (P_a), juntamente com a quantidade de uréia formada pela oxidação das proteínas que excedem as demandas do crescimento. Esses constituem a carga potencial de soluto renal (SCPSR). Entretanto, a CSR efetiva depende não apenas da composição do alimento, mas também da velocidade de crescimento do bebê (que influencia a taxa de retenção de solutos) e das perdas aquosas não-renais. Em vigência de diarréia, estas últimas podem ser ignoradas e a CSR calculada da seguinte forma:

$$\text{CSR estimada} = \text{SCPSR} - (0{,}9 \times \text{ganho de peso em g/dia}) \text{ mosmol/L}$$

A SCPSR, por sua vez, pode ser expressa pela fórmula:

$$\text{SCPSR} = N/28 + Na + Cl + K + P_a \text{ mosmol/L}$$

Nas duas fórmulas, a composição elementar é expressa em mmol/L. O fator 0,9 na primeira equação é uma estimativa que compensa o descarte de solutos devido ao crescimento (0,9 mmol para cada grama de peso ganho). Esta observação reenfatiza o postulado de R. A. McCance, de que o crescimento constitui o "terceiro rim" do lactente, e explica por que, paradoxalmente, os lactentes toleram aportes protéicos que seriam, proporcionalmente, elevados demais para um adulto com TFR tão baixa quanto a deles, resultante de doença renal (ver Cap. 13). O divisor 28 na segunda equação, aplicado à fração total de soluto nitrogenado (N/mg), assume que o número modal de átomos de nitrogênio por molécula de soluto nitrogenado urinário seja 2, ou seja, de que ele corresponda a uréia.

Como complicação final, a quantidade de água consumida é parcialmente determinada pela densidade energética de cada tipo de alimento: lactentes que consumem alimentações densas em energia recebem um volume menor e, conseqüentemente, menos água. Portanto, embora os cálculos anteriores mostrem a SCPSR em mosmol/L, é mais lógico expressá-la como mosmol/100 kcal. O Quadro 22.3 mostra a SCPSR de diversos tipos de alimentação calculados das duas formas. Tanto do ponto teórico quanto na perspectiva epidemiológica (risco de desidratação hipernatrêmica) é possível demonstrar que alimentações com SCPSR < 27 mosmol/100 kcal são seguras, enquanto aquelas > 38 mosmol/100 kcal associam-se a maior risco de desenvolvimento de desidratação hiperosmolar. Para fins regulatórios, foram propostos para fórmulas infantis limites de 30 a 35 mosmol/100 kcal.

O papel da maturação renal na nutrição é mostrado no Boxe 22.6.

Amadurecimento metabólico

Ao nascer, o recém-nascido normal precisa realizar uma rápida transição do aporte contínuo transplacentário de nutrientes para um padrão de alimentação enteral intermitente. Inicialmente, na fase de implantação da lactogênese estágio II (pós-parto), a quantidade de energia comportada pelo leite materno é pequena. Volumes típicos de apenas 50 a 100 ml podem ser consumidos no primeiro dia de vida, aumentando-se para 600 a 800 ml ao final da primeira semana. Em função da necessidade de atender demandas metabólicas obrigatórias elevadas (nesse estágio, o metabolismo cerebral é responsável por metade do gasto energético em repouso, ver Fig. 22.10) com um aporte tão baixo, os mecanismos contra-reguladores estão bem desenvolvidos. Com a interrupção do aporte transplacentário de glicose, ocorre um pico de secreção de glucagon, que desencadeia gliconeogênese.

Quadro 22.3 Cálculo da carga potencial de soluto renal (SCPSR) para diversos leites

	Concentrações de nutrientes					Carga potencial de soluto renal (SCPSR)			
						Componentes da SCPSR		SCPSR total	
Tipo de alimento lácteo	Proteína (g/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	K (mmol/L)	P_a (mmol/L)	Uréia (mosm/L)	Σ dos eletrólitos (mosm/L)	(mosm/L)	mosm por 100 kcal
Leite humano	10	7	11	13	5	57	36	93	14
Fórmulas à base de leite	15	8	12	18	11	86	49	135	20
Leite de vaca integral	33	21	30	39	30	188	120	308	46

Reimpresso de Fomon e Ziegler (1999) com permissão da Elsevier.

Boxe 22.6 Maturação renal

- Lactentes pequenos, principalmente os prematuros, apresentam redução da taxa de filtração glomerular (TFG), assim como da capacidade de concentração tubular (CCT)
- A quantidade de soluto na dieta que ultrapassa a necessária para o crescimento é conhecida como carga de soluto renal (CSR)
- Uma TFG baixa, principalmente no feto muito pré-termo, reduz a depuração da CSR pelos rins, contribuindo para a uremia
- Os déficits da capacidade de concentração tubular exigem que o lactente receba água suficiente para eliminar a CSR ou seu plasma ficará hiperosmolar
- A sobrecarga potencial de soluto renal (SCPSR) de uma mamada costuma ser maior do que a CSR, porque o crescimento consome o soluto, atuando efetivamente como um "terceiro rim"

Cerca de 1% do peso corporal dos recém-nascidos corresponde a glicogênio, que constitui uma importante reserva energética a curto prazo. O pico de glucagon também promove gliconeogênese: glicerol (das reservas de gordura), alanina (do músculo), lactato e piruvato atuam como substratos.

A secreção de adrenalina também é um importante contraponto à atuação da insulina, que domina o meio metabólico fetal. A adrenalina estimula a lipólise das reservas de gordura e a degradação protéica muscular (que libera alanina, um substrato para a gliconeogênese) durante as primeiras horas de vida. O hormônio de crescimento e o cortisol também desempenham papéis importantes: crianças com deficiência de hormônio de crescimento ou cortisol podem evidenciar uma significativa hipoglicemia neonatal. A transição do metabolismo à base de carboidratos para o metabolismo da gordura é evidenciada por:

- queda no quociente respiratório de 1,0, na primeira hora de vida, para 0,08 a 0,85 por volta de 8 a 12 h de vida, e
- surgimento de uma cetonemia significativa entre 24 a 48 h de vida ("cetogênese do recém-nato").

Como contraponto, algumas vias importantes para o metabolismo protéico encontram-se menos maduras no lactente pequeno, principalmente no prematuro. A capacidade de sintetizar uréia após a desaminação de aminoácidos é reduzida, da mesma forma que a capacidade de interconversão de determinados aminoácidos essenciais. Isto aumenta muito as necessidades metabólicas de cisteína e taurina (sintetizadas com menos facilidade a partir da metionina) e de tirosina (normalmente sintetizada a partir da fenilalanina).

Essas aparentes deficiências metabólicas talvez reflitam o fato de que o lactente pequeno é fortemente anabólico e, quando saudável, tem pouca necessidade de dispor do excesso de aminoácidos. Na verdade, o mais característico do meio metabólico do lactente pequeno é a necessidade de conservar nitrogênio no interesse da economia de proteína. Assim, o aporte de nitrogênio do leite materno é relativamente baixo, mas o lactente consegue manter o balanço nitrogenado em função do seguinte:

- alta qualidade da proteína do leite materno (convencionalmente utilizada como referência para calcular as pontuações de aminoácidos de proteínas alternativas — como a de leite de vaca ou de soja — utilizados em fórmulas infantis) e
- existência de mecanismos de resgate colônico. Quase um quarto do nitrogênio no leite materno corresponde a "nitrogênio não-protéico" (grande parte dele uréia) e existem boas evidências de que o lactente consegue incorporá-lo à proteína corporal. (A constatação de que o nível de nitrogênio não-protéico é elevado motivou alguns autores a argumentarem que o conteúdo protéico do leite materno não deve ser determinado pela aplicação do fator convencional, de 6,38, ao nitrogênio medido pela técnica de Kjeldahl. Um fator de 5,18 provavelmente reflete com mais confiabilidade o teor de proteína nutricional do leite materno.)

O papel da maturação metabólica na nutrição é mostrado no Boxe 22.7.

22.4 Alimentação do lactente

As seções anteriores mostraram que o lactente vive um período de especial vulnerabilidade nutricional: a taxa potencial de crescimento é rápida, as reservas corporais são baixas e a imaturidade funcional restringe a adaptação tanto a uma oferta insuficiente quanto excessiva. A alimentação do lactente, portanto, justifica um atento acompanhamento.

Amamentação

O estabelecimento de uma amamentação bem-sucedida é crucial para a saúde geral da mãe e do bebê em qualquer ambiente (ver Caps. 15, 16 e 18 no livro *Nutrição na Saúde Pública* desta série). Em resumo, os principais ganhos de saúde associados à amamentação são a redução da vulnerabilidade a infecções gastrintestinais e respiratórias (inclusive de ouvido) e a supressão da ovulação, que provoca uma redução na demanda por recursos familiares. Os ganhos a longo prazo podem também incluir vantagens no

Boxe 22.7 Maturação metabólica

- Os mecanismos de contra-regulação estão bem desenvolvidos no recém-nascido a termo
- Eles são fundamentais para efetuar a transição do aporte transplacentário contínuo de nutrientes para a alimentação enteral intermitente controlada pelo apetite
- As elevadas demandas metabólicas e a imaturidade de algumas etapas metabólicas implicam que um número maior de aminoácidos é essencial ou condicionalmente essencial para o lactente pequeno
- A proteína do leite materno é de alta quantidade
- A elevada qualidade da proteína e a existência de mecanismos que promovem economia de nitrogênio no bebê são os motivos pelos quais o teor protéico nutricional do leite materno parece ser relativamente baixo

Boxe 22.8 Aleitamento materno

- O aleitamento materno está associado a desfechos de saúde melhores para a mãe e para o bebê, mesmo em países industrializados
- Dados de consumo e composição do leite materno constituem uma referência dietética para lactentes pequenos
- A produção de leite materno é controlada pela demanda do lactente: um acesso irrestrito à mama e uma técnica de alimentação efetiva são muito importantes para o sucesso da amamentação
- Problemas técnicos prejudicam a determinação precisa, tanto do volume de leite consumido pelo lactente quanto da composição desse leite

desenvolvimento cognitivo da criança e uma redução no risco de câncer mamário pré-menopausa na mãe. Embora esses fatores fossem antigamente considerados menos relevantes em países industrializados, estudos de coorte realizados no Reino Unido mostraram claramente que bebês amamentados pelas mães têm menos infecções gastrintestinais e respiratórias e uma probabilidade significativamente menor de internação hospitalar.

Os pontos importantes da amamentação são enumerados no Boxe 22.8.

Composição do leite materno

Em termos nutricionais, o leite materno é considerado a única referência dietética para lactentes com menos de seis meses de idade. O Quadro 22.4 resume sua composição e compara-a com a de uma fórmula industrial típica para lactentes e com o leite de vaca não modificado. Existe uma acentuada variabilidade individual na composição do leite materno, atribuída a diversos fatores, que incluem a idade gestacional do bebê, a idade pós-natal do bebê, o volume produzido e o horário do dia. Mesmo em um único par mãe-bebê, a concentração de gordura aumenta significativamente durante uma mamada.

A variante de nitrogênio presente no leite materno é especialmente complexa e isso deve-se a diversas razões. Em primeiro lugar, muitas proteínas apresentam funções biológicas "não-nutricionais", como a proteção imunológica específica e inespecífica do intestino e das superfícies mucosas. Cerca de 10% da proteína, por exemplo, correspondem a imunoglobulina A secretória (IgA), que não é absorvida. Em segundo lugar, cerca de um quarto dos componentes nitrogenados assume a forma de uma fração "de nitrogênio não-protéico", que compreende aminoácidos livres, uréia e outros pequenos peptídeos. Existem evidências de que grande parte desse nitrogênio possa ser resgatado no cólon. Por essas razões, é difícil medir o teor protéico efetivamente disponível para nutrição do leite materno e este não pode ser simplesmente expresso como fração do teor total de nitrogênio.

A utilização econômica dos componentes nitrogênio do leite materno, de forma compatível com as demandas do crescimento, ajuda a evitar o acúmulo de uréia, que, caso contrário, precisaria ser eliminada pelos rins. Juntamente com o baixo teor de macroelementos no leite, este fato minimiza a SCPSR do leite materno a ponto de o bebê amamentado não precisar receber água adicional para facilitar a depuração dos solutos renais. Portanto, o leite materno é totalmente suficiente, tanto como alimento quanto como fonte de líquido, nos primeiros seis meses de vida.

Quadro 22.4 Resumo da composição do leite humano, das fórmulas lácteas e do leite de vaca

	Componentes	Leite humano	Fórmulas lácteas	Leite de vaca
Nitrogênio protéico	Proteína total (g/L)	8,9[a]	18	31
	IgA secretora (g/L)	0,5–1	0	traços
	Lactoferrina (g/L)	1	0	traços
	Lisozima (g/L)	0,05–0,25	0	traços
Nitrogênio não-protéico	(% do total de N)	25	0	5
Carboidrato	Lactose (g/L)	65	25 (mínimo)	45
	Oligossacarídeos (g/L)	12	0	1
	Outros (p. ex., polímero de glicose) (g/L)		Até total de 10 g no na forma de: lactose, sucrose maltose, xarope de glicose, amido e maltodextrinas	
Gordura	Total (g/L)	40 (muito variável – ver texto)	35	40
Energia	kcal/L	600 – > 800	600 a 750	600 a 800
Minerais	Na (mmol/L)	7	12	20
	K (mmol/L)	15	20	39
	Ca (mmol/L)	9	10	30
	Mg (mmol/L)	1	3	5
	P (mmol/L)	5	14	30
	Relação Ca:P (por peso)	2:1	0,5:1 a 2:1	1,3:1
	Fe (mmol/L)	0,014	0,125	0,01

Dados de composição de fórmulas lácteas retirados de *The Infant Formula and Follow-on Formula Regulations, 1995* (Statutory Instrument 1995 Nº 77), tomando o ponto médio da faixa legalmente permitida, a menos que explicitamente indicado. Os dados de composição do leite de vaca e do leite humano foram retirados de Williams (1991).
[a]Ver nota no texto sobre as incertezas que cercam o verdadeiro teor protéico (nutricional) do leite humano.

Estabelecimento da amamentação

O controle endócrino da lactação assegura que o aporte de leite materno equivalha às demandas da sucção do lactente. Em termos práticos, os requisitos fundamentais para que a amamentação se estabeleça com sucesso ao nascer são:

- acesso irrestrito à mama quando o lactente estiver com fome e
- retirada efetiva do leite pelo lactente.

Muitos problemas clínicos da amamentação, como, por exemplo, dor mamária, mamilos rachados e dolorosos, mastite, desidratação precoce e baixo ganho de peso, decorrem de erros na técnica de amamentação, que prejudicam o atendimento desses requisitos. Para que o bebê retire efetivamente o leite da mama, deve ficar em uma posição adequada (ou ser seguro de forma correta pela mãe) e acoplado à mama (ou seja, reter uma quantidade suficiente de tecido mamário na boca, e não apenas o mamilo). Um relato das habilidades necessárias para avaliar e corrigir esse tipo de problema ultrapassa o escopo deste livro, mas o encaminhamento precoce a um profissional habilitado em amamentação é fundamental caso esses problemas ocorram.

Consumo de leite materno

O volume de leite materno consumido por um bebê amamentado é medido de diferentes formas. A mais antiga é a "pesagem-teste" — determinar a diferença do peso do bebê (ou, ocasionalmente, da mãe) antes e depois de uma mamada. Embora a maior precisão das balanças tenha reduzido os erros intrínsecos à pesagem de um bebê em movimento, persiste uma considerável variação no volume de leite consumido a cada dia pelo bebê. Além disso, o procedimento é invasivo e pode alterar o padrão de alimentação da mãe e do bebê, conferindo às medidas um valor limitado. Por essas razões, a pesagem-teste deixou de ser utilizada na clínica e a melhor forma de determinar se a amamentação está sendo adequada é a velocidade de crescimento do bebê. A determinação do aporte de leite materno em bebês amamentados "em vida livre" é realizada por técnicas de diluição de isótopos, pela administração de $^{2}H_2O$ ou $^{2}H_2{}^{18}O$ ao bebê ou à mãe e ao bebê. Essas medidas sugerem que bebês amamentados com leite materno consumam em torno de 400 a 800 ml/dia.

Também não é fácil determinar a composição do leite que o bebê consome, pois ela muda durante a mamada. Várias soluções foram tentadas para resolver este problema:

- *Remover todo o conteúdo das mamas em uma mamada.* Uma objeção a esta técnica é que o bebê pode não consumir todo o leite da mama, mas optar por deixar parte dele. Uma vez que a concentração de gordura aumenta progressivamente à medida que a mama se esvazia, a amostra retirada pode superestimar o teor energético do leite consumido.
- *Colher amostras de leite antes e depois de uma mamada.* Esta técnica é muito utilizada, porém a premissa de que as mudanças de concentração sigam um padrão linear durante a mamada pode não ser válida.
- *Técnica da água duplamente marcada ($^{2}H_2{}^{18}O$).* Como o ^{18}O é trocado tanto por reservas de CO_2 quanto de água marcada com H_2, diferenças na taxa de eliminação podem ser usadas para calcular tanto o gasto energético quanto o aporte de leite, permitindo que o valor do aporte energético seja inferido (ver Cap. 2 em *Introdução à Nutrição Humana*, nesta série).

Fórmulas alimentares

Leites animais não modificados (por exemplo, de vaca) são inadequados para lactentes pequenos por vários motivos:

- o teor protéico e mineral impõe uma CSR muito elevada,
- o teor de micronutrientes (p. ex., ferro, ácido fólico, vitamina D, vitamina A) é inadequado e
- a gordura e a proteína presentes nesses leites são de digestão relativamente difícil.

Quando a mãe opta por não amamentar seu filho, portanto, o lactente deve receber uma fórmula para lactentes. Segundo a legislação européia e do Reino Unido (*The Infant Formula and Follow-on Formula Regulations, 1995* define os termos "fórmula para lactente" e "fórmula de continuação", estabelecendo as concentrações mínimas e máximas de nutrientes permitidas), este rótulo define um produto comercial que atende aos requisitos nutricionais de lactentes saudáveis durante os primeiros 4 a 6 meses de vida, conforme definido por requisitos de composição regulamentados por lei.

A fórmula para lactentes tem como base o leite de vaca ou a proteína de soja, com reformulações na quantidade e no tipo de proteína (relação soro:caseína), para atender melhor às necessidades metabólicas do bebê. A variante de carboidrato em fórmulas para lactentes em geral são a lactose ou outros carboidratos permitidos (Quadro 22.4), em quantidades que buscam aproximar-se daquelas presentes no leite materno (em torno de 70 g/L). As misturas de óleos vegetais costumam fornecer a gordura: elas substituem a gordura do leite de vaca, que é menos digerível, em função de seu teor mais elevado de ácidos graxos saturados. O teor de minerais em fórmulas para lactentes também é ajustado. A mudança que mais chama a atenção é a redução de sódio e o aumento da relação cálcio:fósforo. Por fim, as fórmulas para lactentes são plenamente suplementadas com oligoelementos e vitaminas.

Para evitar as complicações associadas ao uso de leites animais, lactentes não amamentados pelas mães devem receber a fórmula láctea durante os primeiros 12 meses de vida — como único alimentos nos primeiros 4 a 6 meses e, depois, como parte de uma dieta de desmame progressivamente diversificada (ver "alimentação complementar", a seguir). Lactentes com mais de seis meses, entretanto, às vezes recebem uma fórmula de acompanhamento.

A composição das "fórmulas de acompanhamento" é definida por lei no Reino Unido e na Europa mas, ao contrário das fórmulas para lactentes, não há obrigatoriedade de atendimento de todas as exigências nutricionais do lactente. A exemplo das fórmulas para lactentes, esses alimentos são enriquecidos com micronutrientes e promovidos, principalmente, por seu valor na prevenção da deficiência de ferro. Embora existam razoáveis evidências de que sejam superiores ao leite de vaca integral nesse sentido, não ficou demonstrado que sejam melhores do que as fórmulas para lactentes, que continuam a ser uma opção adequada nessa idade para lactentes não amamentados com leite materno.

Todas as fórmulas lácteas infantis em pó precisam ser cuidadosamente reconstituídas:

- Todos os utensílios precisam ser esterilizados.
- A água deve ser fervida e ter uma composição eletrolítica adequada, podendo ser água corrente retirada do filtro (mas não de equipamento que realize trocas iônicas) ou uma água engarrafada de composição semelhante. A principal preocupação nesse caso é a concentração de sódio: a legislação da comunidade européia define em 200 mg/L o máximo de concentração permitida de sódio na água encanada.
- É preciso utilizar as medidas do medidor correto (geralmente encontrado na lata de leite).
- O pó deve ser acrescentado à quantidade medida de água, e não ao contrário. Caso contrário, pode ocorrer um perigoso excesso de concentração.

A quantidade de fórmula láctea consumida pelos lactentes é de cerca de 150 ml/kg diários aos 2 a 3 meses de idade. Entretanto, essa quantidade é apenas uma diretriz geral e, a exemplo da amamentação, existe uma grande variação interindividual. Em um estudo bem conhecido com um grupo de lactentes americanos de três meses, por exemplo, o consumo variou de 120 a mais de 220 ml/kg diários.

Os pontos importantes sobre as fórmulas para lactentes estão resumidos no Boxe 22.9.

Boxe 22.9 Fórmulas para lactentes

- Fórmulas para lactentes são fabricadas à base de leite de vaca modificado ou proteína de soja
- São elaboradas para atender às exigências nutricionais de lactentes saudáveis a termo durante os primeiros 4 a 6 meses de vida
- Uma modificação significativa do leite de vaca reduz a potencial sobrecarga renal de soluto, melhora a qualidade das proteínas, modifica o equilíbrio de macronutrientes e ajusta a razão Ca:P
- A fórmula para lactentes é enriquecida com oligoelementos e vitaminas
- Fórmulas em pó para lactentes têm de ser reconstituídas com cuidado, de acordo com as instruções do fabricante
- O volume consumido de fórmula é de, em média, 150 mL/kg/dia aos 3 meses de idade, porém varia muito entre os diferentes bebês

Alimentação complementar

A alimentação complementar corresponde à introdução de alimentos além do leite materno ou da fórmula láctea na dieta do lactente. Atualmente, esse termo em geral é considerado preferível a "desmame", que pode dar margem a compreensões equivocadas, implicando uma possível suspensão do aleitamento materno. Na verdade, o papel fundamental da alimentação complementar é aumentar a diversidade dietética e não reduzir o aporte de leite materno. Os alimentos complementares por si sós também são às vezes denominados na literatura de *beikost* (Estados Unidos) ou sólidos (Reino Unido).

Embora a alimentação complementar costume ser considerada um mecanismo para aumentar a densidade de nutrientes na dieta, tem diversas outras funções no desenvolvimento (ver seção sobre maturação neurológica). Existe uma grande controvérsia sobre o momento ideal para introduzir alimentos além do leite materno na dieta do lactente. A introdução muito precoce aumenta a carga de solutos renais de maneira indesejável, eleva o risco de infecção, compromete a manutenção da amenorréia da lactação e, possivelmente, expõe o lactente a antígenos dietéticos como o glúten cedo demais (ver Cap. 7). Retardar demais a alimentação complementar, por outro lado, pode prejudicar o crescimento, em função da densidade nutricional relativamente baixa de uma dieta líquida. Além disso, as concentrações de alguns importantes micronutrientes no leite materno, em particular do zinco, caem com a duração da lactação.

Historicamente, diversas abordagens filosóficas diferentes têm sido aplicadas à definição da idade apropriada para introduzir alimentos complementares:

- *Cálculo fatorial* do aporte exigido para sustentar um "crescimento ideal". Caso se conheça a taxa esperada de crescimento, é possível calcular o aporte energético exigido, após os cálculos compensatórios das perdas e gastos de manutenção. Embora esse tipo de abordagem pareça intuitivamente sensato, traz à tona problemas consideráveis de consenso sobre o significado de "crescimento ideal". Sabe-se, atualmente, que muitas referências de crescimento (como a NCHS) não descrevem de forma acurada o padrão de crescimento inicial dos lactentes amamentados com leite materno. O uso dessas tabelas era um dos fatores que induzia uma estimativa exagerada das exigências de energia e proteína em lactentes em crescimento, amamentados com leite materno. Outros fatores incluíam uma estimativa modesta demais do aporte de leite materno e um cálculo equivocado do teor de nutrientes do leite materno. A possibilidade de estimar melhor essas quantidades motivou, posteriormente, um adiamento da idade recomendada para introdução de alimentos complementares de "cerca de 3 meses" para "4 a 6 meses". As recomendações mais recentes foram novamente revisadas para "em torno de 6 meses", com base nas evidências discutidas adiante.

- *Consideração de fatores biológicos do desenvolvimento*. Uma maneira alternativa de considerar o problema é perguntar em que idade os lactentes têm um desenvolvimento suficiente para receberem alimentos além do leite materno. Deve-se considerar o amadurecimento das funções neurológica, gastrintestinal, renal e imunológica, juntamente com os dados disponíveis sobre morbidade associada a alimentos complementares em idades específicas. Essa foi a base para uma revisão da Organização Mundial de Saúde (OMS), que concluiu que o aleitamento materno exclusivo pode ser mantido, com benefícios, "aproximadamente durante os primeiros seis meses de vida" em lactentes saudáveis com peso apropriado ao nascer, embora seja necessário contemplar estratégias alternativas para grupos de risco, como bebês de baixo peso ao nascer.
- *Ensaios de intervenção controlados*. Existe uma quantidade limitada de informações obtidas em pequenos ensaios controlados conduzidos em países menos desenvolvidos. Alimentos complementares comerciais foram introduzidos por volta de quatro ou seis meses, e os efeitos sobre o crescimento e o aporte de leite materno foram estudados. A introdução desses alimentos aos quatro meses não produziu vantagem detectável no crescimento, embora fosse associada uma redução da ingesta do leite materno. Obviamente, é difícil realizar esse tipo de estudo e um dos problemas específicos descritos nos trabalhos controlados era a taxa de abandono diferente nos vários grupos de estudo, que pode ter enviesado os achados.

Tomando-se todas essas evidências em conjunto, não parece haver motivos razoáveis para supor que a introdução de alimentos complementares antes dos seis meses seja benéfica na maioria dos lactentes amamentados pelas mães. A diversificação da dieta no lactente é um processo gradual, que precisa ser conduzido em um compasso compatível com o desenvolvimento do lactente. Inicialmente, os alimentos precisam ser oferecidos como purês em uma colher, 2 a 3 vezes ao dia após as mamadas. À medida que forem sendo aceitos, a quantidade oferecida pode ser aumentada e a consistência modificada. Alimentos preparados em casa devem ser transformados em purê nessa fase, sem acréscimo de sal, açúcar ou temperos fortes. Uma vez que os líquidos sejam bem aceitos, passam a ser oferecidos alimentos sólidos que se dissolvam na boca (p. ex., banana, torrada), como transição para alimentos bastante picados, cortados e, em última instância, mais volumosos, que exijam mastigação ou que o lactente consiga segurar. O objetivo final deve ser conseguir que, com um ano de idade, o lactente faça três refeições principais por dia, além de lanches e 3 a 4 mamadas para fornecer o aporte de líquidos necessário.

Os principais pontos sobre crescimento e alimentos complementares são mostrados no Boxe 22.10.

Boxe 22.10 Crescimento e alimentação complementar

- A seqüência cronológica da alimentação complementar deve refletir o desenvolvimento de um determinado bebê
- Estudos controlados sugerem que a introdução de alimentos complementares aos quatro meses (em oposição a seis meses) não induz um crescimento muito mais rápido, mas se associa a redução compensatória no consumo de leite materno
- Bebês alimentados pela mãe ou por mamadeira mostram padrões de crescimento diferentes no primeiro ano de vida, com o peso dos bebês amamentados pelas mães sendo menor com um ano de idade
- Não há evidências de que essas diferenças de crescimento sejam conseqüentes à carência de leite materno
- Os mecanismos que explicam essas diferenças de crescimento e sua importância a longo prazo ainda não foram esclarecidos

Efeito da alimentação sobre o crescimento do lactente

Lactentes amamentados com leite materno ou mamadeira evidenciam padrões diferentes de crescimento no início da vida. A Fig. 22.13 ilustra esse fato. Lactentes alimentados com leite materno ganham peso muito rapidamente nos primeiros dois meses, porém a velocidade diminui depois disso em relação às normas do NCHS (ver seção prévia sobre crescimento). Antigamente, acreditava-se que essa tendência significava uma "falha do crescimento" decorrente de um aporte insuficiente de leite materno. Entretanto, trabalhos mais recentes demonstraram que isso ocorre em lactentes amamentados com leite materno em todas as sociedades e que o ganho de peso não é influenciado pela introdução de sólidos aos quatro ou aos seis meses. Lactentes que não recebem leite materno, por outro lado, evidenciam um ganho de peso persistente, acima das normas do NCHS, durante todo o primeiro ano de vida. Os motivos para essas diferenças não foram esclarecidos até o momento, embora possam representar o

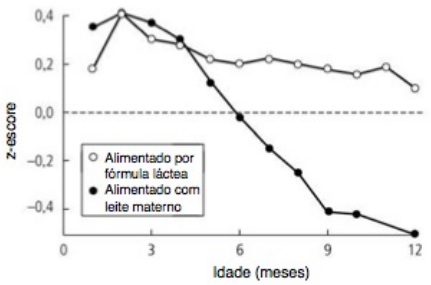


Fig. 22.13 Diferenças em ganho de peso entre lactentes alimentados com leite materno e mamadeira. As curvas mostram o peso como variação (em frações do *z*-escore) do 50º centil da referência NCHS. Assim, em média, bebês alimentados pela mãe aumentam rapidamente o peso 0,4 desvios-padrão acima do 50º centil e, depois, caem 0,4 desvios-padrão abaixo até o final do primeiro ano de vida. Adaptada de Dewey *et al.* (1995, 1993).

efeito de aportes diferentes de proteína sobre a liberação de insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina. Independentemente do mecanismo, especula-se, hoje, que eles influenciam a programação metabólica e explicam a predisposição de bebês não alimentados com leite materno a serem mais gordos do que os amamentados com leite materno em fases posteriores da infância.

É importante observar o padrão de crescimento do bebê alimentado com leite materno ao fornecer orientação clínica, para que a tendência inicial de crescimento muito rápido na tabela de crescimento, seguida da tendência à queda dessa velocidade, não seja atribuída a problemas alimentares. Na verdade, o problema são os gráficos disponíveis atualmente. (Observe, contudo, que a magnitude média desses efeitos tende a não provocar mudanças de mais de 1 linha de centil para baixo quando a plotagem é feita em um gráfico de referência de crescimento de 1990 do Reino Unido.) Por esse motivo, a OMS está elaborando uma nova referência de crescimento, baseada no crescimento de lactentes em diversos países e exclusivamente amamentados com leite materno nos primeiros 4 a 6 meses de vida.

Suplementos dietéticos no lactente

Vitamina K

Todos os bebês devem receber vitamina K ao nascer, para a prevenção da doença hemorrágica do recém-nascido (DHRN). Este é um transtorno hemorrágico raro, porém potencialmente fatal. A DHRN "clássica" ocorre em aproximadamente 1/10.000 lactentes que não recebem vitamina K suplementar na primeira semana de vida. Costuma manifestar-se como um sangramento aparentemente inócuo originado, por exemplo, no umbigo, couro cabeludo ou intestino. Caso não sejam valorizados, esses "sinais de alerta" podem acompanhar-se de hemorragias internas importantes (p. ex., intracraniana), com morbidade e mortalidade significativas. Mais raramente, a DHRN pode manifestar-se mais tarde, nos primeiros meses de vida. Infelizmente, essa forma "tardia" costuma só ficar evidente após já ter ocorrido um intenso sangramento. Conseqüentemente, está associada a um risco elevado de óbito ou incapacitação por toda a vida. Bebês amamentados com leite materno têm um risco maior do que os amamentados com outros leites, pois as fórmulas para lactentes são suplementadas com vitamina K. Os prematuros cujo parto foi realizado com instrumentos ou que apresentam hepatopatia também são mais freqüentemente acometidos, da mesma forma que filhos de mulheres que usam determinadas substâncias psicoativas, em especial anticonvulsivantes.

A vitamina K pode ser administrada por via oral ou intramuscular. A via intramuscular está associada a menores riscos (cerca de 1 por um milhão de nascimentos) tanto de DHRN precoce quanto tardia e, portanto, é a via preferível para todos os grupos de alto risco (ver anteriormente). Entretanto, não é muito popular com alguns pais, uma vez que um estudo caso-controle realizado há cerca de dez anos sugeriu uma associação entre leucemia na infância e administração intramuscular de vitamina K (que não ocorria com a administração oral). Felizmente, trabalhos subseqüentes não confirmaram esse fato. Caso a via oral seja escolhida, a dose de vitamina K deve ser repetida pelo menos ao final da primeira semana e, depois, mensalmente durante toda a duração do aleitamento materno exclusiva. Diversos esquemas posológicos orais de vitamina K são usados, embora sua segurança e eficácia relativas ainda não tenham sido determinadas.

A forma lipossolúvel de vitamina K, fitomenadiona, é a forma utilizada atualmente para administração neonatal. Os primeiros relatos de icterícia hemolítica induzida por vitamina K estavam associados ao análogo hidrossolúvel acetomenatona, que deixou de ser utilizado.

Gotas de vitamina

No Reino Unido, o uso de vitaminas A, C e D suplementares (sob a forma de "gotas de vitamina infantis") é recomendado a todas as crianças com menos de dois anos de idade. No caso de bebês amamentados com leite materno, deve ser iniciado por volta dos seis meses de idade, mas pode ser adiado até um ano em bebês alimentados com fórmulas para lactentes (que são fortificadas). A vitamina D é, provavelmente, o componente mais importante das gotas, em especial entre os grupos étnicos de alto risco que apresentam raquitismo clínico. Em um estudo nacional realizado no Reino Unido, cerca de 20 a 30% das crianças de origem asiática entre um a três anos apresentavam concentrações plasmáticas baixas (< 25 nmol/L) de 25-hidroxi vitamina D, metade das quais tinha níveis tipicamente associados a raquitismo. As recomendações do Reino Unido, portanto, sugerem que as gotas de vitamina sejam iniciadas muito antes nesses grupos, por volta de 2 a 3 meses de idade.

Circunstâncias especiais

Alguns grupos de lactentes, inclusive os prematuros e de baixo peso ao nascer (ou seja, os nascidos antes de 37 semanas de gestação ou que pesem < 2,5 kg ao nascer) apresentam necessidades nutricionais específicas. Essas necessidades refletem baixas reservas de nutrientes, alto potencial de crescimento e a necessidade de compensar, por exemplo, a mineralização óssea. Esses lactentes devem receber um suplemento multivitamínico logo após o parto, normalmente pelo menos até os dois anos de idade.

Lactentes de baixo peso ao nascer (BPN) são especialmente vulneráveis à deficiência de ferro no final da fase de lactente ou no início do segundo ano de vida. A chamada anemia tardia da prematuridade ocorre em função da expansão da volemia, com exaustão das reservas de ferro presentes ao nascer, motivada pelo crescimento. Essas reservas de ferro são limitadas porque a maior parte do ferro corporal (cerca de 75%) encontra-se na forma de hemoglobina e prematuros apresentam tanto uma concentração

discretamente mais baixa de hemoglobina quanto uma volemia menor (em torno de 80 mL/kg de peso corporal). É comum a prescrição de suplementos de ferro para os fetos com BPN desde cerca de um ano de idade, e esta deve ser mantida até que a alimentação complementar esteja bem estabelecida. O ferro não é iniciado antes porque favorece a colonização intestinal com microrganismos coliformes.

Os principais pontos relacionados a suplementos dietéticos estão resumidos no Boxe 22.11.

22.5 Pré-escolares

Crianças entre um e cinco anos de idade continuam a ter risco significativo de subnutrição. Ainda estão crescendo rapidamente, mas não desenvolveram plenamente habilidades independentes de alimentação: nos primeiros anos dessa fase, continuam totalmente dependentes do adulto.

Problemas dietéticos comuns em crianças pequenas

Até cerca de um ano de idade, a criança deve ter estabelecido um padrão de três refeições diárias, acrescidas de lanches e mamadas. Mesmo nesse estágio, o leite materno (ou fórmulas comerciais/leite de vaca) será responsável por fornecer cerca de um quarto da energia e de um terço das necessidades de proteínas. Em situações de carência alimentar, a manutenção do aleitamento materno até o segundo ano de vida, portanto, atua como uma importante rede de segurança nutricional; na verdade, a interrupção do aleitamento materno em função da chegada de outro bebê nesse estágio pode ser um fator desencadeante de desnutrição. Em termos globais, a insuficiência alimentar persistente até o segundo ano de vida é uma das principais causas de deficiência crônica de energia, manifestando-se como uma redução do crescimento ou restrição do crescimento linear. Essa incapacidade de preencher o potencial de crescimento secundária a carência alimentar crônica no início da vida continua a ser a manifestação mais comum de deficiência nutricional na atualidade (ver seção anterior sobre crescimento).

Boxe 22.11 Suplementos dietéticos

- A fase de lactente é um período de rápido depósito de tecidos; os aportes de nutrientes de referência para determinadas vitaminas nessa idade são elevados e podem não ser preenchidos pela dieta
- Recomendam-se, portanto, o uso de suplementos de vitamina como rede de segurança, para proteger indivíduos vulneráveis na população
- Todos os recém-nascidos devem receber vitamina K para prevenir a doença hemorrágica do recém-nascido
- Bebês alimentados com leite materno devem receber suplementos de vitaminas A, C e D desde cerca de seis meses até pelo menos os dois anos idade
- Bebês alimentados por mamadeira devem receber essas vitaminas a partir de cerca de um ano de idade
- Grupos vulneráveis (p. ex., pessoas de pele escura) podem beneficiar-se de suplementação da vitamina D iniciada a partir de cerca de dois meses de idade
- Lactentes de baixo peso ao nascer correm um maior risco de deficiência de ferro e devem receber suplementos de ferro com multivitaminas durante, pelo menos, os primeiros seis meses de vida

Em países industrializados, surgem problemas de natureza diferente, que comumente aparecem nos serviços de atenção primária. O crescimento pode ser prejudicado ("retardo do crescimento") em função de problemas com o estabelecimento de um padrão de alimentação apropriado, mesmo existindo abundância de alimentos na casa. Os pais podem, por exemplo, oferecer quantidades excessivas de leite ou suco de fruta, muitas vezes porque a criança recusa alimentos sólidos. Nessas circunstâncias, é aconselhável restringir o aporte de leite para < 600 ml/dia e continuar a oferecer três refeições. Os alimentos não consumidos devem ser simplesmente recolhidos e não devem ser oferecidos novos alimentos até o próximo horário de refeição. Deve-se resistir à tentação de seduzir ou forçar crianças pequenas a comerem, pois isto costuma ser contraproducente e reforçar de modo negativo o comportamento alimentar.

Às vezes, ocorre um atraso do crescimento mesmo com padrões de refeições normais, pois a densidade energética da dieta é inadequada. Os pais podem ser relativamente prósperos e deliberadamente oferecer alimentos que consideram "saudáveis", como, por exemplo, uma dieta rica em fibra e pobre em gordura. Esta é a chamada "desnutrição do muesli". Sua ocorrência enfatiza o fato de que as necessidades energéticas nessa fase ainda são relativamente elevadas e a gordura tem seu papel na composição de uma dieta com densidade energética suficiente. A transição da dieta láctea do lactente pequeno, na qual 50% da energia são fornecidos por gordura, para um alvo apropriado para adultos, de < 35%, precisa ocorrer gradualmente no decorrer dos primeiros cinco anos. Para facilitar esse aporte, o leite integral, com teor integral de gordura, deve ser usado até os dois anos, quando deve ser substituído por semidesnatado. Leite desnatado e pastas para pão com pouca gordura não são adequados à dieta de crianças com menos de cinco anos.

O consumo excessivo de sucos de fruta ou refrescos também é comum nessa idade. Evidências recentes sugerem que "a síndrome do refresco" esteja associada à insuficiência de crescimento (crianças baixas e gordas) e que as bebidas substituam o aporte de alimentos mais nutritivos. Com isso, o aporte global da dieta impede que as crianças atinjam seu potencial genético de altura, mas gera um depósito do excesso de energia. O consumo de refresco também pode ser elevado a ponto de desencadear diarréias e motivar suspeitas de disabsorção. Evacuações freqüentes e amolecidas, com freqüência contendo substâncias vegetais não digeridas, costumam ser um problema muito comum nessa faixa etária, quase sempre inócuo e associado a crescimento normal. Essa manifestação é descrita como "diarréia da criança pequena". Provavelmente tem relação com um padrão de imaturidade da motilidade do intestino delgado e, às vezes, é aliviado pelo aumento da gordura na dieta, para melhorar a retenção ileal.

Pré-escolares também são vulneráveis a deficiências de micronutrientes, principalmente vitamina A, ferro, vitamina D e zinco. Estas são particularmente comuns em países sem recursos e têm origem multifatorial. Baixo peso ao nascer (e conseqüentemente, reservas baixas) e um aporte cronicamente baixo são agravados tanto por aumentos das perdas urinárias na infecção aguda recorrente quanto por perdas gastrintestinais provocadas por infestação parasitária (como ascaridíase). As crianças de países industrializados, entretanto, não são imunes à deficiência de micronutrientes. Deficiência de ferro, hipovitaminose D e até mesmo raquitismo clínico também são vistos com freqüência, principalmente entre crianças de origem sul-africana e afro-caribenha.

Problemas de comportamento alimentar em crianças pequenas

Os problemas alimentares são muito comuns em crianças pequenas, sendo motivo de grande preocupação para os pais. Algum grau de "manias alimentares" e recusa de alimentos, entretanto, pode ser considerado como uma fase normal no desenvolvimento da criança, contanto que não persista ou não provoque sinais evidentes de deficiência de nutrientes (como retardo do crescimento; ver Seção 22.7 sobre desnutrição).

Às vezes, surgem problemas alimentares mais persistentes, que incluem componentes como alimentação extremamente seletiva (p. ex., sanduíche de geléia, biscoitos de chocolate) e consumo de alimentos de textura inadequada (p. ex., a criança só ingere líquidos ou purês e cospe qualquer alimento sólido). Um outro problema em crianças que necessitam de suporte nutricional como decorrência de enfermidades no início da vida é a dificuldade de retirar a alimentação por tubo e restabelecer um padrão alimentar.

Problemas como esses quase nunca se originam de doenças orgânicas, mas se desenvolvem a partir de uma complexa variedade de fatores etiológicos, que inclui:

- experiência aversiva precoce com a alimentação, como, por exemplo, vomitar ou engasgar com alimentos específicos, alimentação à revelia durante o desmame ou uso de alimentos complementares inapropriados,
- experiência anormal de desenvolvimento e
- conflito com os pais.

Estes podem ser reforçados por negligência, maus-tratos, brigas entre os pais e falta de apoio. A conduta básica nesses problemas é comportamental e a mais bem-sucedida é uma abordagem baseada em uma equipe multidisciplinar que coordene os trabalhos de um psicólogo, nutricionista, visitador de saúde e, se necessário, fonoterapeuta, para ajudar a avaliar a deglutição. O objetivo nutricional, em última instância, é fornecer alimentos normais em quantidades suficientes, sem precisar recorrer a suplementos ou outras intervenções nutricionais como forma de aumentar o aporte. Na verdade, utilizar essas intervenções pode chegar a ser contraproducente e servir para "medicalizar" o problema. Resolver a questão pode levar tempo e demandar persistência. Assim, pode ser necessário aceitar um aporte abaixo do ideal a curto prazo, visando um ganho a longo prazo, associado ao restabelecimento de padrões dietéticos normais.

Os pontos nutricionais importantes em crianças pequenas são enumerados no Boxe 22.12.

22.6 Escolares e adolescentes

Crianças desta idade são capazes de comer independentemente do cuidador e, ao final da adolescência conseguem providenciar seus próprios alimentos — na verdade, são até capazes de se reproduzir e cuidar de uma prole. A emergência da independência está associada a problemas nutricionais de um tipo diferente: as crianças aprendem a fazer escolhas sozinhas e isso tem várias implicações. São uma população suscetível ao *marketing* e às influências grupais, ambos com impacto tanto nos padrões da dieta quanto nos de atividade. Para o educador de saúde, a educação nutricional nessa idade tem, no mínimo, o potencial de influenciar os hábitos na vida. Muitos dos problemas evidentes nos serviços de saúde durante essa fase de desenvolvimento têm relação com extremos comportamentais de opção por estilos de vida específicos, como, por exemplo, o excesso de peso da infância, a obesidade e os transtornos alimentares do adolescente.

Dados nacionais coletados no Reino Unido mostram que, além dessas situações, os padrões de atividade e a dieta dos escolares e adolescentes são motivo de preocupação. O baixo consumo de vegetais e frutas e a crescente dependência de lanches e "*fast-food*" comido fora de casa estão associados a baixos aportes de micronutrientes. Níveis baixos de atividade, principalmente entre moças adolescentes, impactam previsivelmente e de forma desfavorável em diversas áreas: podem explicar, em parte, a crescente prevalência de gordura e obesidade e é previsível que afetem, de forma adversa, a possibilidade de atingir um pico de massa óssea (ver Cap. 18).

Boxe 22.12 Crianças pequenas

- Crianças pequenas continuam a crescer com uma relativa rapidez e têm exigências elevadas de nutrientes
- A transição bem-sucedida para uma dieta variada e o estabelecimento de padrões alimentares pode ser uma fase que exige muito das habilidades dos pais
- Problemas comportamentais de alimentação são comuns nessa faixa etária e exigem uma abordagem multidisciplinar. Deve-se sempre evitar tentar persuadir a criança ou alimentá-la a força
- Em termos globais, as crianças correm um risco elevado de deficiência energética crônica (que provoca redução do crescimento linear) e de diversas deficiências específicas de micronutrientes

Transtornos alimentares

Embora diversas manifestações de transtornos alimentares tenham sido descritas nesta faixa etária, as mais freqüentemente encontradas são a anorexia nervosa e a bulimia, sendo mais comum a primeira (ver Cap. 6). Essas síndromes têm várias características em comum, principalmente a preocupação excessiva com o peso e o formato do corpo, porém se diferenciam pelos padrões de ingesta. Na bulimia, o alimento é consumido (freqüentemente em grandes quantidades — "farras alimentares") e, depois, eliminado por vômito ou purgação, ao passo que, na anorexia, predominam a recusa de alimentos e a preocupação com o exercício. Crianças de grupos sócio-econômicos favorecidos são freqüentemente as mais afetadas: é comum essas crianças terem alto desempenho, serem perfeccionistas ou evidenciarem traços francamente obsessivos, porém não terem auto-estima. Sua ambição primordial é serem magras. A psicodinâmica familiar muitas vezes é complexa e a manifestação é tida como indicativa da tentativa de a criança obter autonomia e autocontrole em alguma área da vida. Argumenta-se, ainda, que a doença represente uma tentativa de regredir da puberdade, mas essa visão tem sido questionada, com base no fato de a doença manifestar-se antes de surgirem indícios de puberdade.

A prevalência de transtornos alimentares entre adolescentes e adultos jovens parece estar aumentando nos países ocidentais, onde sempre foi mais comum do que nos países em desenvolvimento. Pressões psicossociais e da mídia, que estigmatizam a obesidade e associam a magreza ao sucesso, provavelmente contribuíram para essa tendência.

A forma clássica de anorexia descrita em adultos jovens difere em um aspecto importante daquela encontrada nas crianças. Quando a anorexia nervosa manifesta-se durante a puberdade (e, às vezes, antes) ela retarda de forma significativa a progressão do desenvolvimento endócrino e o estirão puberal (ver Seção 22.2 sobre crescimento). Na maioria dos casos, a recuperação acompanha-se da retomada da puberdade, sendo atingidos plenamente a altura final, o desenvolvimento da mama e o início da menstruação. Entretanto, em alguns casos crônicos e graves, ocorre uma interrupção da puberdade, com um longo atraso no surgimento da menstruação e, em última instância, um déficit de altura final. Vale a pena lembrar, também, que, embora a anorexia clássica (pós-menarca) afete quase exclusivamente mulheres, ocasionalmente rapazes podem ser acometidos antes e no decorrer da puberdade.

As manifestações de anorexia em moças jovens podem ser bastante insidiosas. A preocupação com o exercício, a contagem de calorias e o peso estático (ou pequenas perdas de peso) de início podem ser considerados normais. A recusa aberta a alimentos com freqüência só aparece mais tarde, muitas vezes depois de a criança ter recorrido a outras estratégias, como esconder alimentos, exercitar-se em segredo ou utilizar laxantes de forma abusiva. A detecção em uma fase inicial pode ser compatível com o tratamento em regime ambulatorial, porém, mais tarde, pode ser necessária internação hospitalar. Os critérios para acompanhamento em regime de internação incluem:

- peso < 80% do peso esperado para altura,
- desidratação, hipercalemia e falência circulatória periférica,
- vômitos persistentes (às vezes, hematêmese) e
- evidências de características psiquiátricas complicadoras (em geral depressão).

A conduta em crianças com anorexia nervosa é difícil e a doença tem uma mortalidade a longo prazo significativa, estimada de forma variável entre 2% e 10%. É essencial adotar uma abordagem multidisciplinar, coordenada por uma equipe psiquiátrica, com *inputs* do nutricionista pediátrico e do pediatra. Os princípios gerais da conduta nutricional são os seguintes:

- Os pais passam a ser os responsáveis pela alimentação da criança, sendo esse um ponto fundamental para a recuperação da saúde. De início, isso pode causar ressentimento e objeção por parte da criança, mas, algumas vezes, isso pode ser trocado pela liberdade de escolha em outros aspectos do estilo de vida.
- É preciso chegar a um acordo com criança e com os pais sobre uma faixa de peso-alvo (em geral na faixa de 90 a 100% do peso esperado para a altura).
- Uma vez corrigidas deficiências eletrolíticas e condições de hidratação, é instituída a realimentação (ver Seção 22.7 sobre subnutrição). As necessidades concorrentes da reposição de tecido e a resistência da criança a consumir grandes quantidades de alimento precisam ser equilibradas. A tentativa de implementar uma hiperalimentação imediatamente é contraproducente, sendo melhor aumentar gradualmente as quantidades de alimentos normais. Embora as crianças possam participar da discussão do menu diário, se desejarem, é importante não delegar a elas o controle nessa fase inicial. Em geral, é administrado um suplemento de multivitaminas, embora a deficiência clínica de micronutrientes não seja tão comum quanto seria esperado diante do grau de perda de peso encontrado.
- Às vezes (diante de uma grave perda de peso, desidratação ou recusa alimentar persistente) pode ser necessário suporte nutricional enteral ou terapia parenteral. Caso estes sejam introduzidos, é preciso deixar claro que o suporte irá sendo retirado à medida que mais dieta oral seja aceita.

Claramente, essas medidas precisam ser instituídas juntamente com medidas psicoterápicas que abordem os problemas de base da criança, suas relações com a família e os amigos e a manutenção da atividade escolar (tendo em vista que a ausência à escola pode ser longa).

Boxe 22.13 Escolares e adolescentes

- Nesse estágio, as crianças estão em desenvolvimento e aprendendo a ser assertivas e independentes. Muitos problemas nutricionais são decorrentes desse fato.
- Crianças desta idade são vulneráveis à mídia e às influências dos companheiros
- Transtornos alimentares — bulimia e anorexia — são comuns em meninas jovens e podem ocorrer antes da puberdade
- Podem também ocorrer em meninos, porém são muito menos freqüentes
- A conduta em transtornos alimentares é complexa e demanda uma abordagem multidisciplinar, sendo consultadas tanto a criança quanto a família
- A correção da subnutrição e o restabelecimento de padrões normais de alimentação não são atingidos com rapidez

Os pontos importantes sobre nutrição de escolares e adolescentes são enumerados no Boxe 22.13.

22.7 Desnutrição em crianças

Causas de desnutrição

A desnutrição em crianças tem muitas origens: transtorno psicológico, privação sócio-econômica e enfermidade de base. Todas elas podem atuar em conjunto e o tratamento da desnutrição, portanto, envolve mais do que simplesmente fornecer nutrientes. Podem ser necessárias, por exemplo, intervenções em âmbito societal para aumentar a oferta de alimentos, em âmbito familiar para melhorar as capacidades de cuidado dos pais, e na criança, para tratar problemas associados, como infecção.

Avaliação nutricional (ver também Cap. 2)

As condições nutricionais da criança são avaliadas pela coleta de anamnese, realização do exame físico (inclusive antropometria) e, às vezes, pela realização de investigações especiais.

Os principais pontos da avaliação nutricional na infância são mostrados no Boxe 22.14.

Anamnese

A anamnese deve ser colhida com um dos pais, o cuidador ou um parente próximo e deve ser minuciosa, pois as condições nutricionais na consulta podem refletir o que ocorreu desde a concepção. Uma criança em fase escolar, por exemplo, pode ter baixa estatura em função de grave retardo do crescimento fetal, doença crítica ou desnutrição no início da vida com uma compensação incompleta produzindo baixa estatura.

As perguntas a serem feitas incluem:

- *Gravidez e parto*. A gravidez transcorreu sem complicações ou o crescimento fetal foi lento? Qual a idade gestacional e o peso ao nascer? A criança teve alguma doença neonatal (que possa ter provocado retardo no crescimento pós-natal imediato)?
- *Alimentação do lactente*. A criança foi amamentada pela mãe ou com mamadeira? Quando recebeu os primeiros alimentos além de leite e quais eram eles (mais especificamente, quando foram introduzidos alimentos contendo glúten)? A criança teve um bom desenvolvimento como lactente? Em caso negativo, quando surgiram as primeiras preocupações? A criança vomitava ou tinha diarréia quando era lactente? A criança recebeu suplementos dietéticos (como ferro ou vitaminas)?
- *História do desenvolvimento*. Deve ser feita uma investigação sobre os "marcos do desenvolvimento", para assegurar que o retardo do desenvolvimento ou a incapacidade motora não provocaram as dificuldades alimentares.
- *História dietética atual*. Ingesta recente de alimentos e líquidos. Na criança amamentada pela mãe: houve alguma mudança no padrão alimentar ou a mãe apresentou algum problema, como dor ou mastite? Em caso de fórmulas lácteas: qual delas vem sendo utilizada, como exatamente a mãe está preparando as mamadeiras e quanto delas é consumido? Em crianças mais velhas, devem ser feitas perguntas sobre mudança de apetite, padrão de refeições, distúrbios de comportamento e recusa alimentar. A criança é considerada intolerante a alimentos específicos? Por que motivo?
- *História familiar*. Quais o peso e a altura dos pais e irmãos? Existe alguma história familiar de intolerância alimentar ou problemas gastrintestinais?
- *História social*. Quem é ou quem são os cuidadores primários da criança durante o dia? Quais são os hábitos alimentares da família?
- *Doença*. Pergunte especificamente sobre diarréia e vômitos, características de disabsorção, doença crônica, infecções agudas recorrentes e recentes.

Boxe 22.14 Avaliação nutricional da criança

- Anamnese, exame e exames complementares especiais fornecem dados complementares
- A anamnese precisa englobar os detalhes da vida prévia da criança, inclusive gravidez
- O exame precisa incluir antropometria e avaliação do crescimento
- As medidas de crescimento fornecem informações sobre a composição e a função corporais (grau de adequação do crescimento)

Exame clínico

- O peso e a altura devem ser medidos, registrados e plotados em um gráfico de crescimento. O perímetro cefálico (occipitofrontal) também é medido rotineiramente no lactente e outras medidas, como circunferência da região média do braço, tríceps e pregas cutâneas subescapulares, podem estar indicadas. Medidas anteriores costumam ser facilmente obtidas a partir dos aumentos, como cartões de saúde da criança em

posse dos pais (este é um "prontuário" multidisciplinar dos cuidados médicos da criança, que pais no Reino Unido são orientados a levarem a todas as consultas).
- Observe o afeto da criança: crianças desnutridas são retraídas e tristes; uma situação de "vigilância congelada" pode indicar abandono.
- Avalie o desenvolvimento da criança. Um retardo do crescimento de lactentes e crianças pequenas pode ocorrer em função da dificuldade de comunicarem suas necessidades ou de problemas com manipulação, mastigação e deglutição de alimentos.
- Pesquise sinais de deficiência de micronutrientes, como palidez (deficiência de ferro), dermatose, queilose (deficiências de vitamina B), xeroftalmia (deficiência de vitamina A), acrodermatite (deficiência de zinco), bócio (deficiência de iodo).
- Em crianças maiores, registre o estágio puberal atingido: crianças cronicamente desnutridas ou com retardo do crescimento atribuível a doença crônica freqüentemente têm puberdade tardia. É preciso considerar esse fato, principalmente ao serem aplicadas referências de crescimento transversais.
- Conduza um exame completo e sistemático, pesquisando especificamente sinais como consumo muscular, distensão abdominal, sopros cardíacos (às vezes devidos ao débito cardíaco elevado da anemia).

As medidas antropométricas fornecem dois tipos de informação: proporções corporais (IMC ou relação peso:altura; Fig. 22.14) e função corporal (adequação do crescimento — caso se disponha de uma série de medidas).

Investigações especiais

Em circunstâncias em que seja possível realizar investigações especiais, os exames escolhidos dependerão claramente dos achados da anamnese e do exame físico. Existem numerosas possibilidades que podem ajudar na avaliação das condições nutricionais com informações complementares (ver Cap. 2). Os exemplos incluem:

- Avaliação do equilíbrio de nutrientes (p. ex., microscopia das fezes para pesquisar glóbulos de gordura em lactentes com retardo do crescimento, concentração de sódio urinário em prematuros).
- Avaliação da composição corporal (p. ex., hemoglobina e ferritina sérica como medidas das reservas de ferro; radiografia de punho para pesquisar raquitismo).
- Avaliação da função metabólica e fisiológica (p. ex., fosfatase alcalina plasmática como medida de renovação óssea; radiografia de punho para avaliar idade óssea).

Rastreamento de desnutrição

A pesagem oportunista de bebês e crianças pequenas é comum na atenção básica em situações, por exemplo, de imunização durante os primeiros seis meses de vida. Não obstante, pelos motivos já especificados, pode ser difícil interpretar medidas de peso nessa idade: o crescimento compensatório para cima ou para baixo associado a "regressão à média" durante o primeiro ano (ver Seção 22.2 sobre crescimento) implica que uma proporção dos bebês normais cruza as linhas de centil de peso no gráfico de crescimento. No caso da referência de crescimento de 1990 do Reino Unido, até 5% das crianças com menos de dois anos de idade cruzam dois espaços de centil para baixo e cerca de 1% três espaços de centil. Como conseqüência disso, quando dispomos de medidas seqüenciais, qualquer bebê que tenha cruzado dois espaços de centil, principalmente em menos de um ano, precisa ser atentamente acompanhado (ver seção sobre retardo do crescimento).

O problema da correção matemática do fenômeno de regressão à média tem motivado várias tentativas de métodos para permitir separar, de forma mais objetiva, os bebês que estejam simplesmente fazendo uma "compensação para baixo" daqueles que estejam apresentando um retardo do crescimento. Essas correções incluem cálculos do "índice de desenvolvimento" e o uso de "linhas de desenvolvimento" (disponíveis como transparências com linhas, a serem sobrepostas ao gráfico de crescimento). Entretanto, estes métodos têm problemas práticos e pode valer mais a pena considerar que todas as crianças que cruzam os canais de centis para baixo justificam atenta observação e maior avaliação. As recomendações sobre o cruzamento dos centis são complexas, variam conforme a idade e a posição inicial dos centis. Não há pontos de corte (*cut-off*) consensuais entre a comunidade internacional para aplicação durante toda a infância, embora tenham sido feitas sugestões provisórias para determinadas faixas etárias. A direção da mudança e as prováveis alterações futuras também são considerações importantes.

Quando se dispõe de uma única medida, qualquer criança que esteja abaixo do 0,4º centil para peso ou altura no gráfico necessita de avaliação médica logo que possível: somente 4 em cada 1.000 crianças normais são tão pequenas e, assim, a chance de existir uma anormalidade é bastante alta. Um bebê com peso abaixo do 9º centil, deve ser novamente pesado, após um intervalo mínimo de duas semanas, e repetidamente pesado até que se estabeleça que a trajetória de crescimento é satisfatória.

Retardo no desenvolvimento

Retardo no desenvolvimento é um termo utilizado para descrever um ganho lento de peso no lactente e na criança. Não é, por si, um diagnóstico, mas implica que o crescimento (em geral aumento do peso) apresenta uma insuficiência patológica e não reflete simplesmente variações interindividuais nos padrões de crescimento.

Pontos importantes sobre retardo do crescimento são mostrados no Boxe 22.15.

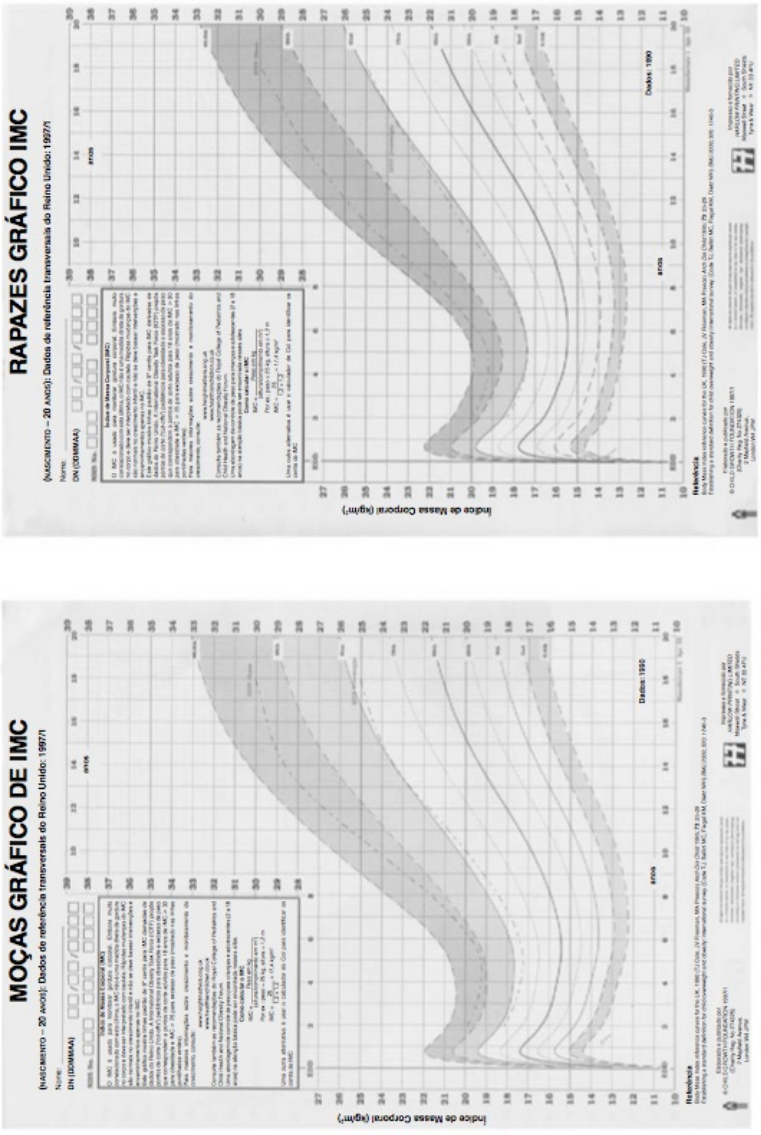


Fig. 22.14 Gráficos de índice de massa corporal (IMC). Esses gráficos foram desenhados a partir da referência para o Reino Unido de 1990. Observe a "adiposidade de rebote" (inflexão para cima que precede a puberdade) mais precoce entre as crianças mais pesadas. Reproduzida de Cole *et al.* (1995) com permissão do BMJ Publishing Group.

Boxe 22.15 Retardo do crescimento

- Retardo do crescimento é um termo utilizado para descrever crescimento inadequado (em geral no ganho de peso) nos primeiros anos de vida
- O retardo do crescimento evidencia-se como a queda de dois ou mais espaços de centis em um gráfico do crescimento
- O retardo do crescimento precisa ser diferenciado de outras causas de cruzamento das linhas dos centis, como o crescimento "compensatório para baixo"
- O retardo do crescimento pode ser provocado por enfermidade de base, mas costuma dever-se a baixo aporte de nutrientes, principalmente de energia
- O baixo aporte pode ser conseqüente à doença física, mas em geral reflete uma dificuldade dos pais
- Às vezes, o retardo do crescimento é uma conseqüência de abandono ou maus-tratos
- A conduta no retardo do crescimento pressupõe uma abordagem multidisciplinar coordenada, visando aumentar o aporte de alimentos normais. Prescrever suplementos dietéticos não é a solução

A causa básica do retardo do crescimento é uma insuficiência crônica de energia. Esta pode ter várias causas, classificadas simplesmente como:

- aporte inadequado (p. ex., problema com o aleitamento materno, cuidados parentais inadequados, abandono evidente ou maus-tratos),
- perdas excessivas (p. ex., vômitos e regurgitação, diarréia e disabsorção, gasto energético elevado em repouso na infecção aguda ou doença crônica) e
- repartição anormal de nutrientes.

Observe que esses fatores costumam operar em combinação, e não de forma independente. Crianças com infecção, por exemplo, ficam anoréticas, podem vomitar e, muitas vezes, evidenciam um aumento das perdas urinárias de oligoelementos e vitaminas. O gasto energético em repouso pode elevar-se em vigência de febre e taquicardia e as demandas nutricionais do sistema imunológico aumentam. Após uma infecção, em geral as necessidades de nutrientes (principalmente energia) aumentam para atender às demandas do crescimento "compensatório" (ver também Seção 22.8 sobre nutrição como tratamento).

É importante reconhecer que as falhas de crescimento em países industrializados em geral têm origem "não-orgânica" (ver Fig. 22.15). Um baixo aporte alimentar (inclusive de energia) pode ser decorrência de alguma combinação dos seguintes:

- anormalidade do desenvolvimento,
- disfunção oral motora,
- interações anormais com um cuidador por ocasião das refeições,
- alimentação em quantidade insuficiente, seja como conseqüência da percepção dos pais ou de baixo apetite da criança, e
- às vezes, abandono evidente, maus-tratos físicos ou emocionais.

O controle desses problemas exige uma abordagem multidisciplinar, que visa identificar e retificar o problema alimentar — mais do que recorrer a fórmulas ou alimentos especiais. A

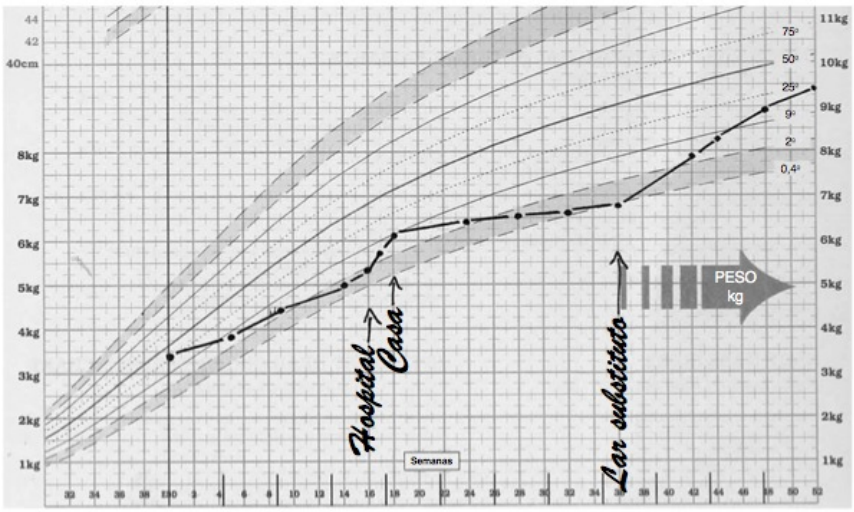


Fig. 22.15 Retardo do crescimento. O peso do bebê cruzou três espaços de centil para baixo nos primeiros meses de vida. A internação hospitalar associou-se a um rápido ganho de peso, seguido de um novo período de insuficiência de crescimento. Depois disso, ocorre uma rápida compensação para cima no lar substituto. Esse padrão de crescimento é típico de abandono pelos pais.

primeira etapa compreende uma observação direta das refeições, de preferência no ambiente doméstico da criança. Gravações em vídeo podem ajudar numa revisão posterior ou facilitar o compartilhamento de informações com outros profissionais. Os problemas podem, então, ser abordados de forma coordenada pelas disciplinas apropriadas. O nutricionista pode, por exemplo, tecer recomendações simples sobre escolhas alimentares para aumentar a densidade nutricional das refeições. O fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional pode orientar sobre como melhorar a posição da criança durante as refeições e um fonoterapeuta pode conseguir identificar um transtorno da função oral motora. Esses aspectos são especialmente relevantes quando coexiste um retardo no desenvolvimento ou uma incapacidade neuromuscular.

Em resumo, o retardo do crescimento em crianças pequenas em países industrializados em geral é secundário a deficiência energética crônica, decorrente de práticas de cuidado inapropriadas, mais do que a doença física de base ou carência alimentar. O tratamento é predominantemente comportamental e visa corrigir o déficit no aporte de alimentos normais. A simples prescrição de suplementos alimentares ou fórmulas enriquecidas com nutrientes não é nem adequada nem uma solução permanente na maioria dos casos. Tais medidas devem ser reservadas para o lactente com equilíbrio energético alterado em função de doença crônica de base (por exemplo, do sistema cardíaco ou respiratório) exigindo suporte nutricional.

Desnutrição grave

A desnutrição grave em crianças pode ameaçar a vida. O tratamento pouco judicioso é, por si só, perigoso e pode aumentar ainda mais a mortalidade. As desnutrições primárias mais graves ocorrem em países sem recursos, embora também possam ocorrer em países industrializados — por exemplo, como decorrência de anorexia em adolescentes. Surgem também secundariamente a doenças de base graves. Independentemente da causa e do local em que ocorra a subnutrição grave, alguns princípios comuns são aplicáveis a sua avaliação e a seu tratamento. Mais especificamente, é importante corrigir as perturbações metabólicas associadas à deficiência crônica de energia a um compasso gradual e apropriado, para prevenir a síndrome de realimentação (ver Cap. 8).

Diagnóstico

Classicamente, são reconhecidos dois padrões de desnutrição em crianças pequenas. São eles o *kwashiorkor* (desnutrição edematosa, mais comum em crianças pequenas) e o marasmo (síndrome consuntiva) grave, geralmente no lactente. Recentemente, foi adotada uma abordagem mais unificada, embora a determinação do peso deva ser sempre interpretada com cuidado, por dois motivos importantes:

- A presença de edema (o "cacifo" desencadeado pela aplicação de compressão digital a pés e tornozelos) gera superestimativa do peso corporal real da criança.
- A ausência de edema pode significar que o baixo peso da criança deve-se à insuficiência crônica de energia (ou restrição do crescimento linear) mais do que a uma perda de peso recente (ou "síndrome consuntiva"). Assim, o peso precisa ser interpretado conjuntamente com uma medida de comprimento (ou de altura, no caso de crianças com mais de dois anos de idade).

Avaliação da síndrome consuntiva e da restrição do crescimento linear

Uma criança com restrição do crescimento linear associada a desnutrição encontra-se abaixo da altura apropriada para a idade, enquanto uma criança "consumida" encontra-se abaixo do peso apropriado para a altura. A gravidade da baixa estatura pode ser calculada a partir da altura da criança, como um percentual da altura mediana (50º percentil) para uma criança de mesma idade. Analogamente, o grau de "consumo" pode ser expresso pelo cálculo do peso da criança como um percentual do peso apropriado a uma criança da mesma altura e idade. Este último pode ser estimado mediante a plotagem da altura da criança contra a idade em um gráfico de crescimento, para definir em que linha de percentil ela recai. O peso associado ao percentil correspondente para a idade é, então, lido a partir do gráfico de peso (Fig. 22.16). Um método alternativo, menos suscetível a erros de leitura e interpolação, é simplesmente ler o percentual peso-altura a partir das tabelas. Uma relação peso-altura < 70% equivale a uma pontuação de desvio padrão de –3 DP e é classificada como uma intensa síndrome consuntiva. Da mesma forma, uma relação de altura para idade < 85% corresponde a uma pontuação DP de –3 DP, considerada grave restrição do crescimento linear. Uma relação peso-altura de 70–79% (–2 a –3 DP) e uma relação de altura para idade de 85–89% (–2 a –3 DP) representam desnutrição moderada.

Tratamento

Uma criança que manifeste características clínicas de desnutrição sobreviveu a um aporte alimentar baixo durante um período muito variável. Como conseqüência disso, foram ocorrendo alterações adaptativas em seu metabolismo e em sua composição corporal. O compartimento intracelular, por exemplo, estará mais depauperado do que o extracelular, resultando, principalmente, em deficiência de cátions intracelulares, como potássio e magnésio. O compartimento extracelular pode até estar expandido pela presença de edema. Este pode coexistir com uma contração da volemia, que induz secreção de hormônio antidiurético (ADH) e retenção de água e hiponatremia, apesar de o teor corporal total de sódio estar normal ou aumentado. Vale lembrar que essas alterações são o inverso daquelas observadas na

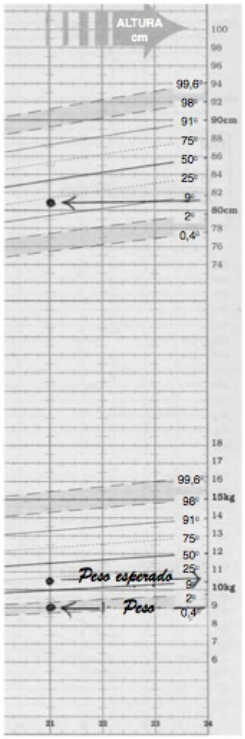


Fig. 22.16 Calculando peso para altura. A altura é plotada, e observa-se a posição dos centis (25º). Em seguida, define-se a altura esperada pela interpolação dos centis de peso apropriados para altura, neste caso o 25º centil (10,5 kg). O peso real é, então, expresso como um percentual desse último peso, sendo, nesse caso, de 86%.

criança com diarréia. Como conseqüência, um dos maiores riscos do tratamento de crianças desnutridas é a realimentação muito rápida. A administração de quantidades excessivas de líquidos e/ou de alimentos de alta energia provoca desvios de líquidos entre os compartimentos líquidos intra e extracelular, que podem gerar um perigoso desarranjo das concentrações eletrolíticas no plasma e, às vezes, matar a criança. Considera-se, portanto, que a conduta nesses casos tenha três fases:

- reanimação,
- estabilização e reparo tecidual (os primeiros dias), e
- reposição tecidual e reabilitação (semanas a meses subseqüentes).

Reanimação, estabilização e reparo

As principais prioridades são:

- diagnosticar e tratar infecções subjacentes, como, por exemplo, infecções respiratórias, infecções gastrintestinais, malária, sarampo ou enfermidades relacionadas ao HIV. (Observe, contudo, que sinais físicos como febre podem não ocorrer em vigência de desnutrição grave. Em geral, todas as crianças gravemente desnutridas recebem, no início de seu tratamento, antibióticos de amplo espectro "às cegas"),
- reverter a hipoglicemia e a hipotermia (que, muitas vezes, são sinais de infecção),
- iniciar a correção do desequilíbrio hídrico e eletrolítico, e
- iniciar a correção de deficiências de micronutrientes (que estão universalmente presentes na desnutrição protéico-energética grave) mediante a administração de preparados multivitamínicos contendo ácido fólico, zinco e cobre.

São administradas alimentações orais ou nasogástricas de pequeno volume e freqüentes (p. ex., a cada 2 horas), restritas à quantidade de cerca de 100 ml/kg por dia na criança edemaciada. Uma outra opção é administrar até 130 ml/kg diários de leites ou alimentações à base de cereais com fórmulas especiais, de baixa osmolalidade e baixo teor de lactose (p. ex., a "F75 starter formula"). Isso fornece em torno de 100 kcal/kg diários de energia e 1 a 1,5 g/kg diários de proteína, que podem ser suplementados por leite materno.

Crianças que estejam tanto desidratadas (por exemplo, como conseqüência de diarréia) quanto desnutridas devem ser tratadas de forma distinta. Podem ser alimentadas com uma solução denominada "ReSoMal", que contém menos sódio e mais potássio e magnésio do que as soluções-padrão para reidratação oral. A solução é administrada com freqüência, em pequenas quantidades, por via oral. A terapia intravenosa fica reservada para crianças chocadas, ou seja, as que estejam hipotensas e evidenciem alterações da circulação periférica. Esses aspectos são aprofundados na seção a seguir.

Reposição e reabilitação

Após cerca de uma semana, o apetite da criança começa a retornar. O objetivo do tratamento passa a ser repor as reservas e promover um crescimento compensatório. O aporte energético é aumentado gradualmente até atingir taxas de crescimento que ultrapassem cerca de 10 g/kg por dia. Isso é obtido pelo uso de formulações de alta energia (em torno de 100 kcal/100 ml), com gradual aumento da quantidade oferecida. Deve ser oferecido leite materno após as fórmulas de alta energia, para garantir a retenção dos aportes de alta energia. Esse é o momento em que também pode ser administrado ferro juntamente com suplementos de micronutrientes (isso de início em geral é adiado, em função de seu possível efeito sobre infecções por Gram-negativos; ver também seção sobre suplementos dietéticos).

A reabilitação da criança envolve muito mais do que a alimentação. Brincadeiras e o estímulo ambiental comprovadamente

aceleram o crescimento compensatório e estão associados a uma melhora dos desfechos cognitivos a longo prazo. Os pais podem precisar ser reorientados sobre a alimentação e aprender sobre o preparo de alimentos para o filho. Às vezes, é necessário avaliar comportamentos anormais como "vigilância congelada", ruminação ou bater com a cabeça, que podem significar abandono evidente. Essa também é uma oportunidade para atualizar a imunização da criança e diagnosticar e tratar eventuais problemas de base crônicos, como anemia, infestação parasitária ou tuberculose.

Os pontos importantes sobre a desnutrição grave são resumidos no Boxe 22.16.

Deficiências de micronutrientes

Deficiências de oligoelementos (em particular ferro e zinco) e de vitaminas (em particular vitaminas A e D) são muito comuns em crianças pequenas. Ocorrem tanto em países industrializados quanto em países sem recursos. Muitas outras deficiências são vistas em circunstâncias específicas, inclusive deficiência de iodo, deficiência de selênio, escorbuto e deficiência de vitamina B.

As causas subjacentes à deficiência de micronutrientes refletem vulnerabilidades gerais das crianças e incluem:

- reservas corporais baixas (por exemplo, como decorrência de baixo peso ao nascer),
- baixo aporte como decorrência de práticas de alimentação inapropriadas e
- aumento das perdas, como, por exemplo, durante infecções intercorrentes agudas.

Boxe 22.16 Desnutrição grave

- Deve-se registrar cuidadosamente as proporções corporais, para definir se o baixo peso da criança pode ser atribuído a consumo muscular ou restrição do crescimento linear
- A conduta compreende os estágios de reanimação, reparo e reposição

Durante a fase de reanimação e reparo:
- O equilíbrio hidroeletrolítico precisa ser cuidadosamente avaliado – esse equilíbrio influencia a escolha da alimentação inicial
- Esses equilíbrios têm de ser atentamente monitorizados no decorrer de todo o tratamento
- Infecções e deficiências de micronutrientes de base precisam ser rapidamente tratadas
- A hipoglicemia e a hipotermia têm de ser corrigidas prontamente

Durante o estágio de reposição:
- É necessário garantir um aporte de alimento suficiente para promover uma compensação do crescimento perdido
- Brincadeiras e estímulos são importantes
- Os cuidadores precisam ser reorientados sobre a alimentação e outros aspectos do cuidado da criança

Algumas deficiências (especialmente as de selênio e iodo) são importantes por serem endêmicas em regiões geográficas específicas onde este mineral não existe na crosta terrestre. Os efeitos têm especial importância em lactentes e crianças pequenas, porque prejudicam a função tireoidiana, com um impacto adverso sobre o desenvolvimento do cérebro durante esta fase crítica do crescimento (provocando cretinismo).

Deficiência de ferro

A deficiência de ferro na dieta é a causa mais comum de anemia hipocrômica microcítica em crianças pequenas. Diagnósticos diferenciais importantes a serem considerados nessa idade incluem hemoglobinopatias (em geral beta-talassemia) e causas de disabsorção (em particular doença celíaca). Perdas hemorrágicas não são comuns em países industrializados nessa idade, embora perdas ocultas associadas a ancilostomíase e infestações parasitárias sejam muito importantes globalmente.

A preocupação quanto aos efeitos da deficiência de ferro em crianças pequenas tem mais relação com as possíveis conseqüências sobre a função cognitiva e o desenvolvimento do que com os efeitos fisiológicos da anemia. A deficiência de ferro está associada a um atraso na aquisição de habilidades cognitivas, que parece ser reversível com o tratamento. Essa preocupação, embora ainda controversa, tem sido a principal justificativa para programas que têm como objetivo prevenção, detecção e tratamento dessa deficiência.

Existem relatos de que entre 10% e 20% das crianças pequenas que moram em cidades do Reino Unido tenham deficiência de ferro, mas um dos problemas associados à determinação da prevalência exata é a definição dessa deficiência. Embora a OMS defina deficiência de ferro como uma concentração de hemoglobina < 11 g/dl, muitas crianças pequenas com deficiência de ferro podem ter uma concentração de hemoglobina apenas um pouco abaixo do limiar diagnóstico. Como conseqüência, quando as crianças são repetidamente testadas, uma quantidade substancial delas passa das categorias de suficiência em ferro para deficiência de ferro. Essas flutuações naturais na concentração de hemoglobina representam barreiras consideráveis à introdução de programas de rastreamento efetivos.

Outros parâmetros das condições fisiológicas do ferro são suscetíveis a críticas semelhantes; a concentração de ferritina sérica, por exemplo, aumenta com infecção aguda.

Os fatores associados à deficiência de ferro são: baixo peso ao nascer, introdução prematura de leite de vaca integral, desmame vegetariano, uso de chá como bebida, origem étnica sul-asiática e condições sócio-econômicas precárias. Suplementos medicinais são uma estratégia de prevenção útil em alguns grupos de alto risco (p. ex., lactentes de baixo peso ao nascer), embora existam preocupações com possíveis efeitos deletérios dos suplementos sobre o ganho de peso em crianças com reposição de ferro. Uma

possível explicação é que isso reflita a redução da disponibilidade de zinco, que compete por absorção com o ferro e o cobre.

Alguns amplos ensaios controlados conduzidos em lactentes não-amamentados com leite materno demonstraram uma associação entre uso de fórmulas fortificadas com ferro para lactentes em vez do leite de vaca nos primeiros 12 a 18 meses de vida e uma redução da incidência de anemia e, provavelmente, alguma vantagem no desenvolvimento. Outras medidas simples incluem o uso de alguma fonte de vitamina C (como suco de fruta ou gotas vitamínicas), evitar chá e a introdução de carne vermelha na dieta do desmame. Infelizmente, pelo menos no Reino Unido, estudos controlados demonstraram poucos benefícios associados a programas educacionais para os pais, visando evitar esse quadro.

Deficiência de vitamina D

A deficiência de vitamina D é comum em partes do Norte da África, Oriente Médio e Paquistão. Também é prevalente em comunidades de minorias étnicas em latitudes setentrionais, inclusive no Reino Unido. O Reino Unido define um aporte de nutrientes de referência (ANR) para a vitamina D para lactentes e crianças pequenas, gestantes e nutrizes. Não é possível atingir o nível de referência apenas com a dieta, o que torna o uso de suplementos importante nesses grupos. Crianças de origem afro-caribenha e sul-asiática são as mais comumente afetadas no Reino Unido. Fatores etiológicos importantes são a estação do ano (inverno e primavera), uso exclusivo e prolongado (maior do que seis meses) de aleitamento materno e fatores culturais (p. ex., *purdah* e vestuário que esconde o corpo).

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina D na infância incluem tetania hipocalcêmica em lactentes pequenos e raquitismo nutricional. Este último costuma ser detectado por radiografias quando a criança aparece, por exemplo, com uma anemia ferropriva concomitante e dificuldade de crescimento. Atualmente, é difícil encontrar no Reino Unido sinais clínicos evidentes de raquitismo, mas estes podem incluir aumento do volume das epífises, costelas com abaulamentos em formato de conta (ou "rosário raquítico"), bossas nos ossos frontais e amolecimento do crânio ("craniotabes"). Pode haver um atraso no fechamento das fontanelas e no surgimento dos dentes. A hipotonia pode ainda atrapalhar o desenvolvimento motor grosseiro (ver seção sobre maturação neurológica).

Um raquitismo grave no início da vida também pode comprometer a saúde na vida adulta: o crescimento linear e a mineralização óssea, por exemplo, podem não ficar aquém dos ideais e provocar deformidade óssea da região inferior do esqueleto. Neste último caso, a deformidade pélvica observada nas moças pode provocar futuros problemas com o parto.

Uma radiografia do punho é o teste diagnóstico de maior utilidade e rapidez (Fig. 22.17). Os sinais radiológicos incluem redução geral da densidade óssea, perda da densidade das metáfises com um padrão de escavação óssea e uma aparência friável das extremidades do osso. Estas refletem um aumento do *turnover* ósseo na placa de crescimento, resultante de hiperparatireoidismo secundário. Entretanto, essas alterações não são diagnósticas de deficiência de vitamina D e, às vezes, podem ser provocadas por doenças hereditárias mais raras (p. ex., raquitismo familiar hipofosfatêmico, em que ocorre uma perda tubular excessiva de fosfato, ou raquitismo resistente à vitamina D, no qual verifica-se incapacidade de sintetizar 1,25-diidróxi vitamina D ou insensibilidade do receptor) ou insuficiência renal crônica. O raquitismo, principalmente em algumas partes da África, também pode dever-se a um aporte muito baixo de cálcio, em vez de deficiência de vitamina D. Por esse motivo, vale a pena, quando possível, confirmar os níveis de vitamina D pela determinação da concentração sérica de 25-hidroxi vitamina D. Um nível inferior a 25 nmol/L é indicativo de condições inadequadas de vitamina D.



Fig. 22.17 Raquitismo. Esta é uma radiografia de punho de um bebê de origem étnica asiática de nove meses. O bebê ainda era alimentado exclusivamente com leite materno. Nem a mãe nem o bebê recebiam suplementos de vitamina D. É possível observar a escavação característica da metáfise radial, juntamente com o aspecto "friável" das margens do osso. Essas alterações são uma conseqüência da reabsorção óssea provocada por hiperparatireoidismo secundário.

Para tratar o raquitismo nutricional, costuma-se administrar uma dose elevada de vitamina D (em torno de 1.000-5.000 UI/dia) durante as primeiras 4 a 6 semanas, com o objetivo de recuperar as reservas. Durante o tratamento, é preciso monitorar as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo, para evitar a toxicidade. Gradualmente, a concentração plasmática de fosfatase alcalina retorna à faixa normal. Depois disso, deve ser recomendado o ANR (em torno de 400 UI ou 10 µg) como suplemento diário, para manter a correção e evitar a recidiva.

Deficiência de vitamina A

Em termos globais, a deficiência de vitamina A continua a ser a causa mais importante e facilmente evitável de cegueira precoce.

Essa deficiência é endêmica em muitas partes do mundo, em especial África, Sudeste Asiático e Sul Asiático, e considerada um problema de saúde pública quando a prevalência de cegueira noturna ultrapassa 1% ou > 0,05% dos indivíduos na população evidenciam fibrose de córnea. Ensaios aleatorizados nessas regiões demonstraram ser possível obter uma redução significativa da mortalidade infantil e da morbidade infecciosa pela suplementação de vitamina A.

Os fatores que provocam deficiência de vitamina A incluem:

- baixo aporte de gordura e vitaminas lipossolúveis,
- interrupção do aleitamento materno,
- pobreza e
- aumento das perdas como, por exemplo, nas infecções agudas — em especial sarampo e diarréia.

A deficiência de vitamina A pode ser caracterizada pela determinação do retinol sérico (< 0,35 µmol/L) ou pela detecção de alterações na citologia de impressão da córnea. Entretanto, dificilmente se consegue realizar esses testes com intuitos clínicos em países onde a deficiência é endêmica. Nessas circunstâncias, deve-se administrar vitamina A oral a qualquer criança que apresente doenças diarréicas, desnutrição, sarampo e infecções respiratórias agudas. Caso seja identificada deficiência de vitamina A em uma criança, é aconselhável tratar também seus irmãos e a mãe (em especial se a mesma estiver aumentando) e fornecer orientação nutricional: alimentos ricos em vitamina A incluem óleo de dendê, cenouras, peixes oleosos e fígado e folhas verdes.

Deficiência de zinco

Alimentos com alto teor de proteínas, como carnes e peixes, são uma rica fonte de zinco dietético. O leite humano contém zinco sob uma forma altamente biodisponível, embora o teor de zinco no leite humano caia muito no decorrer dos primeiros meses da amamentação. O ferro e o cobre competem com o zinco por absorção gastrintestinal e esse é um dos motivos pelos quais pode ser preferível utilizar suplementos multinutrientes a suplementos de nutrientes únicos em populações com risco de deficiência de micronutrientes. Em termos globais, doenças diarréicas são um fator desencadeante importante da deficiência de zinco. Existe, também, um transtorno raro da absorção do zinco gastrintestinal, conhecido como acrodermatite enteropática, no qual os lactentes não se desenvolvem e manifestam uma erupção cutânea clássica de deficiência de zinco.

A deficiência de zinco clínica caracteriza-se por crescimento lento, que compromete especialmente o compartimento de tecido magro. É freqüente haver edema e, tipicamente, a concentração plasmática de fosfatase alcalina (uma metaloenzima do zinco) cai. Em última instância, aparece a erupção característica, que compreende uma descamação grave acometendo pés, mãos e regiões perioral e perianal (Placa 7). Tendo em vista sua distribuição periférica (um provável reflexo das regiões com maior *turnover* celular), o quadro é descrito como uma acrodermatite. Com o início da reposição de zinco (sob a forma de sulfato de zinco oral) há uma regressão rápida do quadro, no prazo de até uma semana.

A deficiência subclínica de zinco é extremamente comum em países sem recursos, estando associada tanto a redução do crescimento linear quanto a alterações da imunidade. Nessas situações, a suplementação associa-se a melhora do crescimento e redução da morbidade por infecção, principalmente por pneumonia e diarréia. Ocasionalmente, a deficiência de zinco é observada também em países industrializados, em geral entre crianças doentes. Crianças em nutrição parenteral também são um grupo de risco, pois algumas soluções comerciais de oligoelementos apresentam concentrações relativamente baixas de zinco. Pessoas com diarréia intensa e de longa duração também são vulneráveis. A deficiência tardia de zinco (após os 3 a 4 meses de idade) é ocasionalmente vista em prematuros de peso extremamente baixo ao nascer (< 1.000 g) alimentados com leite materno: a deficiência reflete os efeitos combinados de baixas reservas ao nascer, rápido crescimento somático e ampliação da duração da amamentação, com queda associada no aporte de zinco.

Deficiência de iodo

A deficiência de iodo é importante nas crianças pois, em termos globais, é uma importante causa de incapacitação, em função de seus efeitos sobre a síntese de tiroxina. Em algumas partes do mundo, em especial regiões montanhosas remotas, a doença é endêmica. A deficiência de iodo compreende um espectro de problemas, que vai desde uma disfunção cognitiva leve até o cretinismo. No cretinismo há um atraso do crescimento ósseo, alteração do crescimento e déficit neurológico, às vezes intenso (compreendendo surdez, paralisia cerebral e grave dificuldade de aprendizado). O tratamento após a manifestação clínica da doença tem um prognóstico universalmente ruim: mesmo o reconhecimento precoce está associado a algum grau de déficit. Em função disso, um grande esforço tem sido direcionado para a prevenção em escala populacional nas comunidades afetadas. As estratégias empregadas incluem fortificação alimentar (o veículo mais utilizado é o sal de cozinha) e a suplementação medicinal em gestantes (empregando uma dose única oral). Esta última medida é importante porque grande parte do desenvolvimento cerebral ocorre antes do nascimento do bebê e o bócio (aumento da tireóide) no feto provoca dificuldades no parto se a extensão do pescoço favorecer uma apresentação de face.

Outras deficiências de vitamina

Diversos tipos de deficiência de vitamina B podem ocorrer em regiões onde a desnutrição grave é comum. Essas incluem:

- deficiência de tiamina, resultando em beribéri (insuficiência cardíaca, neuropatia periférica e encefalopatia),

- deficiência de ácido nicotínico, resultando em pelagra (diarréia e fotodermatose), e
- deficiência de riboflavina, associada a queilose e anemia.

A concomitância comum dessas deficiências com a desnutrição intensa mais uma vez enfatiza a importância da suplementação precoce de micronutrientes no tratamento.

A deficiência de vitamina B_{12} é muito menos comum em crianças do que, por exemplo, nos idosos, mas raramente pode ocorrer em lactentes amamentados com leite materno de mães estritamente vegetarianas e em algumas crianças vegetarianas. Às vezes, é observada também em crianças submetidas a ressecção do íleo terminal, em geral como decorrência de enterocolite necrotizante no período perinatal. Nessas circunstâncias, a deficiência de vitamina B_{12} pode demorar vários anos para se manifestar clinicamente — às vezes até a puberdade. Essa demora é um reflexo da suficiência das reservas e das baixas taxas de *turnover* até que surjam as demandas adicionais impostas pelo estirão de crescimento da puberdade.

A deficiência de ácido fólico provoca anemia megaloblástica. Essa deficiência é rara como deficiência nutricional isolada em crianças e sugere a presença de disabsorção, comumente causada por doença celíaca.

A deficiência de vitamina C é atualmente rara em crianças sem desnutrição intensa e provoca escorbuto. Tem interesse histórico por ter se tornado endêmica na última parte do século XIX, quando foram introduzidos alimentos artificiais. Posteriormente, ficou constatado que a deficiência de vitamina C devia-se a sua inativação pelo aquecimento do alimento. A criança com escorbuto tipicamente manifesta equimoses, sangramento e dor óssea — às vezes suficientemente acentuada para provocar pseudoparesia. As radiografias mostram intensa hemorragia subperiosteal, com calcificação e perda do osso mineral trabecular. Aumentos volumétricos subperiosteais podem provocar um aumento evidente dos membros e das extremidades anteriores das costelas.

A deficiência de vitamina K já foi discutida na seção anterior.

Por fim, pode ocorrer deficiência de vitamina E em crianças com transtornos hereditários que provoquem disabsorção intensa de gorduras — como a abetalipoproteinemia e fibrose cística. Esses quadros terminam por manifestar-se como um transtorno desmielinizante dos tratos espinocerebelares, fase esta em que as alterações já são irreversíveis. Esta observação enfatiza a importância da suplementação de vitamina E nessas crianças. Raramente, a deficiência de vitamina E também é causa de anemia hemolítica em prematuros.

Outras deficiências de oligoelementos

A deficiência de cobre é rara, mas foi descrita em bebês de peso extremamente baixo ao nascer. Provoca anemia e osteopenia grave, às vezes gerando fraturas.

A deficiência de selênio também é rara, mas foi observada em algumas crianças que fazem uso de nutrição parenteral por longo prazo. Uma vez que está associada ao surgimento de uma cardiomiopatia ("doença de Keshan"), deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças desse grupo que desenvolvam sinais de insuficiência cardíaca.

22.8 Nutrição como tratamento

Suporte nutricional na criança enferma

As técnicas avançadas de fornecimento de suporte nutricional aumentaram muito as perspectivas de sobrevida de crianças enfermas. Alguns dos avanços mais importantes ocorreram no campo da medicina neonatal: na verdade, é importante ressaltar que as primeiras aplicações da nutrição parenteral em seres humanos forem em lactentes recém-nascidos submetidos a cirurgias intestinais.

Princípios gerais

Existe uma importante diferença conceitual de objetivos da oferta de suporte nutricional entre a prática médica em pediatria e no adulto. Embora, em ambos os casos, seja observada depauperação tecidual de extensão variável quando o quadro se manifesta (dependendo do equilíbrio e do vulto das reservas corporais), a criança apresenta, além disso, um período de crescimento abaixo do ideal. Portanto, o suporte nutricional em crianças tem os seguintes objetivos:

- manutenção das demandas (a exemplo do adulto),
- reposição tecidual (como no adulto), *além de*
- crescimento *e*
- crescimento compensatório (Fig. 22.18).

Conseqüentemente, as demandas de nutrientes são muito maiores do que as de crianças saudáveis com idade e tamanho semelhantes. Além disso, a oferta precisa respeitar os limites impostos por sistemas homeostáticos imaturos e morbidades surgidas como complicação da desnutrição.

Afora esta consideração, os princípios gerais válidos para suporte nutricional nos adultos (ver Cap. 8) também são aplicáveis a crianças enfermas.

- O intestino deve ser utilizado, se estiver funcionando.
- O aporte potencial de alimentos normais deve ser maximizado antes de se recorrer a suplementos comerciais ou alimentos especializados.
- Deve ser observada atenção à higiene, tanto durante a manipulação da alimentação enteral quanto no cuidado com os acessos parenterais.
- Deve ser adotada uma abordagem multidisciplinar, tanto no tratamento hospitalar quanto em comunidade.

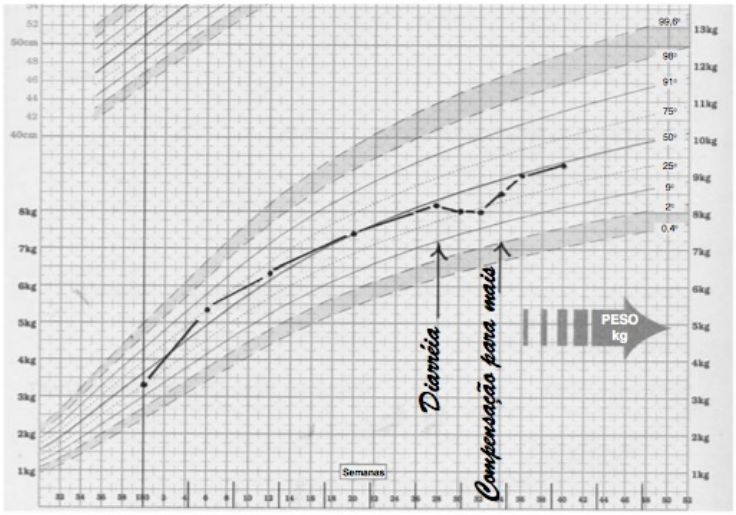


Fig. 22.18 Perda de peso e compensação para mais. Um episódio de diarréia arrastada provoca uma perda de peso significativa durante um mês. Com o tratamento, o ganho de peso é extremamente rápido. Esse processo de compensação para mais após a doença está associado a requisitos nutricionais muito elevados.

- Devem existir diretrizes e seqüências de cuidado claras para apoiar crianças e pais responsáveis por suporte nutricional realizados na comunidade.
- O suporte nutricional deve ser organizado de forma a reduzir a um mínimo as interrupções na vida diária da criança (em especial sua vida escolar). Para isso, no caso das crianças que utilizam suporte nutricional de longa duração, pode ser necessário, no Reino Unido, obter uma declaração formal de Special Educational Needs (Necessidades Educacionais Especiais) das autoridades educativas locais e contemplar a hipótese de solicitar benefícios como o Disability Living Allowance (Suplemento de Necessidades Especiais) ou a Attendance Allowance (Reino Unido).
- O crescimento, o equilíbrio hídrico e a bioquímica plasmática precisam ser atentamente monitorizados, pois os controles homeostáticos (principalmente fome e sede) podem ser "desabilitados" pelo fornecimento de suporte nutricional.

Vias de acesso para suporte nutricional enteral

A via mais comumente empregada em todas as idades é a alimentação por tubo nasogástrico. Os tubos de cloreto de polivinil (PVC) são os mais usados, principalmente em lactentes pequenos. Caso exista necessidade de alimentação a longo prazo por tubo, os tubos de borracha de silicone ou de poliuretano são mais macios e podem ser mantidos no local por semanas. Esses tubos necessitam de um guia para enrijecê-los durante a introdução, porém os pais e crianças adolescentes em geral conseguem aprender a técnica. Com isso, conseguem, por exemplo, utilizar o tubo para alimentação durante a noite e retirá-lo para ir à escola. Em lactentes muito pequenos, principalmente nos prematuros, os tubos nasogástricos aumentam a impedância das vias respiratórias superiores e, conseqüentemente, o trabalho respiratório (lactentes pequenos respiram obrigatoriamente pelo nariz). Tubos introduzidos pela via orogástrica, portanto, são preferíveis em vigência de esforço respiratório.

Cada vez que o tubo é introduzido, sua posição deve ser verificada por aspiração e teste com um papel indicador com reação a ácidos. Se houver dúvida, a posição do tubo deve ser confirmada por radiografia. Esta é uma precaução necessária para excluir a intubação acidental de um brônquio, que ocorre às vezes, principalmente em prematuros pequenos, crianças inconscientes ou naquelas com incapacitação neuromuscular e reflexo do vômito precário.

Os tubos nasojejunais ou orojejunais eram antigamente uma alternativa bastante comum aos tubos gástricos, principalmente em prematuros. Esses tubos possuem pesos para facilitar a passagem pelo piloro, mas, ainda assim, sua introdução exige algum grau de habilidade (às vezes, vale a pena enrijecer o tubo primeiro em um freezer). Também é difícil aspirar esses tubos, sendo necessário em geral uma radiografia para confirmar a posição. Uma outra desvantagem, mais teórica, é que esse método de alimentação parece ser menos "fisiológico" do que a alimentação gástrica. As respostas do peptídeo neuroentérico à alimentação gástrica e jejunal, por exemplo, são diferentes e as alimen-

tações precisam ser administradas como infusão contínua, em vez de sob a forma de bolo. Isso se deve ao fato de o jejuno não tolerar volumes tão grandes quanto o estômago. A digestão de gordura também pode ser prejudicada. Por todos esses motivos, a popularidade da alimentação jejunal declinou, embora ela ainda possa ter especial utilidade em bebês com intenso refluxo gastroesofágico ou que estejam recebendo pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) aplicada à orofaringe.

Nas situações em que é necessário um acesso de longo prazo ao tubo gastrintestinal, a gastrostomia vem se transformando em um procedimento cada vez mais popular. Classicamente, era realizada como um procedimento cirúrgico, utilizando-se um balão insuflável para fixar o cateter. Atualmente, contudo, a maioria das gastrostomias é introduzida por via endoscópica (gastrostomia endoscópica percutânea — PEG) e mantida no local por um disco achatado (ou "botão"). Este pode ser simplesmente fechado ou aberto (p. ex., para alimentação por tubo durante a noite), o que ajuda a escondê-lo e o torna popular com crianças maiores. Uma das desvantagens consideráveis da gastrostomia é que ela tende a exacerbar qualquer refluxo gastroesofagiano eventualmente presente, agravando situações de vômito. Ocasionalmente, esse fenômeno pode ser acentuado a ponto de implicar a necessidade de fundoplicatura cirúrgica do estômago. O uso gastrostomia é especialmente comum em crianças com grave incapacidade neuromuscular, como, por exemplo, aquelas com paralisia cerebral.

Tipos de alimentação enteral

O leite materno (ou fórmula para lactente, se a mãe não estiver amamentando) é utilizado na maioria dos lactentes pequenos. Pode ser administrado em volumes de até 180 a 200 ml/kg de peso corporal diários, tendo uma densidade calórica aproximada de 0,7 kcal/ml. De preferência, deve ser utilizado o leite da própria mãe. Se o bebê não conseguir mamar, a mãe precisará de ajuda e apoio para retirar e armazenar o leite. A mãe pode retirá-lo manualmente ou utilizar uma bomba manual, à bateria ou elétrica. Independentemente do método de sua preferência, a mãe precisará realizar esse procedimento pelo menos 6 a 8 vezes por dia para manter a oferta. Em situações em que o leite da própria mãe não esteja disponível, pode ser utilizado o leite de uma doadora. Nesses casos, é fundamental seguir as diretrizes existentes sobre recusa de doadoras (recusando doadoras de alto risco), testes sorológicos (para HIV, HTLV, hepatite e outras infecções), processamento (inclusive pasteurização) e testes microbiológicos, para prevenir a transmissão de infecção. Em geral, não é necessário realizar teste microbiológico ou processar o leite da própria mãe, contanto que sejam seguidas instruções simples de higiene relacionadas à limpeza das bombas e das mamadeiras.

Se houver necessidade de aumentar ainda mais o aporte energético ou de reduzir o volume de líquido administrado (em função, por exemplo, de doença cardíaca ou renal) existem diversas opções.

- Pode-se obter um leite materno rico em gordura mostrando-se à mãe como separar o leite mais rico em gordura ao espremer a mama.
- Podem ser utilizados suplementos comerciais para aumentar a densidade energética em até 1 kcal/ml. Esses incluem o pó de polímero de glicose, o Calogen (uma emulsão de triglicerídeos de cadeia longa) ou o Duocal (um suplemento combinado de gordura e carboidrato).
- É possível escolher uma fórmula rica em energia entre uma ampla gama de produtos comerciais disponíveis.

Alguns lactentes não toleram algumas fórmulas padrão para lactentes em função, por exemplo, de terem sido submetidos a ressecções intestinais ou apresentado diarréias de evolução arrastada. Para esses bebês, pode-se tentar uma alimentação baseada em hidrolisados (p. ex., Pregestimil), uma fórmula elementar (p. ex., Neocate) ou uma "alimentação modular", compreendendo uma fonte de proteína (por exemplo, carne de frango picada e/ou um produto comercial como Maxipro), suplementada com carboidrato, gordura, minerais e vitaminas. Pode ser bastante complicado atingir um equilíbrio nutricional correto com essa abordagem e, além disso, às vezes é difícil manter os ingredientes em suspensão quando se utiliza uma bomba de infusão. Por esse motivo, em geral e se possível, é preferível usar uma alimentação completa preparada comercialmente.

Para crianças com mais de um ano de idade, dispomos de uma gama semelhante de alimentos especializados: alimentos à base de proteína integral (leite), à base de proteína hidrolisada ou com composição elementar. A distinção importante entre essas alimentações e as alimentações enterais especializadas para adulto é a sua maior densidade nutriente (principalmente de energia). Isso se deve ao fato de as crianças tolerarem menos grandes volumes de alimentação do que os adultos. A composição desses alimentos em geral é especificada de modo diferente para crianças abaixo e acima dos dois anos. Crianças acima de 10 a 12 anos de idade em geral recebem alimentações de composição "adulta".

Administração de alimentos por tubo

A alimentação de lactentes pequenos por tubo nasogástrico ou orogástrico costuma envolver a administração de pequenos "bolos" de leite. O bebê é colocado em um pequeno reservatório (como uma seringa de 10 ml) e uma quantidade dosada de alimento flui para o estômago sob ação da gravidade. A freqüência das alimentações varia de 1 a 4 horas e o intervalo depende do tamanho e da maturidade do bebê e do volume gástrico residual quando o tubo é aspirado antes de cada alimentação. A alimentação "em bolo" também é indicada em lactentes mais velhos e crianças pequenas.

A opção alternativa é administrar as mesmas quantidades diárias de alimento por infusão contínua a uma velocidade constante. Essa técnica às vezes é usada em lactentes pequenos que tolerem mal a alimentação em "bolo", sendo essencial quando a via jejunal é utilizada no lugar da via gástrica. Uma outra aplicação importante é a alimentação noturna em crianças mais velhas, seja por gastrostomia ou tubo gástrico.

A alimentação contínua nas crianças exige sempre o uso de uma bomba adequada, pois ambos, o volume prescrito e os limites de tolerância, são menores. Algumas bombas são operadas com bateria e permitem que a criança se desloque enquanto a alimentação continua.

Alimentação parenteral: princípios gerais

O desenvolvimento da nutrição parenteral nos últimos 40 anos tem sido fundamental para manter a vida de muitas crianças doentes, principalmente prematuros de peso muito baixo com reservas de nutrientes mínimas e que ainda não tenham desenvolvido uma função de absorção suficiente para fornecer os nutrientes necessários. Na maioria dessas crianças, o tratamento pode ser suspenso em algumas semanas, à medida que se consiga realizar a transição para a nutrição enteral. Entretanto, o fato de um pequeno número de lactentes com insuficiência intestinal originada no período neonatal ter conseguido sobreviver até a infância mostrou que é possível, em alguns casos, fornecer uma nutrição adequada ao crescimento e desenvolvimento. A taxa de mortalidade nessas crianças é alta, sendo as causas mais comuns a septicemia relacionada à infecção do acesso e a insuficiência hepática secundária à colestase.

A etiologia desta última não foi totalmente elucidada, mas existem diversas hipóteses. Na prática, a medida preventiva mais simples é fornecer, sempre que possível, alimentações enterais (mesmo em quantidades subnutricionais) para promover o fluxo biliar. Isto destaca a importância de uma observação geral feita anteriormente: a nutrição parenteral só deve ser implementada caso a função intestinal seja inadequada para fornecer as exigências nutricionais, apesar de exauridas todas as opções de suporte enteral descritas anteriormente. Como conseqüência, a nutrição parenteral costuma ser utilizada em pediatria mais como complemento do que como substituto do aporte enteral.

Acesso para nutrição parenteral

As opções são um acesso implantado cirurgicamente (p. ex., Hickman ou Broviac) ou um fino cateter de silástico passado por uma cânula introduzida perifericamente. Atualmente, dispomos de tamanhos suficientemente pequenos dessas cânulas para introduzi-las por uma agulha 25G, viabilizando essa abordagem até em lactentes com peso de 500 a 1.000 g. A cânula introduzida por acesso periférico costuma ser avançada até a veia cava superior ou inferior, onde sua posição precisa ser confirmada radiologicamente, se necessário, pela injeção de um meio de contraste. É essencial ter o cuidado de situar corretamente a cânula em um vaso central de alto fluxo, pois o extravasamento de soluções hiperosmolares a partir de vasos menores causa complicações graves, inclusive derrames pleurais e ascite. A extremidade de um acesso de pequeno calibre também precisa ficar fora do coração, pois há casos descritos de perfuração, com conseqüente tamponamento fatal.

Não faz sentido administrar nutrição parenteral em crianças por cânulas periféricas. Essas cânulas precisam ser substituídas com freqüência (o que gera angústia na criança) e eventuais extravasamentos podem provocar intensa fibrose de tecidos superficiais. Além disso, a quantidade de locais de infusão adequados exaure-se rapidamente, tornando a introdução de um acesso central de introdução periférica muito mais difícil.

Administração de nutrição parenteral

A prescrição varia segundo:

- idade da criança,
- peso,
- processo patológico (que tanto pode afetar as exigências nutricionais quanto impor limitações ao aporte) e
- perdas (fezes, débito da fístula ou urina),

e, portanto, deve ser ajustada a cada criança específica.

O Quadro 22.5, que ilustra em que medida as necessidades da criança mudam com a idade, mostra aproximações do aporte. O quadro não mostra dados para prematuros, nos quais as exigências tanto de energia quanto de proteína podem ser consideravelmente mais elevadas (120 kcal/kg/dia e 3,0 a 3,5 g de proteína/kg/dia), como conseqüência do rápido acréscimo de tecido e da elevada relação cérebro:peso corporal. Energia não derivada de proteínas é fornecida por meio de glicose e uma emulsão de gorduras (como Intralipid) e o aporte de nitrogênio é administrado sob a forma de soluções cristalinas de L-aminoácidos. Diversas considerações são aplicáveis à escolha da preparação e à quantidade exata infundida.

Glicose

As taxas de produção hepática de glicose, expressas como kg de peso corporal, caem à medida que a criança cresce, principalmente em função de o tecido cerebral passar a ser responsável por uma proporção decrescente da massa corporal. As estimativas são as seguintes:

- Prematuro: 4 a 6 mg/kg/minuto.
- Feto pequeno para a idade gestacional (PIG): 6 a 8 mg/kg/minuto.
- Neonato a termo: 3 a 5 mg/kg/minuto.
- Adulto: 1 a 2 mg/kg/minuto.

O fornecimento de glicose nessas taxas suprime a gliconeogênese e mantém a normoglicemia, mas não promove o anabo-

Quadro 22.5 Exigências básicas na nutrição parenteral em crianças de diferentes idades

Idade	Peso médio (kg)	Exigências de energia (kcal/kg diários)	Aporte de proteínas (g/kg diários)	Aporte de nitrogênio (g/kg diários)	Diretriz para aporte de líquidos (a ser ajustada segundo perdas)
0–3 meses	5,0	115	2,9	0,46	150 (máx. 200) ml/kg diários
4–12 meses	8,3	95	2,4	0,38	110 (máx. 200) ml/kg diários
1–3 anos	12,1	95	2,4	0,38	1.000 ml mais 50 ml/kg diários para cada kg acima de 10 kg, até máximo de 20 kg
4–6 anos	18,0	85	2,1	0,34	1.000 ml mais 50 ml/kg diários para kg acima de 10 kg até o máximo de 20 kg
7–10 anos	27,0	66	1,7	0,26	1.500 ml mais 20 ml/kg diários para cada kg acima de 20 kg, até o máximo de 30 kg
11–14 anos	40,0	47	1,2	0,19	2,4 a 3,0 L/dia
15–18 anos	60,0	41	1,0	0,16	3,0 L/dia

De Shaw e Lawson (1994), pp. 37-38.

lismo. Para fazê-lo, é necessário fornecer quantidades maiores, em geral iniciando-se com quantidades em torno de 7 mg/kg/minuto, aumentadas para 12 a 14 mg/kg/minuto no decorrer de uma semana. Isso é possível com o aumento da concentração de glicose fornecida, embora concentrações acima de 10% devam sempre ser infundidas em veia central, em vez de periférica. A glicemia deve ser atentamente monitorizada, principalmente em prematuros enfermos. Nesses, uma acentuada resposta contra-regulatória de estresse pode provocar hiperglicemia, mesmo com as velocidades mínimas de infusão definidas anteriormente.

Ainda que seja mantida a normoglicemia, é importante não ultrapassar um aporte total de glicose de cerca de 18 g/kg por dia. O fornecimento de quantidades maiores supera a capacidade de descarte oxidativo e estimula a lipogênese. A lipogênese pode ter efeitos indesejáveis:

- A produção de CO_2 aumenta à medida que o quociente respiratório ultrapassa 1,0. Isso pode trazer problemas a bebês com função respiratória precária.
- As concentrações plasmáticas de triglicerídeos aumentam. Os mais incautos podem reagir a isso reduzindo a velocidade de infusão de lipídios, quando a resposta mais indicada seria reduzir o aporte de glicose.

Lipídios

Os lipídios intravenosos são fornecidos sob a forma de emulsão de óleo de soja, com fosfolipídios e glicerol (p. ex., Intralipid). Além de fornecer energia, essas emulsões são fontes ricas em precursores dos ácidos graxos essenciais *n*-3 e *n*-6, α-linoléico e linolênico. Normalmente, a gordura deve corresponder a algo em torno de 30 a 40% do aporte energético não-protéico, embora seja habitual iniciar as emulsões intravenosas de gordura em quantidades menores, começando cerca de 1 g/kg diários e aumentando até o máximo de 4 g/kg diários, com incrementos de 1 g/kg diários, conforme a tolerância. A melhor forma de monitorizar a tolerância é a dosagem da concentração plasmática de triacilglicerol (TAG).

De forma aparentemente incoerente com o esperado, as emulsões mais concentradas de gordura (20 ou 30%) são depuradas com mais rapidez do plasma do que a solução a 10%. Isso se deve à presença de uma maior quantidade relativa de agentes solubilizantes proporcionalmente à quantidade de gordura. Os agentes solubilizantes estão associados à formação de lipoproteínas circulantes anormais, que interferem na captação de gordura. Outros fatores que podem interferir na captação da gordura pela inibição da atividade da lipoproteína lipase são infecção, acidose e estresse. A doença hepática também pode prejudicar a depuração de gordura. Além disso, a deficiência de carnitina (necessária para transportar a acil co-enzima A através da membrana mitocondrial) pode comprometer a oxidação de gorduras. A carnitina não é acrescentada como rotina a soluções de nutrição parenteral e, às vezes, sua suplementação aumenta a depuração de gordura, embora a literatura sobre essa questão seja conflitante.

Nitrogênio

A escolha de uma solução adequada de aminoácidos é especialmente importante no caso de recém-nascidos e lactentes pequenos, que apresentam uma expansão da faixa de aminoácidos essenciais e condicionalmente essenciais como conseqüência da imaturidade de suas vias metabólicas. Essa imaturidade pode também afetar o descarte dessas substâncias: em especial, o uso da Vamin 9, uma solução utilizada em nutrição parenteral de adultos, foi no passado associado a níveis de hiperfenilalaninemia que se aproximavam dos observados na fenilcetonúria. A composição das soluções modernas é influenciada por métodos alternativos de modelagem conceitual das exigências de aminoácidos. A solução Vaminolact, por exemplo, tem como base a composição de aminoácidos da proteína do leite humano. O Primene é baseado em diferenças nas concentrações de amino-

ácido de amostras venosas e arteriais umbilicais (que supostamente refletem as exigências de acréscimo fetal).

O nitrogênio deve ser fornecido em quantidades que reflitam o aporte não-protéico de energia, pois a restrição de energia limita a velocidade de assimilação tecidual, reduzindo, assim, as exigências de nitrogênio. Quantidades maiores de nitrogênio, portanto, aumentam a carga de solutos renais, uma consideração de especial importância em lactentes pequenos. Uma estimativa grosseira da quantidade para fornecer 1 g de nitrogênio por 250 kcal costuma ser apropriada, embora a relação exata seja mais complexa, principalmente quando os aportes de proteína e energia são mais baixos.

Vitaminas e oligoelementos

As exigências de vitamina e oligoelementos em crianças pequenas são muito diferentes das exigências em adultos e, habitualmente, muito maiores quando calculadas por unidade de peso corporal. Conseqüentemente, é preciso utilizar soluções pediátricas especiais. As concentrações de oligoelementos devem ser regularmente monitorizadas nas crianças em uso de nutrição parenteral por longos períodos. Deficiências de zinco, cobre e selênio são as mais comuns: em alguns centros, quantidades de zinco e selênio além daquelas contidas nas soluções padrão são especificamente administradas. O selênio pode estar ausente de soluções comerciais e o zinco presente em pequenas quantidades apenas em algumas delas. Em contraposição, algumas crianças (principalmente prematuros) apresentam hipermanganesemia embora a importância clínica disso não tenha sido esclarecida.

Nesse contexto, vale a pena lembrar que cobre e manganês são excretados na bile (e, portanto, são passíveis de acúmulo na colestase), enquanto outros oligoelementos são eliminados pela urina. Também pode não ser indicado administrar ferro nas soluções parenterais. Considera-se indesejável fornecer concentrações elevadas de ferro na forma ferrosa, em parte como decorrência da propensão do ferro a promover a formação do radical livre oxidativo OH e, em parte, porque se acredita que o ferro aumente o risco de infecção por Gram-negativos. Na prática, muitas crianças enfermas em uso de nutrição parenteral recebem repetidas transfusões por outros motivos (p. ex., para aumentar o transporte de oxigênio ou repor perdas hemorrágicas) e, assim, é administrada uma quantidade suficiente de ferro na forma de sangue. Onde não houver indicação de transfusão, pode ser administrado ferro adicional na forma de dextrano férrico, seja nas soluções de nutrição parenteral ou separadamente.

O Boxe 22.17 mostra os pontos importantes sobre suporte nutricional em crianças.

Boxe 22.17 Suporte nutricional

- Quando se administra suporte nutricional a crianças, é importante fornecer uma quantidade suficiente não apenas para a manutenção e a reposição (como no adulto), mas para permitir a manutenção do crescimento e compensar o que foi perdido
- As demandas de nutrientes mudam com a idade, as proporções do corpo e a natureza das moléstias associadas
- O suporte enteral é preferível ao parenteral, por ser mais seguro e barato
- O leite materno, suplementado se necessário, é o alimento preferido para os lactentes. Pode ser preciso ajudar a mãe a manter a amamentação se o bebê estiver doente
- Em vigência de suporte nutricional, o crescimento, o balanço hídrico e a bioquímica plasmática (principalmente concentrações de glicose, eletrólitos e oligoelementos) precisam ser monitorados com atenção

A criança agudamente enferma: doença diarréica

A maior parte das doenças agudas em crianças pequenas é rápida e associa-se a uma pronta recuperação. Embora a criança possa apresentar anorexia como parte do quadro clínico, a recuperação leva a um retorno do apetite e, freqüentemente, a um aumento na ingesta para proporcionar o crescimento compensatório. Isso pressupõe, contudo, que a criança apresente um nível ideal de nutrição quando a doença aparece, o que torna importante avaliar as condições nutricionais de qualquer criança agudamente enferma (ver Seção 22.7 sobre desnutrição). A desnutrição concomitante pode contribuir não apenas para a patogenia (por exemplo, ao aumentar o risco de infecção), mas, quando grave, pode aumentar o risco de complicações ou óbito.

A desnutrição isolada ou associada a sarampo, malária, doença respiratória e diarréia é responsável por cerca de 60% de todos os óbitos em crianças pequenas no mundo. Portanto, a conduta nutricional correta nessas crianças é importante e pode ser determinante da sobrevivência: tanto o tratamento insuficiente quanto o tratamento excessivo são igualmente perigosos.

Conduta na diarréia

A cada ano, morrem 3 milhões de crianças no mundo com diarréia, a maioria delas com menos de dois anos de idade. Uma importante estratégia de prevenção é promover a amamentação exclusiva com leite materno nos primeiros seis meses, com manutenção posterior da amamentação como parte de uma dieta mais diversificada. Em crianças mais velhas, observou-se que suplementos de zinco e vitamina A reduzem a incidência de diarréia. A desidratação provocada pela perda de eletrólitos e água pelas fezes é a principal causa de óbito. Os princípios gerais a serem seguidos no controle da diarréia são:

- Reposição urgente de água e eletrólitos, utilizando o tipo certo de líquido, administrado pela via correta. Esta medida deve ser implementada nas primeiras 6 a 12 horas. Atrasos no tratamento ou a utilização do líquido errado contribuem de forma importante para a mortalidade.
- Reintrodução precoce dos alimentos, para otimizar o aporte de nutrientes, prevenir e tratar a desnutrição.
- Monitoramento persistente do crescimento, para garantir que houve compensação e que a diarréia não persistiu.

É importante lembrar que não são utilizadas drogas antidiarréicas para tratar diarréia em crianças e que os antibióticos só são indicados na disenteria (eliminação freqüente de fezes moles, contendo sangue e muco, geralmente associada a febre, dor abdominal e outros sinais; em geral causada por infecção por *Shigella*). Não se esqueça, também, que diarréia e vômitos em crianças podem ser provocados por infecções não-gastrintestinais (p. ex., meningite, pneumonia, otite média) ou por quadros abdominais "cirúrgicos" (como, por exemplo, intussuscepção). Assim, qualquer criança precisa de um exame cuidadoso para afastar doenças concomitantes.

Avaliando desidratação

O grau de desidratação pode ser avaliado clinicamente das seguintes formas:

- *Desidratação grave*. A criança fica com os olhos encovados, periferias frias e permanece letárgica, podendo ficar inconsciente e não conseguir beber líquidos. O turgor cutâneo fica intensamente reduzido. Uma prega cutânea pinçada mantém um formato de "tenda" e pode demorar mais de 2 segundos para recuperar seu formato original. Os pulsos periféricos ficam extremamente débeis ou impalpáveis, a pressão arterial baixa e não há débito urinário. Uma criança com desidratação grave tipicamente terá perdido entre 10 e 15% de seu peso corporal.
- *Desidratação moderada*. A criança pode ter olhos encovados e redução do turgor cutâneo, mas sente sede, é capaz de beber líquidos e torna-se irritável. Em torno de 6 a 9% do peso prévio à doença terão sido perdidos.
- *Desidratação leve*. As mucosas ficam ressecadas e a criança tem sede, mas o turgor cutâneo permanece normal. Ocorre uma perda de menos de 3 a 5% do peso.

Vale a pena observar que o diagnóstico de desidratação nunca se baseia em determinações das concentrações plasmáticas e eletrólitos. A avaliação clínica e o peso são muito mais valiosos que exames laboratoriais e o tratamento nunca deve ser adiado até a chegada dos resultados. Entretanto, caso a concentração plasmática de sódio ultrapasse 160 mmol/L, o risco de óbito ou incapacidade é particularmente elevado. Nesses casos, a reidratação deve ter como objetivo a correção mais lenta do desequilíbrio eletrolítico, em um prazo superior a 24 a 48 h.

Reposição de líquidos

Os esquemas de reidratação da OMS para crianças com diarréia prevêem três cenários, baseados no grau de desidratação no momento em que a criança é atendida (Quadro 22.6).

Crianças que manifestam sinais de desidratação grave precisam receber reposição urgente de água e eletrólitos ou morrem (Quadro 22.6, esquema C). Os líquidos devem ser administrados por via intravenosa, inicialmente como solução salina a 0,9% ou solução de Ringer lactato. É perigoso administrar líquidos hipotônicos, como glicose a 5% ou glicose a 4% com salina a 0,18%, pois estes desencadeiam uma rápida queda na concentração plasmática de sódio, com conseqüente risco de edema cerebral (principalmente se a criança já estiver hipernatrêmica na abertura do quadro clínico). A OMS recomenda as seguintes velocidades de infusão em crianças com desidratação grave:

- Crianças abaixo de um ano: 30 ml/kg na primeira hora, seguidos de 70 ml/kg nas 5 h seguintes (equivalendo a um total de 75 ml/kg de peso corporal nas primeiras 4 h).
- Crianças acima de um ano: 30 ml/kg nos primeiros 30 min e 70 ml/kg durante as 2 ½ h seguintes.

Ocasionalmente, é necessário repetir essas quantidades se a criança permanecer inconsciente e mantiver perdas persistentes e elevadas pela evacuação mas, na maioria dos casos, ocorre uma melhora imediata e a criança recupera um grau suficiente de consciência para conseguir beber líquidos. É importante, nesse estágio, oferecer solução de reidratação oral (SRO) para substituir as perdas persistentes: em torno de 1 ml de SRO é necessário para cada ml (ou g) de evacuação. O aleitamento materno pode então ser retomado e a SRO administrada por via oral, visando-se oferecer em torno de 5 mL/kg/hora.

Caso a criança manifeste características de desnutrição grave, o ReSoMal deve ser usado no lugar da SRO. A composição dos dois líquidos é comparada no Quadro 22.7. Eles diferem em aspectos importantes, principalmente na concentração de sódio e potássio.

Quadro 22.6 Resumo das diretrizes da OMS para controle da diarréia

Desidratação	Reidratação	Plano
Nenhuma	Desnecessária, porém suplementar líquidos conforme demanda	"Esquema A": tratamento domiciliar com líquidos adicionais como SRO, água ou líquidos contidos em alimentos. Manter alimentação
Alguma (leve ou moderada)	Reidratação oral com quantidades medidas de SRO, dependendo da idade e do peso	"Esquema B", reidratação com SRO durante 4 horas. Manter aleitamento materno. Caso não esteja sendo amamentado pela mãe, torne a alimentar em até 4 horas. Continuar a repor perdas com SRO suplementar
Grave	Reidratação intravenosa com líquido isotônico	"Esquema C", reidratação durante 4 a 6 h. Administrar SRO tão logo a criança consiga ingerir líquidos. Continuar a repor perdas e a alimentar logo que possível

Da Organização Mundial de Saúde.

Quadro 22.7 Comparação do ReSoMal com soluções de reidratação oral da OMS

	SRO (mmol/L)	ReSoMal (mmol/L)
Sódio	75	45
Potássio	20	40
Magnésio	0	3
Glicose	75	55
Sucrose	0	69

As diferenças refletem o fato de a criança com desnutrição em geral ter um excesso de líquido extracelular e, conseqüentemente, um balanço corporal total excessivo de sódio (menos quando hiponatrêmica). Entretanto, crianças desnutridas apresentam deficiência dos eletrólitos intracelulares, potássio e magnésio. Por outro lado, a criança com diarréia perde, principalmente, líquido extracelular e evidencia uma depauperação aguda do sódio.

Lembre-se de que a criança desnutrida pode ficar rapidamente edemaciada (ficando inchada no rosto e nas pálpebras) durante a reidratação. Caso isso ocorra, a SRO adicional deve ser suspensa, mas a alimentação normal é mantida. Uma vez estabilizado o balanço líquido, a SRO pode ser reintroduzida se as perdas persistirem.

Alimentação

O aleitamento materno não deve ser interrompido e a criança deve comer quando solicitar. Lactentes abaixo de seis meses que não são amamentados pela mãe recebem, durante o período de reidratação, 100 a 200 mL de água fervida além da SRO. Fórmulas lácteas e outros alimentos são reintroduzidos uma vez concluída a reidratação, geralmente após cerca de 4 h. A antiga prática de utilizar leite diluído à metade e aguardar a estabilização da diarréia antes da "regraduação" já não se justifica: ela provocava uma redução significativa no aporte de nutrientes e não há aceleração alguma na velocidade de recuperação.

Diarréia persistente

Em países sem recursos, entre 5 e 20% dos episódios de diarréia aguda tornam-se prolongados. Se a diarréia persistir por mais de 14 dias, passa a ser definida como "diarréia persistente". Este quadro está comumente associado a atraso no crescimento, comprometimento da imunidade (principalmente quando associada à infecção por HIV) e deficiência de micronutrientes (em especial, zinco e vitamina A). A diarréia com freqüência leva ao óbito. As causas podem ser infecção persistente ou uma lesão de mucosa que tenha provocado intolerância a componentes alimentares (em geral, lactose ou proteína do leite de vaca).

Os aspectos importantes na conduta inicial são os seguintes:

- Correção do desequilíbrio hídrico e eletrolítico, em geral com SRO por via oral. Embora as crianças possam não estar gravemente desidratadas, podem ficar hipocalêmicas e enfraquecidas como conseqüência da diarréia.
- Detecção e tratamento de infecções sistêmicas de base, infecção parasitária (amebíase ou giardíase) ou disenteria.
- Suplementação de micronutrientes e aleitamento materno continuado/freqüente, conforme a demanda da criança.

Se essas medidas não tiverem sucesso e a mãe não estiver amamentando, pode ser necessário introduzir uma dieta modificada para reduzir ou eliminar o aporte de lactose. Quando disponível, uma fórmula baseada em proteína hidrolisada de leite de vaca e sucrose (ou polímero de glicose) pode ser usada. Às vezes, é necessário utilizar um alimento modular à base de frango moído. Também pode ser elaborada uma dieta isenta de lactose a partir de ovo (ou carne de frango moída), arroz, glicose e óleo vegetal.

Os pontos importantes da conduta na diarréia infantil são enumerados no Boxe 22.18.

A criança cronicamente enferma: comentários gerais

Existem, atualmente, vários produtos dietéticos e serviços de administração para suporte nutricional especializado enteral e parenteral em crianças enfermas de todos os tamanhos e idades. Da mesma forma, os avanços no tratamento pediátrico implicam, atualmente, que, à exceção de quadros provocados por intolerância e alergia a componentes alimentares (como a doença celíaca), a restrição da dieta não é mais utilizada para controlar os sintomas. Crianças com fibrose cística, por exemplo, antigamente eram aconselhadas a consumir dietas pobres em gordura para controlar a esteatorréia. A deficiência crônica de energia secundária a essa dieta provocava uma intensa redução do crescimento, que dificilmente se observa nos dias de hoje. A disponibilidade de modernos suplementos de enzimas pancreáticas, juntamente com o uso de dietas com altos teores de energia e

Boxe 22.18 Diarréia

- Doenças diarréicas agudas e crônicas são uma causa importante de morte, principalmente em crianças com menos de dois anos de idade
- A maioria desses episódios poderia ser evitada pelo aleitamento materno exclusivo, seguido pela manutenção do aleitamento materno como parte de uma dieta mais diversificada
- A principal causa de morte de crianças com diarréia é a reposição inadequada de líquidos – volumes insuficientes ou excessivos, muito rapidamente
- Na doença diarréica não complicada, a principal necessidade é a reposição de sódio e água, porque o compartimento de líquido extracelular é o mais depletado
- A quantidade, a velocidade e a via de reposição de sal e água são determinadas pela avaliação clínica da magnitude da desidratação
- O aleitamento materno deve ser mantido, suplementado por solução de reidratação oral (SRO)
- Crianças com doenças diarréicas superpostas à desnutrição precisam ser tratadas de modo diferente, para reduzir o risco de sobrecarga aguda de líquido extracelular e repor os eletrólitos intracelulares
- A persistência da diarréia exige investigação diagnóstica e controle nutricional adicional, para evitar um retardo persistente do crescimento

suplementação (se necessário, administrada por tubo durante a noite ou por gastrostomia), implicou que essas crianças hoje sobrevivem por mais tempo e, na maioria dos casos, atingem um peso e uma altura na faixa normal para a idade (ver Cap. 23). Da mesma forma, crianças com doenças renais e cardíacas já não são orientadas a seguir dietas gravemente restritivas.

Não é possível aqui fornecer detalhes sobre a conduta nutricional em muitos transtornos crônicos que acometem crianças. As restrições gerais que doenças dos diversos sistemas impõem sobre assimilação de nutrientes, metabolismo e excreção de produtos de degradação são cobertas em outras seções deste capítulo e do livro.

Dietas de exclusão

Dietas de exclusão só devem ser administradas a crianças quando houver uma boa justificativa clínica. Existem várias razões para isso:

- As demandas nutricionais de crianças em crescimento são elevadas e a natureza restritiva das dietas de exclusão comporta risco de deficiências nutricionais específicas.
- A dieta pode ser pouco saborosa e provocar deficiências de energia.
- Pode haver alteração do desenvolvimento normal dos padrões de alimentação, pois as refeições não são feitas junto com a família e os amigos.

Caso seja prescrita uma dieta de exclusão, ela deve ser supervisionada por um nutricionista pediátrico. Infelizmente, os pais de crianças pequenas podem fazer uma correlação causal injustificada entre vários sintomas e alimentos específicos e introduzir restrições dietéticas informais. Sintomas relacionados a alimentos podem ser classificados da seguinte maneira:

- *Aversão alimentar* — a criança tem uma objeção psicológica a alimentos específicos. Esses sintomas podem ser diferenciados da intolerância verdadeira mediante a administração dos componentes alimentares "às cegas".
- *Intolerância alimentar* — ocorre uma reação reprodutível ao alimento, mesmo que a criança e os pais não saibam que ele está presente na dieta. As intolerâncias alimentares nem sempre têm origem "alérgicas" e podem dever-se a várias causas:
  - absorção anormal (p. ex., leite causando diarréia na deficiência de lactase),
  - anormalidade do metabolismo (p. ex., frutas provocando vômitos e hipoglicemia na intolerância à frutose),
  - presença de toxinas ou de compostos farmacologicamente ativos no alimento (p. ex., liberação de sarcotoxinas em alguns peixes e de cafeína em bebidas pela ação de histamina), ou
  - reações imunológicas a alimentos ("alergia alimentar"). Essas podem ser do tipo hipersensibilidade imediata ou tardia.

Os tipos de dieta utilizados para controlar intolerâncias alimentares em crianças são:

- *Exclusão simples* de um alimento ao qual a criança demonstre ser sensível de forma repetida. Quase sempre a reação é imediata, o que facilita a identificação de uma relação causal clara. Exemplos incluem o amendoim e o leite. É necessária uma orientação muito cuidadosa, pois mesmo quantidades residuais presentes em alimentos preparados comercialmente podem ter conseqüências significativas. Uma das dietas de exclusão terapêutica mais amplamente utilizada em pediatria é a dieta isenta de glúten empregada na doença celíaca. Os princípios da conduta nesse quadro são cobertos no Cap. 10.
- *Dietas empíricas.* Algumas dietas demonstraram ser efetivas em ensaios clínicos por motivos mal compreendidos. Os exemplos incluem evitar leite e ovos no eczema, evitar aditivos na hiperatividade.
- *Dietas "oligoantigênicas" (com poucos antígenos).* Essas são dietas muito restritivas e usam apenas alguns alimentos, sendo geralmente utilizadas apenas com intuitos diagnósticos, durante curtos períodos. Novos alimentos podem ser acrescentados, um de cada vez, no sentido de identificar os itens problemáticos.
- *"Dietas hipoalergênicas".* Envolvem o uso de alimentações enterais especializadas. Em geral são dietas pastosas e pouco palatáveis e, conseqüentemente, costumam ser administradas por tubo. Têm sido utilizadas com bastante sucesso para induzir remissões de doença de Crohn em crianças. Esta é uma grande vantagem, pois a opção terapêutica alternativa, os corticosteróides, têm diversos efeitos colaterais indesejáveis — em particular a supressão do crescimento.

A intolerância alimentar — suspeita ou comprovada — é um problema cada vez mais comum na prática pediátrica e diversas hipóteses foram levantadas para explicar essa tendência. Essas questões e outros aspectos da conduta são abordados no Cap. 7.

Erros inatos do metabolismo

Anormalidades geneticamente determinadas já foram identificadas em praticamente todas as vias metabólicas. Na verdade, a compreensão dessas "experiências da natureza" forneceu *insights* consideráveis sobre a significância fenotípica de etapas enzimáticas específicas. Isto se deve ao fato de uma deleção de um gene provocar uma única deficiência enzimática, a grande maioria delas com um padrão de hereditariedade autossômico recessivo. Individualmente, esses erros do metabolismo são raros. Entre-

tanto, coletivamente, são bastante comuns e acometem, por exemplo, até uma em 1.500 a 2.000 crianças no Reino Unido. A incidência varia consideravelmente entre os países, o que reflete uma variação na freqüência dos genes; a fenilcetonúria (o mais comum entre os transtornos hereditários do metabolismo de aminoácidos), por exemplo, acomete cerca de 1 a cada 10.000 crianças no Reino Unido, porém em torno de 1 a 5.000 crianças na Irlanda.

Alguns erros inatos (p. ex., transtornos da cadeia respiratória) não têm tratamento e podem provocar o óbito logo após o nascimento. Outros (p. ex., fenilcetonúria, acidúria glutárica tipo 1, deficiência de acil co-enzima A desidrogenase de cadeias médias) são associados a descompensação metabólica, óbito ou comprometimento neurológico grave, que pode ser evitado quando detectado em fase suficientemente precoce. Todos os recém-nascidos no Reino Unido são, há vários anos submetidos ao chamado "teste do pezinho", que faz um rastreamento da fenilcetonúria (PKU) pela dosagem da fenilalanina sérica. O teste em geral é realizado ao final da primeira semana de vida, quando a alimentação com leite já foi introduzida e consolidada.

Historicamente, o rastreamento de outras doenças metabólicas não apresenta uma boa relação custo-efetividade. Entretanto, o desenvolvimento de novas técnicas (espectrometria de massa em tandem) tornou factível, na prática, a testagem para diversos transtornos com uma única pequena amostra. A escalada mundial conseqüente dos programas de rastreamento para múltiplas doenças vem aumentando muito substancialmente o número de crianças que necessitam de alguma conduta nutricional especializada. Os transtornos mais comuns do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos são resumidos no Quadro 22.8, os transtornos selecionados do metabolismo de carboidratos tratados com dieta estão resumidos no Quadro 22.9 e alguns transtornos selecionados do metabolismo lipídico tratados com dieta estão resumidos no Quadro 22.10.

Os pontos importantes sobre erros inatos do metabolismo são mostrados no Boxe 22.19.

Na maioria dos erros inatos, a dieta continua a ser o baluarte da conduta, apesar das promessas de alguns avanços tecnológicos. Existem algumas raras exceções: a reposição enzimática, por exemplo, comprovou ser efetiva em alguns casos (p. ex., doença de Gaucher, doença de Fabry) e a reposição genética em outros (p. ex., transtornos do ciclo da uréia, deficiência de adenosina desamina), pelo menos no curto prazo. Os princípios gerais da conduta dietética são:

- restringir o aporte de metabólitos precursores, para evitar o acúmulo dos próprios precursores ou de seus metabólitos,
- aumentar a atividade das vias metabólicas defeituosas. (Às vezes isso pode ser alcançado pelo uso de uma dose suprafisiológica do co-fator vitamínico relevante. Esta situação é conhecida como "dependência de vitamina", e não deve ser confundida com deficiência.) Um exemplo disso é o uso da vitamina B_6 nas convulsões dependentes de piridoxina,
- fornecer um aporte suficiente de outros nutrientes (especialmente energia, oligoelementos e vitaminas) para atender às demandas de manutenção e crescimento, e
- restringir a extensão do catabolismo durante eventuais doenças intercorrentes, para evitar o estresse metabólico devido à liberação de precursores dos reservatórios corporais.

Quadro 22.8 Transtornos de ocorrência mais comum no metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos e passíveis de controle por dieta

Transtorno metabólico	Defeito metabólico	Objetivo do tratamento dietético
Fenilcetonúria	Deficiência de fenilalanina hidroxilase (ou, raramente, defeito na reciclagem da biopterina como co-fator para a enzima)	Restrição da fenilalanina na dieta
Doença urinária do *maple syrup*	Deficiência do complexo de cadeias ramificadas 2-cetoácido desidrogenase	Restrição de leucina Suplementação de tiamina (forma que responde à tiamina; co-fator 2-cetoácido desidrogenase)
Homocisteinúria	Deficiência de cistationina e beta-sintetase	Restrição de metionina. Suplementação de piridoxina (co-fator da cistationina e beta-sintetase)
Tirosinemia (tipos I e II)	Deficiência da fumarilacetoacetato hidroxilase (tipo I) ou da aminotransferase da tirosina (tipo II)	Dieta pobre em fenilalanina e pobre em tirosina
Transtornos do ciclo da uréia	Vários, como, por exemplo, deficiência de carbomoil fosfato sintetase, deficiência de ornitina carbomoil transferase	Restrição de proteínas; uso dos benzoatos de sódio ou do fenilbutirato para aliviar vias alternativas de excreção de N; suplementação de arginina (para repor os compostos intermediários que não são formados)
Acidemia propiônica; acidemia metilmalônica (MMA)	Deficiência de propionil carboxilase ou mutase ácida metilmalônica, respectivamente. Na MMA, às vezes deficiência do co-fator enzimático adenosilcobalamina	Restrição de proteínas. Evitar jejum (para limitar a oxidação de gordura e proteína). Possíveis benefícios da vitamina B_{12} na MMA e no uso de antibióticos (metronidazol) para suprimir a síntese do ácido propiônico pela flora colônica
Acidemia isovalérica	Deficiência de isovaleril co-enzima A desidrogenase	Restrição de proteína. Suplementação com carnitina e glicina (para conjugar o ácido isovalérico e aumentar a excreção urinária)

Quadro 22.9 Transtornos selecionados do metabolismo de carboidratos controlados por dieta

Transtorno metabólico	Defeito metabólico	Objetivo do tratamento dietético
Doenças do armazenamento de glicogênio (tipos I, III)	Deficiência de glicose-6-fosfatase (tipo I); deficiência de amilo-1,6-glicosidase (enzima de desramificação) (tipo III). Outras etapas também são afetadas	Evitar hipoglicemia com alimentação freqüente (ou contínua) com polímero de glicose/amido de milho, para atender às exigências de oxidação da glicose
Galactosemia	Classicamente, deficiência de galactose-1-fosfato uridil transferase	Evitar a lactose do leite ou de fontes ocultas (como remédios)
Deficiência de galactoquinase	Galactoquinase	O mesmo que a galactosemia
Intolerância hereditária à frutose	Deficiência de frutose-1-fosfato aldolase	Evitar frutose (juntamente com sucrose e sorbitol)
Transtornos congênitos da glicosilação	Vários tipos: deficiências de glicosiltransferases e outras enzimas que glicosilam proteínas	Pode variar, como, por exemplo, uso de manose nos transtornos congênitos da glicosilação tipo Ib (deficiência de fosfomanose isomerase) para contornar a produção de manose a partir de frutose
Deficiência de frutose 1,6-bifosfatase	Deficiência de frutose-1,6-bifosfatase; gliconeogênese ineficaz conduzindo a hipoglicemia de jejum	Dieta pobre em frutose; em outros aspectos, conduta semelhante à de outras doenças do armazenamento do glicogênio, alimentação freqüente e suplementos de polímero de glicose/amido de milho não-cozido. Evitar álcool (que também prejudica a gliconeogênese)

Fenilcetonúria

Uma vez que a fenilcetonúria (PKU) é um dos mais comuns entre os transtornos metabólicos hereditários, é ilustrativo compreender alguns princípios gerais da conduta nesse transtorno. A PKU clássica ocorre em vigência de ausência de fenilalanina hidroxilase (Fig. 22.19) ou da presença da enzima em quantidades extremamente baixas. Sem tratamento, as concentrações sangüíneas de fenilalanina podem ultrapassar 1 mmol/L, um nível suficiente para provocar lesão cerebral, com uma conseqüente grave dificuldade de aprendizagem, convulsões e microcefalia. É freqüente haver uma ausência marcante de pigmentação na pele, no olho e nos cabelos, em função da incapacidade de converter fenilalanina em tirosina, que é um precursor do pigmento cutâneo melanina. Raramente, a PKU não é propriamente causada por um defeito na estrutura protéica da fenilalanina hidroxilase, mas por uma anormalidade nas vias metabólicas que reduzem e reciclam a biopterina, um co-fator enzimático (Fig. 22.19). Esse grupo de pacientes necessita, além da restrição dietética de fenilalanina, de suplementação com folato e outros compostos.

A viga mestra da conduta na PKU clássica é a restrição do aporte de fenilalanina, com acompanhamento do aporte pelas concentrações sangüíneas de fenilalanina. Em lactentes pequenos, isso pode ser feito apenas com o uso de fórmulas lácteas de baixo teor de fenilalanina isoladamente ou associado ao leite materno. Uma vez que o leite materno tem uma concentração muito mais baixa de fenilalanina do que o leite de vaca (ou as fórmulas para lactentes), felizmente é possível, na maioria dos casos, manter uma amamentação parcial com o leite materno. A conduta comporta desafios maiores ao serem introduzidos alimentos complementares. Apenas quantidades muito limitadas de proteína "natural" da dieta são permitidas e as fontes básicas de proteínas (como carne, peixe, queijo e proteína de soja) precisam ser totalmente evitadas. Alimentos com um teor protéico mais baixo (como cereais, arroz e vegetais) transformam-se nos principais componentes "normais" da dieta e são oferecidos em "porções de troca" (ou seja, porções medidas) contendo 50 mg de fenilalanina. Nos últimos anos, os objetivos da dieta tornaram-se muito mais rígidos e, apesar de antigamente frutas e vegetais com baixo teor

Quadro 22.10 Transtornos selecionados do metabolismo lipídico controlados por dieta

Transtorno metabólico	Defeito metabólico	Objetivo do tratamento dietético
Transtornos da beta-oxidação	Deficiência de desidrogenase acil Co-enzima A de cadeias médias e longas (MCAD; LCAD); deficiências de desidrogenase 3-hidroxiacil-CoA; deficiências de múltiplas desidrogenases acil CoA	Dieta rica em carboidratos e evitar jejum. O paciente não evidencia a cetogênese normal e torna-se hipoglicêmico. Os ácidos graxos e derivados CoA acumulados também são tóxicos na LCAD. Portanto, a dieta visa minimizar o aporte de gorduras de cadeia longa
Abetalipoproteinemia	Incapacidade de fabricar apolipoproteína B, com conseqüente ausência de quilomicrons, LDL e VLDL no sangue. Provoca grave disabsorção para gorduras, com retardo do crescimento, acantocitose de hemácias, ataxia e retinopatia	Reduzir o aporte de triglicerídeos de cadeias longas e oferecer energia sob a forma de triglicerídeos de cadeia média e carboidratos
Hiperlipoproteinemias	Diversos tipos. A mais comum é a tipo IIA, que provoca concentrações elevadas de LDL e hipercolesterolemia	Reduzir aporte de gorduras para 30% da energia, aumentar aporte de polissacarídeos não-amido; fármacos (estatinas e quelantes de sais biliares, como colestiramina, para reduzir a absorção de gorduras)

Boxe 22.19 Erros inatos do metabolismo

- Os erros inatos são, individualmente, raros, mas, coletivamente, afetam até 1 em 500 crianças
- A prevalência dos erros inatos de metabolismo tende a aumentar, à medida que uma quantidade maior deles é identificada por novas tecnologias de rastreamento
- O único tratamento para a maior parte é a modificação da dieta
- Uma vez que são transtornos de genes únicos, que afetam etapas enzimáticas únicas, essas "experiências da natureza" têm nos ensinado muito sobre o metabolismo normal
- O tratamento dietético pode implicar:
  - redução do aporte de precursores, com garantia simultânea da suficiência de outros nutrientes
  - utilização de doses suprafisiológicas de co-fatores vitamínicos, para aumentar a atividade das enzimas dependentes de vitamina ("dependência de vitaminas")
- Uma alimentação de alta energia durante a doença reduz o catabolismo de gorduras e de reservas protéicas, diminuindo, assim, a liberação indesejada de precursores a partir dos tecidos corporais

de fenilalanina terem consumo livre, atualmente até mesmo esses produtos são incorporados ao esquema de "troca".

Esse tipo de dieta pode controlar o aporte de fenilalanina, mas é nitidamente insuficiente em seu teor de proteínas dietéticas totais (e, portanto, em outros aminoácidos essenciais), sem mencionar oligoelementos e vitaminas. A deficiência dietética potencial de proteínas é evitada pela prescrição de misturas de aminoácidos isentos de fenilalanina, como substitutos da proteína dietética natural. A gama desses produtos e a escolha exata dependem da idade do paciente, que afeta as exigências de aminoácidos essenciais. A maioria desses produtos tem um teor completo de vitaminas e minerais essenciais, embora estes possam ser fornecidos em separado. Produtos análogos, pobres em outros aminoácidos além da fenilalanina, são utilizados para tratar outras aminoacidemias e acidemias orgânicas hereditárias. Todos estes produtos são listados na seção "Substâncias limítrofes" (Apêndice 7) do British National Formulary, juntamente com uma gama de alimentos preparados que podem ser prescritos, tais como pães com baixo teor de proteína, massas, barras de confeitos etc.

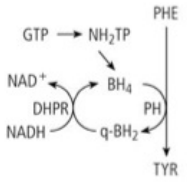


Fig. 22.19 Fenilcetonúria. A fenilcetonúria "clássica" é provocada pela redução da atividade da via da fenilalanina hidroxilase (PH). Assim, a fenilalanina (PHE) não pode ser convertida em tirosina (TYR). Rara, existe, em vez disso, uma deficiência na via associada responsável pela síntese e regeneração (tetraidro-) biopterina reduzida (BH_4), que é um co-fator enzimático. DHPR, diidropteridina redutase; q-BH_2, quinóide de diidrobiopteína; GTP, guanosina trifosfato; NH_2TP, diidroneopterina trifosfato. De McLaren *et al.* (1991).

É evidente que a dieta de uma criança com PKU é muito diferente daquela de seus companheiros. Isso pode provocar problemas de comportamento substanciais em crianças de todas as idades. Crianças pequenas podem acidentalmente ingerir alimentos normais, ao passo que as mais velhas, em especial os adolescentes, podem rebelar-se. A necessidade de consumir uma dieta tão restritiva pode ser um empecilho social considerável, pois fazer refeições fora de casa impõe grandes dificuldades. A recusa alimentar também pode ser um problema importante no tratamento.

Além dessas questões comportamentais, os níveis sangüíneos de fenilalanina também podem flutuar por razões fisiológicas válidas. Jejum, infecção, deficiências de energia ou de outros aminoácidos essenciais, além do outros estresses (p. ex., cirurgia) podem aumentar a degradação endógena de proteínas, liberando fenilalanina das proteínas corporais e aumentando significativamente os níveis sangüíneos. Esses efeitos podem ser reduzidos pela manutenção de um aporte energético elevado, mediante o fornecimento de bebidas ricas em carboidratos ou, até mesmo, de suplementação parenteral. Por outro lado, os estirões (p. ex., na puberdade ou as compensações após infecções) podem aumentar as demandas fisiológicas e diminuir os níveis sangüíneos. Mais uma vez, considerações semelhantes aplicam-se à conduta em outras aminoacidemias ou acidemias orgânicas.

Crianças com PKU sempre mantiveram dietas especiais durante toda a infância. Entretanto, tradicionalmente, a dieta era relaxada na adolescência e abandonada na vida adulta, pois acreditava-se que a conclusão da formação do sistema nervoso central eliminasse a necessidade de um controle dietético estrito. Essas visões mudaram, por várias razões:

- Em meninas, a baixa palatabilidade relativa da dieta invariavelmente provocava problemas na reintrodução do controle dietético antes da concepção e durante a gestação. Para garantir um desfecho normal para o feto, o controle metabólico nessas situações precisa ser ainda mais rigoroso do que em lactentes pequenos. Entretanto, caso o gosto por alimentos "normais" tenha sido adquirido, é difícil atingir esse objetivo.
- Estudos neuropsicológicos demonstraram que a função cognitiva é superior em pacientes adultos bem controlados.
- Estudos de neuroimagem (MRI) recentes demonstraram lesões da substância branca nos tratos longos em adultos de ambos os sexos que relaxaram as dietas.
- Há relatos de surgimento de paraplegia, às vezes irreversível, em adultos jovens que interromperam a dieta.

A maioria dos especialistas atualmente recomenda que a dieta seja seguida por toda a vida. Nos últimos anos, percebeu-se que a manutenção da dieta associa-se tanto a um desempenho cognitivo melhor no início da vida adulta quanto a um menor risco de

anormalidades neurológicas associadas a alterações da substância branca em exames de MRI cerebral.

Outros erros inatos do metabolismo

Não é possível aqui fornecer uma descrição detalhada da conduta para outros erros inatos do metabolismo. Este é um assunto altamente especializado e que exige muito conhecimento do ponto de vista técnico e clínico. Os Quadros 22.8, 22.9 e 22.10 fornecem uma rápida visão da variedade de problemas encontrados e dos princípios gerais da conduta nutricional.

22.9 Excesso de peso em crianças: gordura e "obesidade"

Definindo "obesidade" na infância

O índice de massa corporal (IMC) muda durante toda a infância, de modo que é impossível assumir uma abordagem (comum na prática adulta) de definir excesso de peso e obesidade em termos de valores aritméticos simples. Recentemente, começaram a ser usados na clínica gráficos de centil de IMC (Fig. 22.14), que são a base para as proporções corporais de crianças que constituíram a referência de crescimento de 1990 do Reino Unido. Evidentemente, seria simples adotar os princípios habituais no uso de gráficos de crescimento (ver Seção 22.2 sobre crescimento) e definir obesidade em termos de um centil específico, como o 99,6. Infelizmente, esse procedimento também tem problemas:

- Em primeiro lugar, já ficou claro que o IMC das crianças pode sofrer alterações seculares muito rápidas. Assim, a proporção de crianças rotuladas como "obesas" nos gráficos atuais aumentaria em anos sucessivos.
- Em segundo lugar, as implicações a longo prazo de qualquer IMC específico são muito menos bem definidas nas crianças do que nos adultos. Em outras palavras, não é possível definir claramente pontos de corte, em termos de risco clínico. Uma das soluções adotadas (recomendada pela International Task Force on Obesity) foi incluir no gráfico de IMC linhas que correspondessem à provável obtenção de um IMC de 25 ou 30 na vida adulta. Atualmente, essas linhas aparecem nos gráficos de nove centis do Reino Unido de 1990 e são indicadas na Fig. 22.20. A carência de dados claros sobre risco clínico e centis de IMC na infância motivou alguns especialistas a adotarem o termo "gordura" preferencialmente à "obesidade" nesse estágio da vida.
- Em terceiro lugar, os gráficos são transversais e as crianças podem mudar suas posições relativas no gráfico à medida que ficam mais velhas. Isto levanta a dúvida sobre como "rastrear" as crianças ao longo de centis específicos à medida que crescem (ver adiante). Embora a correlação ano a ano entre a posição em centis de qualquer indivíduo específico seja elevada, ela é consideravelmente mais baixa no decorrer de períodos mais longos. Assim, existe pouca relação entre gordura na vida adulta e o IMC do lactente, porém uma relação muito mais forte com o IMC após a puberdade.

Além da posição da criança no gráfico de centil em qualquer momento específico, outros indicadores de que a criança tem risco de desenvolver obesidade quando adulta incluem:

- um ou dois pais acima do peso ou obesos, ou
- uma "adiposidade de rebote" precoce, ou seja, a inflexão normal para cima da curva de IMC associada à puberdade inicia-se relativamente cedo (ver gráficos: a curva sofre uma inflexão mais precoce nos centis superiores do que nos inferiores; Fig. 22.20).

Complicações da "obesidade" na infância

Embora muita atenção tenha sido dedicada às possíveis conseqüências da massa de gordura na infância para a saúde do adulto,

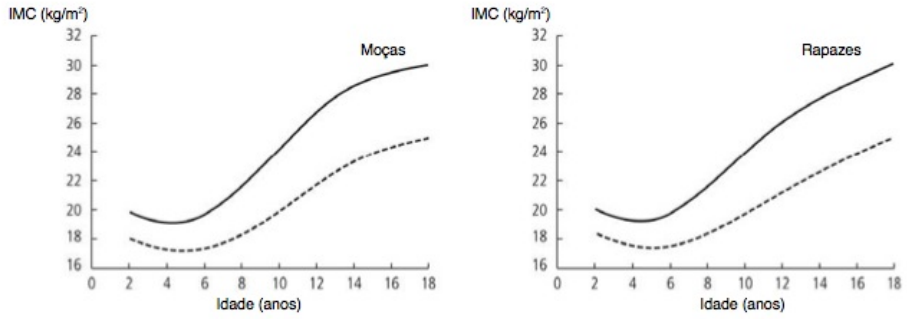


Fig. 22.20 Linhas de "risco" de IMC extrapoladas para a infância. Essas linhas indicam os valores de IMC na infância que têm correlação com os limiares adultos de 25 (linha pontilhada) e 30 (linha contínua). Reproduzida de Cole *et al.* (2000) com permissão do BMJ Publishing Group.

Boxe 22.20 Complicações da "obesidade" na infância

- Ortopédicas (deslizamento da epífise femoral; doença de Blount)
- Apnéia do sono/hipoventilação
- Hiperlipidemia
- Diabetes melito não-insulino-dependente (DMNID)
- Pseudotumor cerebral
- Hipertensão arterial

o excesso de peso também aumenta o risco de determinadas afecções que se manifestam na infância. O Boxe 22.20 mostra uma lista delas.

Atualmente, tem surgido uma preocupação especial com a crescente prevalência de diabetes melito não-insulino-dependente (DMNID) entre crianças. Esta tendência é especialmente problemática entre indivíduos de origem étnica sul-asiática.

Causas menos comuns de "obesidade" na infância

A maioria das crianças gordas tem obesidade "simples", secundária a um desequilíbrio energético. Entretanto, existem algumas causas incomuns de obesidade, mostradas no Boxe 22.21. Um indicador geral útil da presença de transtorno endócrino de base é a presença de baixa estatura associada a insuficiência recente do crescimento, além, evidentemente, dos sinais físicos específicos de cada quadro.

A presença de dificuldade de aprendizado, características dismórficas ou puberdade precoce/tardia também causa preocupação e deve ser motivo de imediato encaminhamento ao pediatra. Entretanto, a maioria das obesidades "simples" em crianças pode ser tratada por uma equipe multidisciplinar de atenção básica na comunidade.

Tratamento da "obesidade" em crianças

O tratamento tem pouca probabilidade de sucesso, a menos que:

- a criança e a família desejem mudar,
- os objetivos definidos sejam realistas e aceitáveis para a criança e a família, e
- a solução seja sustentável.

Os objetivos podem incluir manter o peso ou simplesmente diminuir a velocidade de ganho de peso, de forma que os centis de altura e peso convirjam com o crescimento. Em geral, não há indicação para definir perder peso como objetivo, embora, se a obesidade for grave ou existirem complicações (por exemplo, diabetes), isso possa ser necessário. Ainda assim, a perda de peso deve ser gradual — não ultrapassando 500 g por mês. Uma perda de peso rápida e dietas rígidas dificilmente são apropriadas em crianças pequenas. É especialmente importante evitar uma intensa restrição de energia em crianças pequenas e durante o estirão puberal, pois isso pode provocar uma limitação da altura final atingida.

Boxe 22.21 Causas "clínicas" menos freqüentes de obesidade em crianças

- Genéticas
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndromes mais raras
- Endócrinas
- Hipotireoidismo
- Síndrome de Cushing
- Deficiência de hormônio de crescimento
- Iatrogênicas
- Terapia com glicocorticóides
- Diabetes melito controlado de modo insuficiente (excesso de insulina)
- Doenças associadas a imobilidade (redução do gasto energético)
- Espinha bífida
- Distrofia muscular

O tratamento deve abordar as seguintes áreas:

Alimentos e padrões de alimentação

- Definir um padrão regular de refeições, evitando "comer o tempo todo" e lanches.
- Utilizar bebidas, recheios e alimentos de baixa caloria, para conservar, na medida do possível, a quantidade aparente no prato.
- Substituir produtos contendo gordura e açúcares refinados sob a forma de confeitos por carboidratos complexos, na forma de cereais integrais, vegetais e frutas. Estes últimos também têm a vantagem de demorarem mais tempo para serem comidos!

Alterações no estilo de vida

- Introduza alterações sustentáveis na atividade moderada — substituindo lazer sedentário por lazer ao ar livre.
- Aumente o componente de atividade na vida diária (p. ex., andar até a escola, usar escadas).

Ajustamento psicossocial

Crianças obesas têm baixa auto-estima e são, freqüentemente, alvo de agressões. Para lidar com esses aspectos, pode ser necessário encaminhar a família a orientação psicológica especializada.

Prevenção da obesidade

As causas da tendência secular no sentido do aumento do IMC e da gordura são várias, mas incluem, em particular:

- A redução da atividade física associada a uma crescente dependência em transporte motorizado e dedicação a passatempos sedentários. Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou, por exemplo, uma correlação estatisticamente signi-

ficativa entre o IMC e a quantidade de horas que as crianças gastam vendo televisão!
- Aumento do consumo de lanches e alimentos de lojas de conveniência, que têm altos teores de carboidrato refinado e gordura. A mídia e a pressão dos companheiros reforçam esse comportamento.

Portanto, as soluções são complexas e não estão apenas nas mãos de pais e crianças específicos, mas do governo e do setor comercial. Iniciativas comunitárias que aumentem as oportunidades de exercícios para crianças podem ter especial importância.

Os pontos importantes sobre a nutrição na obesidade infantil são listados no Boxe 22.22.

22.10 Perspectivas futuras

Este capítulo descreveu padrões normais e anormais do crescimento e do desenvolvimento infantis e abordou o alcance da nutrição, da forma como ela atualmente é aplicada à prevenção e ao tratamento das doenças na infância. Nossa compreensão sobre interações entre ambiente, nutrientes e genes vem crescendo muito rapidamente e isso certamente ampliará os horizontes terapêuticos.

Na fase infantil, uma melhor compreensão das relações entre nutrição, defesa do hospedeiro e inflamação poderia nos permitir explorar melhor a mortalidade infantil precoce — um estágio na vida no qual a desnutrição e as doenças transmissíveis são responsáveis por mais de 80% dos óbitos e por uma proporção semelhante de morbidade.

Boxe 22.22 Obesidade

- A definição de "obesidade" em crianças é complicada, em função de:
  - alterações normais de adiposidade de cada idade
  - ocorre uma modificação secular persistente considerável na massa corporal
  - não existirem limiares de risco claros para doença associada a obesidade
- Os gráficos de índice de massa corporal (IMC) podem ser utilizados para ajustar os resultados aos efeitos de idade e sexo
- A obesidade está associada a complicações na infância, em especial a resistência à insulina
- Embora a maioria das crianças tenha obesidade simples, algumas crianças gordas, principalmente as mais baixas, apresentam doenças de base
- O tratamento da obesidade nas crianças exige:
  - motivação da criança e da família
  - uma abordagem familiar integral, para modificar os padrões alimentares
  - uma abordagem familiar integral, para mudar o estilo de vida (nível de atividade)
- O objetivo do tratamento em geral deve ser a redução da velocidade do ganho de peso, mais do que induzir perda de peso
- Dietas excessivamente rigorosas podem limitar o ganho de altura e devem ser evitadas, principalmente durante o estirão da adolescência

Teremos também condições de passar a adotar muito mais um olhar de longo prazo e de dedicar nossa atenção a controlar a epidemia de doenças não-transmissíveis — como doença cardiovascular, diabetes e câncer responsáveis pela carga de doença na fase tardia da vida. Em outras palavras, ficaremos mais preocupados com afinar os padrões de crescimento na infância com os do desenvolvimento metabólico, visando maximizar a boa forma metabólica por toda a vida e, assim, otimizar a capacidade funcional não apenas na infância, mas nos anos adultos. Isso pressupõe o seguinte:

- Especialistas em nutrição clínica com uma visão mais abrangente do ciclo vital do crescimento e do desenvolvimento humanos, que transcenda os limites de especialidades baseadas em doenças, como obstetrícia, pediatria e diabetologia no adulto.
- Desenvolvimento de métodos que possam ser usados em ambiente clínico para determinar: (a) crescimento dos distintos tecidos e compartimentos corporais, (b) relações metabólicas entre esses compartimentos e (c) fatores que controlem a repartição dos nutrientes entre os compartimentos.
- Identificação dos estágios mais importantes para efetivar intervenções nutricionais no ciclo vital.
- Desenvolvimento de intervenções custo-efetivas, reconhecendo-se que a maior carga dessas doenças e das incapacidades concomitantes serão impostas a países com poucos recursos.

Referências e leituras sugeridas

Campbell AGM, McIntosh N (eds) *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. New York: Churchill Livingstone, 1998.

Cole TJ. Do growth chart centiles need a face lift? *BMJ* 1994; 308: 641–642.

Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73: 25–29.

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240–1243.

Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. *Scientific Review of the Welfare Food Scheme. Reports on Health and Social Subjects* 51. London: The Stationery Office, 2002. *Rep Health Soc Subj (Lond)*; 2002: 51: i–xxi, 1–147.

Department of Child Health and Adolescent Development. *Management of the Child with a Serious Infection or Severe Malnutrition*. Geneva: World Health Organization, 2000.

Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B. Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1y of age: the DARLING study. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 140–145.

Dewey KG, Peerson JM, Brown KH *et al.* Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: A pooled analysis of US, Canadian and European data sets. *Pediatrics* 1995; 96, 495–503.

Edmunds L, Waters E, Elliott EJ. Evidence based management of childhood obesity. *BMJ* 2001; 323: 916–919.

Fomon SJ, Ziegler EE. Renal solute load and potential renal solute load in infancy. *J Pediatr* 1999; 134: 11–14.

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1169–1175.

Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73: 17–24.

Holliday MA. Metabolic rate and organ size during growth from infancy to maturity and during late gestation and early infancy. *Pediatrics* 1971; 47: 169–179.

Kramer MS, Kakuma R. *The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding: a systematic review*. Geneva: World Health Organization, 2002.

McLaren DS, Burman D, Belton NR, Williams AF.(eds). *Textbook of Pediatric Nutrition*, 3rd edn. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991.

Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. *Feeding and Nutrition of Infants and Young Children*. WHO Regional Publications, European Series, 87. Copenhagen: World Health Organization, 2000.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. 2003; No. 69.

Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric Dietetics*. Oxford: Blackwell, 1994.

Stein C, Moritz I. *A Life Course Perspective of Maintaining Independence in Older Age*, pp. 1–20. Geneva: World Health Organization, 1999.

Tanner JM. *Foetus into Man: Physical growth from conception to maturity*, 2nd edn. Ware: Castlemead, 1989.

Widdowson EM. Changes in body composition during growth. In: Chapter 17 in *Scientific Foundations of Paediatrics*, Davis JA, Dobbing J (eds). Second edition. Heinemann, London, 1981.

Williams AF. Lactation and infant feeding. In: *Textbook of Paediatric Nutrition*, 3rd edn (DS McLaren, D Burman, NR Belton, AF Williams, eds). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991: 26–27.

Wright CM. Identification and management of failure to thrive: a community perspective. *Arch Dis Child* 2000; 82: 5–9.

23

Fibrose Cística

Olive Tully e Julie Dowsett

Mensagens importantes

- A fibrose cística é a doença genética mais comum que reduz o tempo de sobrevida entre populações de raça branca, sendo o estado de portador observado em cerca de 1 em 25 indivíduos.
- Os pacientes com fibrose cística correm maior risco nutricional, e foi constatado que a desnutrição possui um efeito negativo sobre o prognóstico.
- A etiologia da desnutrição é complexa e deve-se ao desequilíbrio energético em decorrência da associação de diminuição do aporte de energia, aumento das necessidades energéticas e aumento das perdas de energia.
- Deve-se instituir um manejo nutricional precoce por ocasião do diagnóstico, na tentativa de minimizar as complicações nutricionais e melhorar a qualidade e o tempo de sobrevida do indivíduo.
- Muitas outras características da fibrose cística podem exigir intervenção nutricional especial, incluindo diabetes melito, hepatopatia e osteoporose. Deve-se procurar aconselhamento nutricional especializado de um nutricionista qualificado, com experiência no manejo da fibrose cística.

23.1 Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença genética mais comum que diminui o tempo de sobrevida entre brancos. Pode ter um impacto sobre o estado nutricional de diversas maneiras, produzindo um balanço energético negativo e o conseqüente desenvolvimento de nutrição. Afeta também negativamente a qualidade e o tempo de sobrevida do indivíduo. Nas últimas quatro décadas, a identificação e o tratamento precoces da desnutrição desempenharam um importante papel ao melhorar a sobrevida de pacientes com FC (Fig. 23.1). Os fatores que contribuem para essa melhora da sobrevida estão resumidos no Boxe 23.1. Apesar dos avanços recentes nas estratégias de manejo da nutrição, a desnutrição continua sendo um problema clínico significativo para muitos pacientes com FC em algum momento de sua vida. Este capítulo apresenta as principais manifestações clínicas da FC e fornece um resumo de seu manejo nutricional.

Boxe 23.1 Fatores que contribuem para uma melhora da sobrevida na fibrose cística

- Melhora do estado nutricional
- Melhora do tratamento antibiótico
- Diagnóstico precoce
- Técnicas mais aprimoradas de fisioterapia
- Tratamento em centros especializados

23.2 Definição e patologia

A FC é uma doença genética causada pela mutação de um único gene que codifica uma proteína denominada regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator protein*). É herdada como caráter recessivo mendeliano, isto é, ambos os pais de uma criança com FC são portadores de pelo menos um gene anormal, conforme ilustra a Fig. 23.2. A incidência da fibrose cística é de 1 em 2.500 brancos, sendo o estado de portador observado em 1 em 25. O Quadro 23.1 mostra a freqüência estimada da FC por ocasião do nascimento em diferentes populações. Desde que o gene da FC foi identificado pela primeira vez em 1989, foram relatadas mais de 1.000 mutações do CFTR.

A proteína CFTR regula a passagem de cloreto através da parede celular dos epitélios secretores. A disfunção dessa proteína resulta em alteração da composição dos líquidos das secreções epiteliais. Em conseqüência, as secreções desidratadas e viscosas provocam uma disfunção de muitos sistemas orgânicos em todo o corpo. O transporte de sódio e principalmente de cloreto constitui o aspecto central no defeito básico da FC. Em geral, o diagnóstico de FC é estabelecido com base numa concentração elevada de sódio no suor.

© 2005 Olive Tully and Julie Dowsett. Para maiores informações sobre este tópico, visite www.nutritiontexts.com

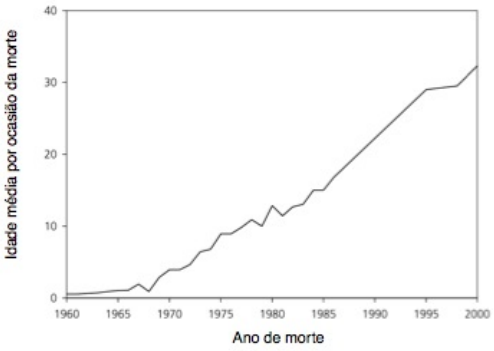


Fig. 23.1 Expectativa do tempo de sobrevida dos pacientes com fibrose cística.

Quadro 23.1 Freqüência estimada de fibrose cística ao nascimento em diferentes populações

Grupo nacional	Incidência ao nascimento
Reino Unido	1/2.500
Estados Unidos (brancos)	1/3.500
Estados Unidos (afro-americanos)	1/14.000
Estados Unidos (asiáticos)	1/25.500
Suécia	1/7.700
Países Baixos	1/3.600
Irlanda	1/1.500
Finlândia	1/25.000
Israel	1/3.300
Japão	1/323.000
Ilhas Faroe	1/1.800

23.3 Manifestações clínicas da fibrose cística

Clinicamente, a FC caracteriza-se por doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática e perda excessiva de eletrólitos no suor. A ampla gama de mutações do CFTR é responsável, em parte, pela notável variedade e gravidade das manifestações clínicas da doença.

As manifestações clínicas de FC podem ser, de modo geral, divididas em manifestações respiratórias e gastrintestinais, ambas com efeitos sobre o estado nutricional e a sobrevida do indivíduo. Na década de 1980, constatou-se uma correlação entre o estado nutricional e a sobrevida. Embora a doença pulmonar progressiva imponha demandas nutricionais sobre o paciente com FC e possa levar, em última análise, a uma insuficiência nutricional, ela também limita a capacidade do indivíduo de obter essas necessidades aumentadas.

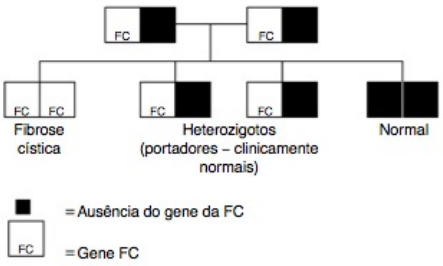


Fig. 23.2 Modo de herança da fibrose cística — caráter recessivo mendeliano.

A FC está associada a muitas outras características clínicas, incluindo diabetes, hepatopatia e osteoporose, que influenciam as necessidades nutricionais do paciente. Essas afecções são discutidas posteriormente neste capítulo.

As manifestações clínicas da FC estão resumidas no Boxe 23.2.

Manifestação respiratória da fibrose cística

Os pulmões de pessoas com FC podem ser normais por ocasião do nascimento. Entretanto, posteriormente, pode-se verificar o rápido desenvolvimento de alterações patológicas devidas a

Boxe 23.2 As principais manifestações clínicas dos distúrbios gastrintestinais e respiratórios relacionados com a fibrose cística

Manifestações clínicas da fibrose cística
- Refluxo gastroesofágico
- Regurgitação
- Pancreatite
- Insuficiência pancreática
- Má digestão
- Má absorção
- Síndrome de obstrução intestinal distal (SOID)
- Colelitíase
- Cirrose
- Hipertensão porta
- Esplenomegalia
- Colonopatia fibrosante
- Prolapso retal

Manifestações respiratórias da fibrose cística
- Bronquiectasia
- Bronquite
- Pneumonia
- Atelectasia
- Pneumotórax
- Hemoptise
- Doença sinusal

infecção e inflamação crônica. Observa-se a ocorrência de infecções bacterianas, virais e fúngicas na FC, e as bactérias mais isoladas são *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae.*

A inflamação pulmonar crônica superposta a períodos de infecção respiratória aguda leva ao aumento das necessidades energéticas, cujo suprimento pode ser difícil, em virtude do apetite precário e da dispnéia associados. Isso freqüentemente pode ser corrigido a curto prazo; entretanto quando as exacerbações respiratórias tornam-se mais freqüentes, o estado nutricional pode deteriorar rapidamente. A tosse repetida pode causar vômitos, e as refeições volumosas podem exacerbar a dispnéia. A tosse intensa ou prolongada com estrias de sangue (hemoptise) pode resultar em diminuição das reservas de ferro e até mesmo no desenvolvimento de anemia ferropriva. A doença sinusal, com FC, pode ter impacto negativo sobre o estado nutricional, visto que pode causar alteração do paladar e do olfato, resultando em diminuição da ingestão global de alimentos (ver Cap. 9 do livro *Nutrição e Metabolismo* dessa série). O Quadro 23.2 fornece um resumo das conseqüências nutricionais da doença respiratória na FC.

Características gastrintestinais

Insuficiência pancreática

As principais manifestações gastrintestinais da FC resultam de má absorção, devido à insuficiência pancreática e redução na produção das enzimas digestivas e bicarbonato. A insuficiência pancreática decorre da atrofia celular, em conseqüência da obstrução dos ductos pancreáticos pelas secreções espessadas. A produção das secreções pancreáticas, incluindo enzimas e bicarbonato, torna-se reduzida quando ocorre perda de mais de 97% da estrutura normal do pâncreas. Estima-se que pelo menos 85% dos pacientes com FC apresentam algum nível de insuficiência pancreática (IP), resultando em má absorção de macro e micronutrientes. A má absorção de gordura (esteatorréia) resulta na evacuação de fezes volumosas e de odor fétido, flatulência e distensão e desconforto abdominais. Como a gordura é o nutriente com maior caloria, isso contribui para o ganho insuficiente de peso, tendo, portanto, uma influência negativa sobre o estado nutricional. A má absorção de gordura também resulta em deficiência das vitaminas lipossolúveis (ver Seção 23.7 sobre suplementação vitamínica).

Quadro 23.2 Conseqüências nutricionais da doença respiratória na fibrose cística

Doença respiratória	Complicação nutricional
Bronquite	Aumento das necessidades energéticas
Tosse excessiva	Aumento do gasto energético Risco de regurgitação
Pneumonia	Aumento das necessidades de energia Perda de nutrientes pelo escarro Apetite precário
Hemoptise	Anemia
Sinusite	Alteração do paladar e do olfato

Dispõe-se de vários testes para avaliar a função pancreática, tanto diretos quanto indiretos; todavia, não existe nenhum teste que seja "ideal". Os testes diretos que medem os líquidos pancreáticos são muito úteis e altamente específicos, porém sua natureza invasiva faz com que não sejam utilizados de modo rotineiro. Os testes indiretos, incluindo a gordura fecal de 72 h, são mais comuns, porém difíceis no contexto clínico. Recentemente, começou a ser utilizado um ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) para a detecção da enzima pancreática, elastase 1, nas fezes. Trata-se de um teste sensível que serve de marcador específico da função do pâncreas exócrino, podendo ser efetuado no contexto clínico. Em alguns pacientes, pode haver problemas logísticos na determinação da elastase fecal.

A disfunção pancreática exócrina é tratada com terapia de reposição com enzimas pancreáticas (TREP) oral. Em virtude da natureza progressiva da doença pancreática na FC, os pacientes que originalmente apresentavam função pancreática normal podem, com o decorrer dos anos, desenvolver insuficiência pancreática, exigindo suplementação enzimática.

A TREP é administrada na forma de cápsulas, que podem ser tomadas com as refeições, lanches e bebidas contendo gordura e proteínas. Os alimentos que só contêm açúcar não necessitam de enzimas para a sua digestão. A forma ativa da enzima é protegida do meio ácido do estômago por um revestimento sensível ao pH, que é ativado no ambiente mais alcalino do duodeno. Devido à produção diminuída de bicarbonato pelo pâncreas e conseqüente pH mais baixo no duodeno de pacientes com FC, o revestimento entérico da enzima pode não se dissolver, de modo que a enzima não se torna ativada na superfície de absorção. O aumento do pH duodenal com o uso de inibidores da bomba de prótons pode melhorar a ação enzimática.

Síndrome de obstrução intestinal distal

A síndrome de obstrução intestinal distal (SOID) é uma afecção peculiar da FC que surge quando o alimento não digerido, em associação com as secreções intestinais espessas, provoca obstrução parcial ou completa do intestino delgado. A TREP inadequada, as alterações dietéticas e a desidratação parecem constituir os principais fatores precipitantes na SOID. Clinicamente, o paciente apresenta cólicas, dor e distensão abdominais. A obstrução parcial pode levar à obstrução completa com gravidade crescente dos sintomas. A SOID é tratada com uso de grandes volumes de laxantes orais ou enemas para remover a obstrução. Todos os pacientes que apresentam SOID devem ser submetidos a uma cuidadosa avaliação da dieta e de sua adesão ao tratamento com enzimas, sendo as doses ajustadas, se necessário, para aumentar a absorção ao máximo.

Doença hepática relacionada à fibrose cística

A incidência da doença hepática relacionada à FC varia de 2 a 25% e provavelmente está relacionada a mutações genéticas. As manifestações hepáticas variam em todos os estágios da hepatopatia, desde lama biliar e formação de cálculos até hepatopatia descompensada com hipertensão porta, ascite e cirrose. A doença hepática colestática em seu estágio inicial, caracterizada por níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e de gama glutamil transferase, pode ser revertida mediante tratamento com ácido ursodesoxicólico. A organomegalia devido à hepatomegalia, que pode ser acompanhada de esplenomegalia, pode ter impacto sobre a capacidade do paciente de consumir grandes volumes de alimentos. Essa conseqüente "síndrome do estômago pequeno" possui efeito negativo sobre a ingestão dietética e o estado nutricional do paciente. A doença hepática também representa um fator de risco para a deficiência de vitamina K.

A anormalidade celular primária na FC afeta as células e os dúctulos biliares, com conseqüente redução na produção de bile e alteração da composição dos ácidos biliares. As secreções desidratadas da vesícula biliar podem resultar em lama biliar. A formação de cálculos provavelmente está relacionada às grandes perdas fecais de ácidos biliares e à redução do reservatório de ácidos biliares, tornando a bile supersaturada com colesterol, com conseqüente formação de cálculos.

A presença de varizes esofágicas não deve ser uma contra-indicação para a alimentação nasogástrica com sondas de pequeno calibre. Todavia, a presença de varizes gástricas constitui habitualmente uma contra-indicação para a introdução de tubos de gastrostomia por via percutânea, que podem ser necessários para suporte nutricional do paciente.

Refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico é comum na FC. A causa exata ainda não é conhecida; entretanto, sua ocorrência pode estar relacionada a um aumento da pressão abdominal-torácica causado pela tosse e fisioterapia. O tratamento consiste em antagonistas H_2 ou inibidores da bomba de prótons. A tosse excessiva pela manhã pode levar à regurgitação do conteúdo gástrico se o paciente tiver recebido alimentação por sonda durante a noite. Esse problema pode ser superado com métodos de alimentação pós-pilórica.

Pancreatite

A etiologia da pancreatite aguda ou crônica na FC ainda não está totalmente esclarecida; todavia, as secreções viscosas do pâncreas podem participar no seu desenvolvimento. É observada mais comumente nos adultos do que nas crianças. A pancreatite recorrente em pacientes com função pancreática normal pode levar finalmente ao desenvolvimento de insuficiência pancreática.

Colonopatia fibrosante

A colonopatia fibrosante caracteriza-se patologicamente, por fibrose densa da submucosa, resultando em estreitamento e encurtamento do cólon. Foi constatada uma associação entre a ingestão de enzimas pancreáticas em altas doses e a ocorrência de estenoses do cólon. Mais recentemente, sugeriu-se que é o ácido metacrílico, a substância utilizada para recobrir certas marcas comerciais de preparações enzimáticas, que provoca essa fibrose da parede colônica.

23.4 Desnutrição na fibrose cística

A etiologia da desnutrição é tripla. O balanço energético negativo resulta de uma combinação de diminuição da ingestão dietética, aumento das necessidades energéticas e aumento das perdas de energia. Na maioria dos casos, os pacientes são capazes de equilibrar esses fatores. Entretanto, naqueles que não conseguem fazê-lo, pode-se verificar o desenvolvimento de desnutrição protéico-energética. A desnutrição é definida por um valor de peso-altura abaixo de 90% em crianças e por um índice de massa corporal (IMC) abaixo de 19 kg/m^2 nos adultos.

Diminuição da ingestão dietética

Hoje em dia, recomenda-se que os indivíduos com FC consumam uma dieta rica em energia, sem restrição de gorduras. Antes do desenvolvimento das enzimas de revestimento entérico em meados da década de 1980, os pacientes com FC eram aconselhados a seguir uma dieta com baixo teor de gordura, na tentativa de minimizar a esteatorréia. Devido a essa conduta, alguns pacientes de idade mais avançada podem continuar a evitar o consumo de alimentos ricos em gordura. Alguns pacientes seguem incorretamente os conselhos dietéticos fornecidos ao público geral. Muitos fatores podem contribuir para uma redução da ingestão oral, incluindo infecções repetidas das vias respiratórias, complicações gastrintestinais, efeitos colaterais dos fármacos, redução do paladar e do olfato e fatores sociais.

Aumento das necessidades energéticas

As necessidades energéticas aumentam durante os períodos de infecção, devido ao catabolismo e à febre e continuam aumentando na presença de doença pulmonar avançada. Com a deterioração da função pulmonar, as necessidades energéticas aumentam, e o apetite diminui. O gasto energético total pode estar aumentado em alguns indivíduos; entretanto, a redução do aporte energético constitui, sem dúvida alguma, a causa mais importante do balanço energético negativo durante as exacerbações agudas das infecções respiratórias.

Aumento das perdas de energia

Os fatores que contribuem para o balanço energético negativo na FC estão resumidos na Fig. 23.3.

A má absorção ainda é a razão mais comum do aumento das perdas de energia. Até mesmo com TREP máxima, estimou-se

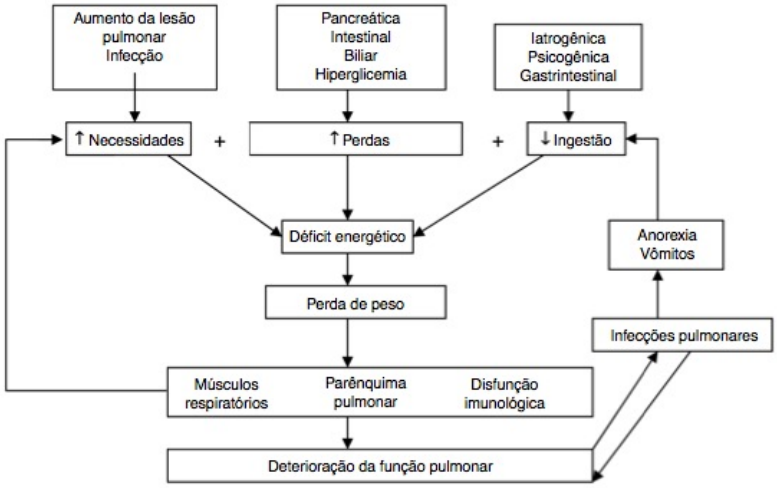


Fig. 23.3 A etiologia da desnutrição na fibrose cística. Adaptada com permissão de Durie e Pencharz (1989).

que até 10% da ingestão de energia sofre má absorção. A redução da secreção de ácidos biliares pode causar má digestão, visto que os lipídios não conseguem ser emulsificados na luz do duodeno. O diabetes mal controlado pode resultar em balanço energético negativo, devido à glicosúria. Demonstrou-se que as perdas de energia através do escarro atingem 274 kcal por dia. Essa perda de energia pode ser significativa no paciente cuja ingestão nutricional global já esteja comprometida.

23.5 Outras considerações nutricionais na fibrose cística

À medida que as pessoas com FC conseguem viver por mais tempo, a incidência de várias outras complicações clínicas está aumentando. Muitas dessas complicações possuem implicações significativas ou mínimas sobre o estado nutricional.

Diabetes relacionado à fibrose cística

Com a melhora do prognóstico dos pacientes com FC, a incidência de intolerância à glicose e de diabetes relacionado à FC (DRFC) está se tornando cada vez mais comum. Estima-se que até 50% dos pacientes com FC acima dos 30 anos de idade apresentem algum grau de comprometimento da tolerância à glicose. Muitos pacientes após transplante correm elevado risco de desenvolver DRFC em conseqüência do uso de esteróides. Embora o DRFC compartilhe características do diabetes tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, trata-se de uma entidade clinicamente distinta. A causa primária do DRFC consiste em deficiência de insulina; entretanto, o metabolismo da glicose também pode ser afetado por outros fatores peculiares da FC, que estão resumidos no Boxe 23.3. Os critérios diagnósticos para o DRFC assemelham-se aos do diabetes tipo 1 e tipo 2. As determinações aleatórias da glicose em bases ambulatoriais mostram-se úteis para o diagnóstico precoce do DRFC. Os níveis de glicemia em jejum e de 2 h pós-prandiais devem ser rotineiramente determinados para investigar a presença de comprometimento da tolerância à glicose e DRFC. O Boxe 23.4 fornece um resumo dos critérios diagnósticos para o DRFC. A intolerância à glicose e o DRFC podem ser intermitentes, ocorrendo apenas durante infecções ou uso de esteróides.

À medida que a população de pacientes envelhece, é provável que sejam identificadas complicações micro e macrovasculares do DRFC. O manejo nutricional no DRFC deve visar a melhora do estado nutricional. Algumas modificações dietéticas podem ser necessárias para controlar a glicemia, incluindo redução na ingestão de carboidratos refinados, particularmente bebidas contendo açúcar e alimentos com elevado índice glicêmico. O aconselha-

Boxe 23.3 Fatores que afetam o metabolismo da glicose

- Desnutrição
- Infecção aguda e crônica
- Deficiência de glucagon
- Má absorção
- Tempo de trânsito intestinal anormal
- Hepatopatia

Boxe 23.4 Critérios diagnósticos para o diagnóstico do diabetes relacionado à fibrose cística

- Nível de glicose pós-prandial de 2 h > 11,0 mmol/L durante um teste de tolerância à glicose oral com 75 g
- Glicose plasmática em jejum > 7,0 mmol/L em duas ou mais ocasiões
- Glicose plasmática em jejum > 7,0 mmol/L e nível de glicose aleatório > 11,1 mmol/L
- Nível de glicose aletório > 11,1 mmol/L em duas ou mais ocasiões

mento dietético fornecido a pacientes com DRFC difere significativamente dos conselhos para diabéticos sem FC (Boxe 23.5).

O tratamento clínico de escolha nesse grupo de pacientes consiste quase sempre em insulinoterapia. O uso da nova insulina de ação muito curta permite maior flexibilidade dietética.

Osteoporose relacionada à fibrose cística

Recentemente, houve numerosos relatos de baixa densidade óssea e ocorrência de osteoporose na FC. A densidade mineral óssea média de pacientes com FC é um ou mais desvios-padrão abaixo do valor esperado para a idade e o sexo. Existe um consenso crescente de que a osteopenia é amplamente prevalente na FC, embora sua causa seja controvertida. O Boxe 23.6 relaciona as possíveis causas de doença óssea na FC. A melhora do estado nutricional é crucial na prevenção da osteopenia e da osteoporose. Recomenda-se a suplementação diária com 400-2.000 UI de vitamina D para manter os níveis normais da vitamina. É aconselhável manter os níveis de vitamina D na extremidade superior da faixa normal para assegurar uma saúde óssea ótima. A vitamina K também está envolvida no metabolismo ósseo, em virtude de seu papel na produção de osteocalcina. A adesão do paciente aos suplementos pancreáticos é de suma importância para maximizar a absorção dos macros e micronutrientes necessários para obter e manter a saúde dos ossos. Sempre que possível, os esteróides devem ser minimizados e apenas utilizados no tratamento da doença respiratória, quando absolutamente necessários, devido à associação bem definida entre o uso de esteróides e a densidade óssea baixa.

Boxe 23.5 Aconselhamento dietético para pacientes com DRFC, em comparação com o diabetes tipo 1/tipo 2

- Aconselha-se um alto aporte energético — a restrição calórica nunca é aconselhada para controlar a glicemia
- Recomenda-se uma alta ingestão de gordura para proporcionar calorias adicionais, visto que não existe preocupação quanto à doença macrovascular
- Não se recomenda uma restrição de proteína, devido ao potencial de desnutrição
- A restrição de sal nunca é aconselhada
- São necessários planos flexíveis de refeições para compensar os períodos de infecção e ingestão deficiente

Boxe 23.6 Fatores de risco para a doença óssea relacionada à fibrose cística

- Desnutrição
- Disfunção gonadal
- Redução da atividade física
- Acidose respiratória crônica
- Terapia com glicocorticóides
- Deficiência de vitamina D

Distúrbios alimentares na fibrose cística

Foram relatados padrões atípicos de alimentação entre pacientes com FC de diferentes grupos etários, sobretudo crianças de pouca idade e adolescentes do sexo feminino. A identificação precoce dos padrões alimentares anormais e o aconselhamento nutricional são essenciais para reduzir o risco adicional de desnutrição nesse grupo de pacientes.

Problemas de fertilidade na fibrose cística

Quase todos os homens com FC são inférteis, em conseqüência da ausência bilateral congênita dos ductos deferentes. A análise do sêmen é útil para identificar a pequena percentagem de homens que podem ser férteis. A fertilidade nos homens é mais provável com genótipos específicos.

A fertilidade nas mulheres costuma ser normal, visto que possuem tratos reprodutores anatomicamente normais. Existem muitos relatos de gestações bem-sucedidas em mulheres com FC, tendo sido o primeiro caso descrito em 1960. As mulheres que planejam uma gravidez devem ser avisadas quanto ao risco potencial para a sua própria saúde em conseqüência da gravidez, visto que, em alguns casos, pode haver um declínio da função pulmonar. O aconselhamento antes da gravidez deve ser incentivado e incluir triagem do estado de portador no parceiro. Deve-se fornecer um suplemento de ácido fólico para a população sem FC. O determinante mais importante para um desfecho satisfatório tanto para a mãe quanto para o lactente consiste na presença de doença pulmonar mínima e bom estado nutricional antes da gravidez. Idealmente, no período que antecede a concepção, todos os esforços devem ser envidados para maximizar a função respiratória e o estado nutricional. A monitoração regular com a equipe de tratamento da FC e obstétrica é crucial durante a gravidez, incluindo monitoração regular dos níveis de glicemia em todas as mulheres. Antes da concepção, as mulheres devem ser aconselhadas a atingir o seu peso corporal ideal, visto que há evidências de que as mulheres cujo peso corporal se aproxima mais do ideal tiveram menos tendência a ter parto prematuro e maior probabilidade de parto normal. Em mulheres com doença respiratória grave e desnutrição, o desfecho é insatisfatório tanto para a mãe quanto para a criança. Para as mulheres que não ganham peso suficiente durante a gravidez, deve-se considerar uma nutrição suplementar na forma de suplementos orais ou nutrição enteral.

Além da má absorção de gordura, outros fatores podem participar no desenvolvimento de deficiências de vitaminas específicas. O Nutrition Consensus Statement mais recente fez recomendações específicas sobre a suplementação de vitaminas (Quadro 23.4). No Cap. 8 do livro dessa série, *Introdução à Nutrição Humana*, são encontradas informações mais detalhadas sobre as funções das vitaminas.

Vitamina E

A vitamina E é um antioxidante altamente efetivo. O alfa-tocoferol é a forma mais bioativa da vitamina E e a forma mais freqüentemente determinada na FC. A absorção da vitamina E depende da capacidade de absorção da gordura pelo intestino delgado, e, em virtude de sua natureza altamente lipofílica, a deficiência de vitamina E correlaciona-se estreitamente com o grau de má absorção. O transporte subseqüente da vitamina no corpo e a sua captação parecem seguir, em grande parte, as vias disponíveis para outros lipídios relativamente apolares, como os triacilgliceróis e o colesterol.

Funções da vitamina E

Nos seres humanos, a deficiência crônica de vitamina E resulta em degeneração neurológica progressiva. Esse declínio neurológico tem sido observado em pacientes com FC que não recebem suplementação. A vitamina E também pode ser importante no controle da progressão da doença pulmonar na FC. Acredita-se que parte da lesão pulmonar que ocorre se deva à resposta inflamatória do hospedeiro, sobretudo à liberação de radicais livres e enzimas proteolíticas dos neutrófilos. Acredita-se que as propriedades antioxidantes do alfa-tocoferol protegem os tecidos da lesão causada pelos radicais livres e estabilizam as membranas celulares. Todavia, ainda não há estudos a longo prazo sobre a suplementação de vitamina E em pacientes com FC que tenham sido capazes de demonstrar algum efeito benéfico sobre os pulmões. A correção da deficiência de vitamina E também tem sido associada a elevação significativa dos níveis de hemoglobina. Esse efeito deve-se, mais provavelmente, ao aumento do tempo de sobrevida dos eritrócitos uma vez corrigida a deficiência de vitamina E, visto que essa deficiência é uma causa reconhecida de anemia hemolítica em lactentes com baixo peso ao nascimento.

Quadro 23.4 Recomendações atuais para doses de vitaminas

Vitamina	Dose recomendada
Vitamina A	4.000-10.000 UI ao dia
Vitamina D	400-800 UI ao dia
Vitamina E	100-400 UI ao dia
Vitamina K	Nenhum consenso
Vitaminas hidrossolúveis	200% da CDR

CDR, Cota dietética recomendada.

Suplementação de vitamina E

A dose diária recomendada de vitamina E é de 100-400 UI/dia. Quando possível, essa cota deve ser fornecida na forma de preparação missível em água, de absorção mais eficiente. Os suplementos devem ser tomados nas refeições com as enzimas pancreáticas — também para ajudar na absorção. É importante lembrar que os multivitamínicos padrões não fornecem quantidades suficientes de vitamina E para o paciente com FC.

Vitamina A e betacaroteno

A vitamina consiste em retinóides e carotenóides. A cegueira noturna é um dos primeiros sinais de vitamina A, e existem vários relatos desse distúrbio na FC. A deficiência de vitamina A também se deve, em grande parte, a insuficiência pancreática e má absorção. A vitamina A e os carotenóides tendem a agregar-se com os lipídios em glóbulos, que seguem então para o intestino delgado. A parte superior do intestino é o principal local de hidrólise dos lipídios. Foi constatado que os pacientes com FC apresentam baixos níveis séricos de retinol, porém níveis hepáticos normais ou até mesmo elevados da vitamina, indicando uma falha na mobilização ou no transporte das reservas hepáticas para outros tecidos pela proteína ligadora do retinol (RBP, *retinol-binding protein*). Os indivíduos com FC freqüentemente apresentam baixos níveis de RBP, que podem ser devidos a anormalidades de sua produção no fígado, deficiência de zinco ou desnutrição protéico-energética. As perdas fecais de retinol também podem ter um efeito sobre os níveis séricos de vitamina A. Pode haver um defeito específico no processamento do retinol pelo trato GI na FC, que pode não estar relacionado com a digestão e absorção da gordura dietética.

Os níveis de vitamina A devem ser monitorados cuidadosamente em pacientes com FC que engravidam, visto que foi constatado que a presença de níveis elevados prejudica o feto em desenvolvimento.

O betacaroteno é um dos carotenóides presentes no plasma, precursor da vitamina A. É tão efetivo quanto a vitamina E como antioxidante em situações de menor saturação de oxigênio. A suplementação rotineira de betacaroteno pode diminuir a peroxidação dos lipídios e melhorar o estado dos ácidos graxos essenciais.

Funções da vitamina A

Embora os problemas clínicos diretamente atribuíveis à deficiência de vitamina A sejam relativamente incomuns na FC, os efeitos da deficiência subclínica sobre a progressão da doença pulmonar não são conhecidos. Os animais nos quais foi induzida a deficiência de vitamina A morrem comumente de infecções respiratórias e genitourinárias antes do estabelecimento da xeroftalmia. Em modelos de animais, foi constatado que os carotenóides reforçam a resposta imunológica. O método de sua ação ainda não foi esclarecido. É necessário conduzir estudos em pacientes com FC para avaliar os efeitos a longo prazo da deficiência de vitamina A sobre a doença pulmonar.

Suplementação de vitamina A

A dose recomendada de vitamina A é de 4.000-10.000 UI por dia. Deve ser administrada diariamente, na forma de preparação hidrossolúvel, se possível. A deficiência de vitamina A também exibe uma correlação com a má absorção, e a presença de baixos níveis pode indicar uma adesão precária do paciente às enzimas pancreáticas e suplementos vitamínicos. Em virtude de sua toxicidade, a vitamina A não deve ser administrada numa dose diária superior a 20.000 UI se os níveis de RBP estiverem baixos.

Vitamina D

Recentemente, houve muito interesse pela deficiência de vitamina D e FC, devido ao aumento da prevalência de densidade óssea diminuída e osteoporose entre indivíduos com FC. Diversos fatores podem levar a essa deficiência, incluindo má absorção de gordura, com conseqüente má absorção de vitamina D, ingestão inadequada de cálcio, exposição deficiente à luz solar e, em raros casos, defeitos do metabolismo devido à hepatopatia.

Recentemente, muitos estudos demonstraram baixos níveis de vitamina D, apesar da suplementação diária com 400-800 UI da vitamina. Evidências recentes sugerem que os níveis de vitamina D devem ser mantidos na extremidade superior da faixa normal para assegurar uma saúde ótima do osso.

Suplementação de vitamina D

As recomendações atuais para suplementos de vitamina D na FC são de 400-800 UI ao dia. Como muitos pacientes apresentam níveis subótimos de vitamina D com essa dose, é necessário monitorar os níveis séricos, devendo-se ajustar os suplementos de acordo com os resultados. Recentemente, foi sugerida a necessidade de uma dose de 400-2.000 UI/dia para manter os níveis dentro da faixa normal.

Vitamina K

No momento atual, não existe nenhum consenso sobre a suplementação rotineira de vitamina K. A proteína induzida na ausência de vitamina K (PIVKA II) é, provavelmente, o marcador mais útil de deficiência de vitamina K na FC. Ao utilizar os níveis de PIVKA II, foi constatada a deficiência de vitamina K em mais de 25% dos pacientes com FC e insuficiência pancreática. Parece prudente prescrever suplementos de vitamina K para todos os pacientes com qualquer um dos seguintes fatores de risco:

- Insuficiência pancreática
- Hepatopatia grave
- Ressecção extensa do intestino delgado
- Uso crônico de antibióticos de amplo espectro
- Hemoptise

Devido ao papel da vitamina K na formação da osteocalcina, sua deficiência subclínica pode participar na osteopenia e osteoporose observadas em pacientes com FC.

Monitoração das vitaminas lipossolúveis

É necessário verificar regularmente as vitaminas lipossolúveis, particularmente as vitaminas A, D e E. Esses níveis devem ser determinados anualmente, quando estáveis, e a intervalos mais freqüentes se houver qualquer anormalidade. Pode ser necessário modificar as doses das vitaminas, dependendo dos níveis séricos. Quando se obtém uma amostra de sangue, deve ser recoberta com papel-alumínio para protegê-la da degradação pela luz solar. Os níveis séricos de vitaminas devem ser monitorados em pacientes com suficiência pancreática, visto que os baixos níveis podem indicar uma transição da suficiência para a insuficiência pancreática, que pode ocorrer em pacientes de mais idade com FC.

Vitaminas hidrossolúveis

Apesar de sua raridade, foram relatados baixos níveis de vitaminas hidrossolúveis nessa população de pacientes. De acordo com as recomendações recentes, não deve haver necessidade de suplementação rotineira de vitaminas hidrossolúveis se o paciente tiver uma dieta bem balanceada.

23.8 Estado dos minerais na fibrose cística

O ferro, o zinco e o selênio são os minerais que têm mais tendência a estar deficientes na FC.

Ferro

Foi relatada a ocorrência de deficiência de ferro em até um terço dos pacientes com FC. Existem muitas causas possíveis de deficiência de ferro na FC, incluindo:

- Inflamação crônica
- Deficiência dietética
- Perda de sangue GI ou pulmonar
- Má absorção

É necessário efetuar estudos rotineiros do ferro para avaliar as suas reservas em pacientes com FC. Não se aconselha a suplementação rotineira com ferro oral, embora deva ser considerada em pacientes com deficiência.

Zinco

Em situações normais, a absorção do zinco da dieta é de 25-30%. Essa absorção é influenciada por diversos fatores do hospedeiro, incluindo diarréia, defeitos da mucosa e estado nutricional. Na FC, a absorção de zinco pode estar comprometida devido à esteatorréia. Acredita-se que o estado do zinco na FC agrava-se à medida que aumenta a gravidade da doença. Deve-se considerar uma suplementação de zinco se houver retardo do crescimento e esteatorréia grave.

Selênio

Não existe consenso atual sobre a suplementação de selênio. Nos casos em que se relatou sua deficiência, alguns autores sugeriram que pode resultar de uma síndrome de má absorção materna ou de uma anormalidade na transferência do selênio. A deficiência pode surgir no pré-natal ou pós-natal, sobretudo nos anos pré-escolares de rápido crescimento. O selênio, por ser um precursor da enzima antioxidante glutationa peroxidase, pode ser importante na saúde dos pulmões. Os níveis de selênio também podem diminuir com o aumento da idade na FC. A deficiência de selênio é rara, porém são conhecidos dois distúrbios com deficiência de selênio: a doença de Keshan (China e Ásia Oriental) e a doença de Kashin-Bech, causadas por fatores ambientais (ausência de selênio no solo).

23.9 Perspectivas futuras

Nos últimos anos, foram desenvolvidos novos tratamentos que podem modificar significativamente a evolução da FC. Esses novos tratamentos incluem a terapia gênica, a correção da anormalidade no transporte de íons das células epiteliais das vias aéreas e o uso de agentes antiinflamatórios/antimicrobianos recém-desenvolvidos.

Terapia gênica

A identificação da proteína, o regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR), criou a possibilidade de utilizar a terapia gênica. A idéia básica é administrar uma versão normal do gene da FC ou da proteína, de modo a restaurar a função celular normal e, assim, prevenir e tratar a doença. Para que a terapia gênica atue com sucesso, é preciso desenvolver um gene terapêutico eficiente, capaz de ser facilmente transferido para corrigir as células *in vivo*. Apesar de muito trabalho na terapia gênica, com resultados positivos, esse objetivo ainda não foi alcançado.

Terapia para transporte de íons

Estão sendo testados produtos farmacológicos tanto *in vitro* quanto *in vivo* para corrigir o transporte celular anormal do cloreto. Esses agentes podem atuar ao melhorar a função do CFTR, ao ativar canais de cloreto alternativos e, portanto, ao aumentar o transporte de cloreto e ao reduzir o transporte aumentado de sódio nas vias aéreas. Foram obtidos alguns resultados promissores, porém ainda não se dispõe de dados suficientes para possibilitar o uso rotineiro desses agentes.

Agentes antiinflamatórios

A resposta inflamatória na FC é tão excessiva que induz um ciclo de hiper-responsividade imunológica, que pode causar, em última análise, maior lesão tecidual, favorecendo o maior crescimento das bactérias. Uma área de grande interesse tem sido anular essa lesão inflamatória, incluindo o uso de esteróides, α_1-antitripsina e antiinflamatórios não-esteróides (AINE). As pesquisas atuais favorecem o uso de AINE para minimizar os efeitos colaterais prejudiciais dos esteróides, como diabetes e osteoporose.

Embora esses novos tratamentos tenham o potencial de melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida de pacientes com FC, atualmente não estão sendo utilizados de modo rotineiro. Até que essas formas de terapia estejam amplamente disponíveis para uso clínico rotineiro, o enfoque permanece nas opções mais convencionais de tratamento, que estão melhorando atualmente o prognóstico de pacientes com FC. Nesse contexto, a avaliação, o aconselhamento e o suporte nutricionais de rotina são essenciais.

Referências e leituras sugeridas

Dowsett J. An overview of nutritional issues for the adult with cystic fibrosis. *Nutrition* 2000; 16: 566–570.

Durie PR. Pencharz PB. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989; 82(Suppl 16): 11–20.

Moran A, Hardin D, Rodman D *et al.* Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 61–73.

Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19: 387–394.

Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management of cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108–16.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 51–75.

24

Água e Eletrólitos

Meritxell Girvent, Guzmán Franch e Antonio Sitges-Serra

Mensagens importantes

- A água representa o componente mais abundante do corpo humano, respondendo por até 60–70% do seu peso.
- A água corporal total (ACT) distribui-se em dois compartimentos principais: a água intracelular (AIC) e a água extracelular (AEC).
- A AIC é o local onde ocorrem todos os processos metabólicos do organismo, enquanto a AEC fornece um ambiente externo constante no qual as células funcionam. É através da AEC que ocorrem todas as trocas de água e solutos entre as células e o meio externo.
- A sede constitui uma resposta comportamental a perdas de líquido corporal. Juntamente com as respostas neurais e endócrinas reflexas, a sede é responsável pela manutenção da homeostasia dos líquidos corporais e, mais especificamente, pela regulação da AEC.
- Em certos estados patológicos, a água acumula-se no denominado "terceiro espaço", causando profundas alterações na hemodinâmica, nas respostas endócrinas que regulam a água e o sódio e na distribuição das proteínas plasmáticas.
- A inanição, o traumatismo grave e a sepse, bem como diversos processos mórbidos, podem causar alterações nos volumes dos compartimentos de água corporal e íons intercambiáveis, podendo alterar agudamente o volume e a composição da AIC.

24.1 Introdução

Os antigos gregos já sabiam que a biosfera é composta de quatro elementos básicos: terra, ar, fogo e água. Acreditava-se que esses elementos eram capazes de se combinar ou separar de acordo com as forças de atração e repulsão. Um dos aspectos essenciais para entender a nutrição humana é o reconhecimento de que os quatro elementos que compõem a vida continuam sendo relevantes, embora três deles sejam, hoje em dia, descritos por nomes bem diferentes daqueles utilizados pelos gregos antigos para descrevê-los. A "terra" contém a maior parte dos substratos nutricionais, incluindo as vitaminas e os oligoelementos. O "ar" engloba os gases respiratórios necessários para sustentar a vida das células ou produzidos como subprodutos dos processos metabólicos que ocorrem no interior da célula. O "fogo" é a energia resultante do substrato. A água é o único elemento que continua sendo designada pelo seu nome original.

Este capítulo irá rever alguns aspectos básicos do metabolismo da água e dos eletrólitos importantes em diversas áreas fundamentais da nutrição clínica, como composição corporal, subnutrição, avaliação nutricional e realimentação.

24.2 Água, eletrólitos e composição corporal

A vida surgiu em nosso planeta há um bilhão de anos, a partir de um "caldo cósmico" que provavelmente continha concentrações de sódio e de outros eletrólitos semelhantes àquelas do líquido extracelular dos mamíferos. Com efeito, a vida independente dos mamíferos só se tornou possível depois que um processo evolutivo muito longo levou à internalização desse mar original. Claude Bernard, um renomado fisiologista francês, criou o termo "*milieu intérieur*" para referir-se a essa internalização do *milieu extérieur*, o mar da vida.

Em conseqüência desse processo, a água representa o componente mais abundante do corpo humano, respondendo por até 60–70% do seu peso. A proporção de água corporal total (ACT) é menor nas mulheres, nos indivíduos obesos e no idoso, em virtude do maior conteúdo de gordura corporal. Por outro lado, a ACT pode representar mais de 75% do peso corporal do lactente, bem como de indivíduos excessivamente magros, devido aos baixos níveis de gordura de depósito.

Através do processo evolutivo, os mamíferos desenvolveram um sistema muito aprimorado e eficiente para preservar a água e o sódio, permitindo essa sobrevivência em ambientes secos.

© 2005 Meritxell Girvent, Guzmán Franch, and Antonio Sitges-Serra. Para maiores informações sobre este tópico, visite www.nutritiontexts.com

Por conseguinte, de modo geral, os mecanismos envolvidos na retenção da água e do sódio são muito mais desenvolvidos e poderosos do que aqueles destinados à excreção de água e de eletrólitos. Isso é particularmente verdadeiro para a excreção do sódio. Esse conceito da relativa ineficiência ou fraqueza dos mecanismos de excreção do sódio irá aparecer reiteradamente neste capítulo, visto que numerosos processos mórbidos e, em particular, aqueles relacionados à subnutrição e ao estresse estão, com muita freqüência, associados a um aumento dos reservatórios extracelulares de água e de sódio.

24.3 Distribuição da água corporal

A água corporal é contida em dois compartimentos principais: a água intracelular (AIC) e a água extracelular (AEC). A AIC representa o local de todos os processos metabólicos do corpo e contém aproximadamente dois terços da ACT (40% do peso corporal). A AEC (20% do peso corporal) proporciona um ambiente externo constante no qual as células funcionam. É através da AEC que ocorrem todas as trocas de água e solutos entre as células e o ambiente externo.

A AEC é ainda subdividida em vários compartimentos, dos quais os maiores são a água intersticial-linfa e a água plasmática, separadas uma da outra pela parede capilar. Existem também três outros compartimentos de AEC: os tecidos conjuntivos, como a cartilagem e os tendões, a matriz óssea e as secreções epiteliais, também conhecidas como água transcelular (trato digestório, suor, líquido cefalorraquidiano, líquido pleural, líquido sinovial e líquido intra-ocular). Para fins práticos, iremos subdividir a AEC em apenas dois compartimentos: a água plasmática, que responde por um quarto da AEC, e o compartimento de água intersticial, que representa aproximadamente três quartos da AEC (Fig. 24.1).

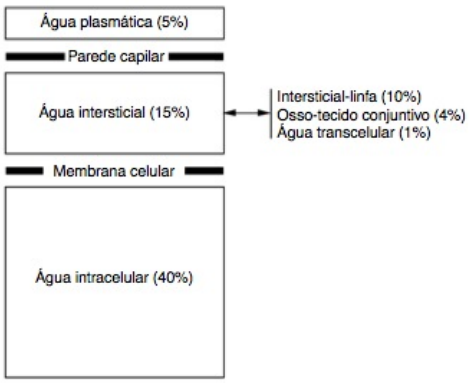


Fig. 24.1 Os compartimentos da água corporal. Os valores apresentados são as percentagens de peso corporal no indivíduo médio.

Em certos estados patológicos, a água acumula-se no denominado "terceiro espaço", causando alterações profundas na hemodinâmica, nas respostas endócrinas que regulam a água e o sódio e na distribuição das proteínas plasmáticas. Esse "terceiro espaço" não é constante do ponto de vista anatômico e pode localizar-se no retroperitônio (p. ex., na pancreatite aguda), na cavidade abdominal (p. ex., ascite ou luz intestinal) ou na forma de edema generalizado no tecido subcutâneo.

24.4 Conteúdo corporal de eletrólitos: distribuição e frações intercambiáveis

As concentrações dos principais cátions e ânions encontrados na AEC e AIC estão resumidas no Quadro 24.1. O Na^+ é o principal cátion encontrado na AEC, enquanto o Cl^- e o HCO_3^- são os principais ânions. As composições iônicas dos dois subcompartimentos da AEC (água intersticial e plasmática) são quase idênticas, visto que são separados pela parede capilar, que é livremente permeável a pequenos íons. A diferença mais significativa entre a água intersticial e a água plasmática é que esta última contém uma quantidade significativamente maior de proteínas. Como as proteínas constituem uma fração dos ânions plasmáticos, sua presença no plasma afeta a distribuição dos cátions e dos ânions através da parede capilar (efeito de Gibbs-Donnan). Como esse efeito é bastante pequeno, a composição iônica do líquido intersticial e do plasma, para fins práticos, pode ser considerada idêntica.

Ao contrário da AEC, a concentração de Na^+ na AIC é baixa, e o K^+ constitui o cátion predominante neste compartimento. Esta distribuição desigual do Na^+ e do K^+ através da membrana celular é mantida pela enzima Na^+/K^+ ATPase, que bombeia continuamente o Na^+ para fora da célula, em troca do K^+. A composição aniônica da AIC também difere muito daquela da AEC. As concentrações de Cl^- e de HCO_3^- são mais baixas do que aquelas existentes na AEC. Outros ânions importantes da AIC incluem fosfatos, ânions orgânicos e proteínas.

Quadro 24.1 Concentrações dos principais cátions e ânions na AEC e na AIC

	AEC	AIC
Ânions (mEq/L)		
Cl^-	105	60
HCO_3^-	25	50
HPO_4^{2-}	2	50
Proteínas	14	50
Outros[a]	6	80
Cátions (mEq/L)		
Na^+	145	12
K^+	4	150
Ca^{2+}	5	0,001
pH	7,4	7,1

AEC, água extracelular; AIC, água intracelular.
[a]Representam, em grande parte, os fosfatos orgânicos, como o ATP.

A fração intercambiável de determinado eletrólito é a percentagem do conteúdo corporal total deste íon específico, que pode deslocar-se facilmente entre os compartimentos de AEC e AIC e entre o compartimento da AEC e o meio externo. É a fração intercambiável que possibilita os ajustes da concentração iônica de determinado líquido corporal. A fração não-intercambiável é a percentagem do íon corporal total que está combinada com outras substâncias (isto é, osso ou colágeno), de modo que não irá se difundir entre compartimentos.

A concentração de sódio corporal total é, em média, de 60 mEq/kg de peso no adulto normal; distribui-se, em sua maior parte, através da AEC, e apenas 3% são encontrados nas células. Cerca de 70% do sódio corporal total são prontamente permutáveis (Na_e).

O adulto normal de porte médio apresenta uma concentração de potássio corporal total de 53 mEq/kg de peso, com fração permutável (K_e) de 92%, que estão distribuídos principalmente no interior das células. Apenas 2–3% do potássio corporal intercambiável localiza-se fora das células, e isso explica por que as determinações das concentrações plasmáticas de potássio não refletem apropriadamente o reservatório de potássio corporal total. Todavia, este pequeno reservatório de potássio extracelular é de suma importância para o equilíbrio ácido-básico, bem como para a transmissão dos impulsos elétricos ao longo dos nervos e das membranas celulares.

24.5 Água intracelular e conceito de massa celular corporal

O potássio no interior das células atinge uma concentração de 150–165 mEq/L. O fosfato também é um importante sal aniônico intracelular. Os reservatórios corporais destes dois íons estão relacionados à proteína corporal total e acompanham estreitamente a ocorrência de alterações no reservatório de proteína corporal total. Em condições de catabolismo, ocorre perda de proteínas das células e, conseqüentemente, de potássio e fosfato. Em contrapartida, durante o anabolismo, o acréscimo de proteína é acompanhado de um equilíbrio positivo do potássio do fosfato. A relação fisiológica quantitativa entre o potássio e o nitrogênio é de aproximadamente 3 mEq K/g de N. Por conseguinte, a interrelação entre o potássio livre ou intercambiável, o nitrogênio e a massa celular é utilizada na análise da composição corporal para calcular a denominada massa celular corporal (MCC), o compartimento de consumo de oxigênio metabolicamente ativo do organismo. Assim:

$$MCC\ (g) = K_e\ (mEq) \times 8{,}33$$

Além disso, em condições de hidratação estável da massa celular corporal, pressupõe-se que:

$$K_e\ (mEq) = 150\ (AIC\ em\ litros) + 60$$

A relação entre o potássio intercambiável e as proteínas corporais pode sofrer alterações em condições patológicas. A depleção de potássio e a sua repleção durante o catabolismo e a realimentação podem ser mais rápidas do que as alterações observadas nas proteínas corporais. Este achado pode explicar a resposta clínica positiva precoce à repleção nutricional em indivíduos desnutridos, mesmo antes de qualquer mudança detectável das proteínas corporais.

Água extracelular

O volume de água intravascular ou plasmática é de suma importância na manutenção da perfusão apropriada dos órgãos, no transporte de oxigênio e nutrientes até as células e na facilitação da comunicação entre órgãos e tecidos através da transferência de mediadores humorais, como hormônios, citocinas e neurotransmissores. Por conseguinte, a relevância "nutricional" da AEC é considerável. A disfunção circulatória e/ou respiratória grave resulta em comprometimento da perfusão tecidual e suprimento de oxigênio, tornando impossível a captação e a oxidação de substratos pelas células. Existe uma estreita relação entre a homeostasia cardiorrespiratória e a alteração no consumo de energia e na oxidação dos substratos. Esses processos foram muito bem delineados pelo grupo Buffalo, e seus trabalhos constituem uma importante referência nessa área (Siegel JH *et al.*, 1979). Em vista da importância crítica do volume intravascular para a sobrevida do indivíduo, não é surpreendente que o volume, a composição e a osmolalidade desse subcompartimento da AEC permaneçam estritamente controlados pelas respostas cardíaca, renal, vascular e endócrina (ver adiante).

O espaço intersticial

A água intersticial atua como um tampão para as alterações que ocorrem no volume plasmático. Ao contrário dos mecanismos reguladores sistêmicos que controlam a AEC, a regulação do volume intersticial é, em grande parte, local, governada pela lei de Starling (Fig. 24.2), que regula a troca de líquido através dos diferentes leitos capilares. De modo sucinto, a lei de Starling postula que a troca efetiva de líquido através de um leito capilar é o resultado final de forças opostas: a pressão capilar hidrostática e a pressão intersticial oncótica (relacionada às proteínas) tendem a retirar a água do capilar, enquanto as pressões intersticial hidrostática e oncótica do plasma tendem a reter o líquido no interior do capilar.

O aumento da pressão hidrostática vascular, a diminuição da pressão oncótica do plasma (Fig. 24.3) ou o aumento da permeabilidade dos capilares facilita o fluxo de água dos vasos para o interstício e, a partir desse compartimento, de volta à circulação do sistema linfático. A drenagem linfática do interstício é de suma importância para impedir a formação de edema. Entretanto, se um desvio de água para o interstício exceder a drenagem linfática (que pode aumentar até 30 vezes), verifica-se o desenvolvimento de edema. Essa situação ocorre tipicamente em condições

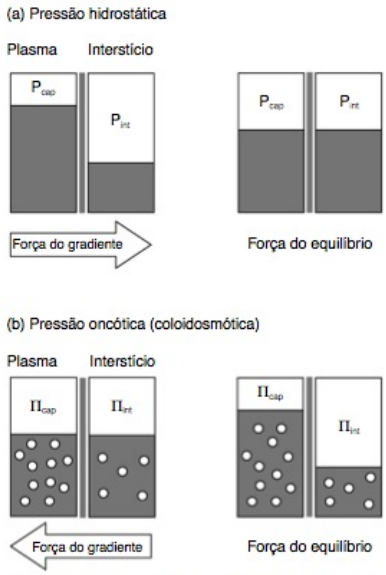
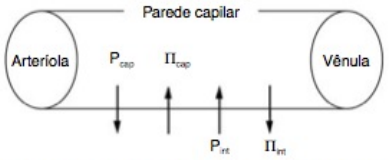


Fig. 24.2 Modelo esquemático mostrando o efeito dos gradientes de pressões hidrostática e oncótica sobre os movimentos dos líquidos através da parede capilar. P, pressão hidrostática; Π, pressão oncótica; cap, capilar; int, intersticial.

de hidratação agressiva para reanimação (traumatismo ou sepse), insuficiência cardíaca ou uma combinação de ambas. Na situação mais crônica, a hipoalbuminemia extrema (albumina sérica < 25 g/L) está associada a uma baixa pressão capilar coloidosmótica, permitindo a saída de mais água dos capilares, com conseqüente formação de edema intersticial.

Distribuição das macromoléculas no interior da AEC

As proteínas plasmáticas não se movimentam livremente através da parede capilar. Entretanto, existe um fluxo transcapilar constante de proteínas, dependendo de seu peso molecular e de sua carga elétrica. Há também diferentes graus de impermeabilidade às proteínas plasmáticas nos diferentes leitos capilares, um fenômeno fisiológico refletido na lei de Starling pelo coeficiente de reflexão (σ) capilar (Fig. 24.3). Por exemplo, os capilares sinusoidais hepáticos são permeáveis às proteínas plasmáticas, enquanto o leito capilar pulmonar é quase totalmente impermeável a elas. No caso da albumina (a proteína plasmática mais importante em termos de concentração e de volume de transferência através da membrana capilar), o fluxo transcapilar fisiológico pode atingir 150 g/dia, o que corresponde à metade de sua massa corporal total. De modo global, 60% do reservatório de albumina total situam-se no espaço intersticial, enquanto os 40% restantes encontram-se no compartimento intravascular. Entretanto, essas



Filtração efetiva = Lp S (Δ pressão hidráulica − Δ pressão oncótica)
$= Lp\ S\ [(P_{cap} - P_{int}) - \sigma\ (\Pi_{cap} - \Pi_{int})]$

Fig. 24.3 Diferentes forças de pressões hidrostática e oncótica envolvidas nos movimentos dos líquidos através da parede capilar. A equação que calcula a força de filtração efetiva representa a lei de Starling. P, pressão hidrostática; Π, pressão oncótica; cap, capilar; int, intersticial; Lp, porosidade da parede capilar; S, área de superfície disponível para filtração; Δ, gradiente; σ, coeficiente de reflexão das proteínas através da parede capilar.

proporções podem mudar quando ocorrem alterações da matriz intersticial.

O interstício normal é composto de uma matriz de gel de hialuronan glicosaminoglicano imersa em fibras de colágeno. As evidências experimentais mostram que o espaço físico ocupado por esta matriz intersticial é parcialmente desprovido de macromoléculas e proteínas plasmáticas. Entretanto, o espaço disponível para as macromoléculas pode modificar-se rapidamente quando surgem variações na hidratação da matriz de gel intersticial: quanto mais hidratada a matriz intersticial, maior o espaço disponível para distribuição de proteínas. Por conseguinte, o movimento das proteínas através da parede capilar pode ser consistentemente afetado por alterações na hidratação do interstício e/ou alterações da pressão capilar hidrostática que força a água e um equivalente de proteínas a deslocar-se para fora do leito vascular (transporte de proteínas por convecção). Esses mecanismos explicam por que ocorre uma diminuição considerável nas concentrações plasmáticas de albumina depois de rápido aumento de volume da AEC (Fig. 24.4).

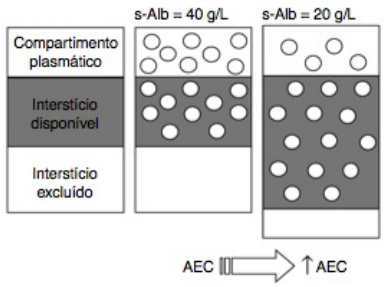


Fig. 24.4 Modelo esquemático mostrando como um aumento da água extracelular (p. ex., após infusão aguda de solução salina) induz uma distribuição relacionada a diminuição da albumina sérica. O interstício excluído representa a matriz de gel intersticial de glicosaminoglicano e colágeno. Os pequenos círculos representam unidades arbitrárias de massa de albumina. s-alb, albumina sérica; AEC, água extracelular. Adaptada de Franch-Arcas *et al.* (1998).

Desvios de líquido entre os compartimentos de AEC e AIC

A água movimenta-se livremente através das membranas celulares. Exceto por breves períodos de tempo, a AEC e a AIC estão em equilíbrio osmótico. Por conseguinte, a determinação da osmolaridade plasmática fornece uma medida da osmolaridade tanto da AEC quanto da AIC. Por outro lado, o movimento de íons através das membranas celulares depende da presença de transportadores específicos, que mantêm as concentrações de íons intracelulares constantes. Visando uma maior simplificação, pode-se admitir que não ocorre nenhum desvio apreciável de íons através da membrana celular. Assim, podemos também admitir que o equilíbrio entre a osmolaridade da AEC e da AIC só ocorre através de um movimento de água, e não do movimento de solutos osmoticamente ativos. Esses desvios de água são apenas observados quando ocorre uma alteração da osmolaridade da AEC (Fig. 24.5).

24.6 Regulação dos compartimentos de água corporal

O volume e a osmolaridade da água corporal são estreitamente controlados por mecanismos reguladores sistêmicos através de duas ações fisiológicas importantes:

(1) a regulação do equilíbrio hidroeletrolítico (equilíbrio entre o aporte e a excreção de água e eletrólitos) e
(2) a regulação da distribuição da água corporal.

Esses dois mecanismos fisiológicos importantes têm o mesmo objetivo: regular, dentro de limites estreitos, tanto a osmolaridade dos líquidos corporais quanto o volume de líquido extracelular que está perfundindo efetivamente os tecidos (volume circulante efetivo).

Controle da osmolaridade dos líquidos corporais

A osmolaridade dos líquidos corporais é mantida através de um controle rigoroso do equilíbrio hídrico na faixa de 285–295 mosmol/L. Normalmente, a sede (ver adiante) é o principal sinal para aumentar a ingestão de água. Por outro lado, os rins são responsáveis pelo ajuste do equilíbrio hídrico através da diluição ou concentração da urina. A vasopressina (hormônio antidiurético ou HAD) é o principal mediador endócrino entre as alterações da osmolaridade plasmática e a resposta renal apropriada.

A secreção de HAD também é estimulada pela diminuição do volume sangüíneo ou da pressão arterial. Os receptores ativados são os barorreceptores localizados em ambos os lados de baixa pressão (átrios e vasos pulmonares) e de alta pressão (arco aórtico e seio carótico) do sistema circulatório. Os sinais desses receptores, que são ativados por um aumento do volume sangüíneo ou da pressão arterial, inibem a secreção de HAD. Esse efeito é menos sensível que o dos osmorreceptores. Por conseguinte, é necessária uma redução de 5–10% do volume sangüíneo ou da pressão arterial para estimular a secreção de HAD.

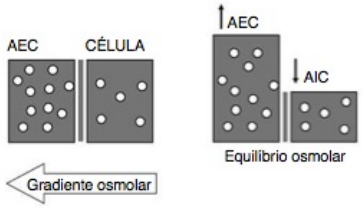


Fig. 24.5 Modelo esquemático mostrando o efeito do gradiente de pressão osmótica sobre o movimento de água através da membrana celular.

Controle do volume circulante efetivo

Os sais de sódio são os principais solutos da AEC, e, em circunstâncias normais, o equilíbrio do sódio regula estreitamente a fração da AEC que efetivamente perfunde os tecidos corporais, constituindo o denominado volume circulante efetivo. As alterações da osmolaridade devido a alterações do equilíbrio do sódio são rapidamente neutralizadas por mudanças na secreção de HAD e pela sede, que mantém a osmolaridade dos líquidos corporais. Por conseguinte, as flutuações que ocorrem fisiologicamente no aporte de sódio não comprometem a osmolaridade da AEC, visto que são rapidamente compensadas por um aumento ou por uma redução do equilíbrio da água corporal, mediados pelo HAD e pelo mecanismo da sede. Assim, no estado de equilíbrio dinâmico, a adição de sódio à AEC é equivalente à adição de uma solução isotônica e a um aumento do volume AEC. Por outro lado, o balanço negativo do sódio resulta em diminuição do volume de AEC.

Quadro 24.2 Sinais eferentes como resposta a alterações do volume sangüíneo/pressão arterial e suas ações sobre a excreção renal de sódio

Nervos simpáticos renais (↑ atividade = ↓ excreção de Na^+)	↓ Taxa de filtração glomerular ↑ Secreção de renina ↑ Reabsorção de sódio pelo néfron proximal e distal ↑ Níveis de angiotensina II ↑ reabsorção de Na^+ pelo néfron proximal
Renina-angiotensina-aldosterona (↑ secreção = ↓ excreção de Na^+)	↑ Níveis de aldosterona ↑ reabsorção de Na^+ pelo néfron distal ↑ Níveis de angiotensina II ↑ Secreção de ADH ↑ Taxa de filtração glomerular
Peptídio natriurético atrial (↑ secreção = ↑ excreção de Na^+)	↓ Secreção de renina ↓ Secreção de aldosterona ↓ Reabsorção de Na^+ pelo néfron distal ↓ Secreção e ação de ADH sobre o néfron distal

ADH, hormônio antidiurético.

Em condições normais, os rins também compartilham a responsabilidade de manter o volume de AEC constante ao ajustar a excreção de sódio pela ativação de renina no aparelho justaglomerular. Os barorreceptores (sistema de percepção de volume) existentes no sistema circulatório detectam as alterações que ocorrem no volume sangüíneo e na pressão arterial (sinal aferente). Para reverter as alterações do volume circulante efetivo através de modificações correspondentes do equilíbrio do sódio, o sinal aferente estimula ou inibe o sistema nervoso simpático, o sistema da renina-angiotensina-aldosterona e a secreção do peptídio natriurético atrial. O Quadro 24.2 fornece um resumo desses sinais aferentes e seus efeitos sobre a excreção renal de sódio.

Regulação da sede e equilíbrio hídrico

A sede é uma resposta comportamental a perdas de líquido corporal. Juntamente com as respostas neurais e endócrinas reflexas a essas perdas, a sede é de suma importância para manter a homeostasia dos líquidos corporais e, mais especificamente, para regular a AEC. Do ponto de vista comportamental e psicológico, a sede pode ser definida como uma forte motivação a buscar, obter e consumir água em resposta a déficits da água corporal. A sede é estimulada principalmente por alterações na osmolalidade e volume plasmáticos.

A sede é estimulada pela osmolaridade plasmática e pela concentração de sódio

Os experimentos em animais têm sido de importância fundamental na investigação dos mecanismos que integram as complexas respostas neuroendócrinas e psicológicas à deficiência de água. A sede e a motivação de procurar e beber água são estimuladas quando os osmorreceptores hipotalâmicos detectam um aumento da osmolaridade da AEC (compartimento plasmático). As pequenas mudanças da osmolaridade do líquido extracelular (de apenas 1%) são percebidas por células especializadas localizadas no órgão subfornicial e no órgão vascular da lâmina terminal do hipotálamo (osmorreceptores). Essas células respondem apenas a solutos que são osmoles efetivos. Por conseguinte, a uréia ou a glicose, que são capazes de movimentar-se livremente através da membrana celular, são os moles não-efetivos, que não afetam a função dos osmorreceptores.

Os osmorreceptores emitem sinais para as células neuro-endócrinas localizadas nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo, que sintetizam o HAD. A seguir, o HAD é liberado na corrente sangüínea pela neuro-hipófise. Esse pequeno hormônio peptídico atua sobre os túbulos coletores do néfron, aumentando sua permeabilidade à água. Quando os níveis plasmáticos de HAD estão baixos, o túbulo coletor torna-se relativamente impermeável à água, e ocorre excreção de um grande volume de urina diluída; entretanto, quando os níveis plasmáticos de HAD estão elevados, a urina torna-se concentrada, e seu volume, reduzido.

Além do papel dos osmorreceptores na regulação da sede, parecem existir vias que regulam a ingestão de água além da osmolaridade plasmática. Em experimentos em animais, a ingestão de água é interrompida antes da normalização da osmolaridade plasmática, indicando sinais que chegam ao cérebro para interromper a ingestão de água. Vários estudos sustentam a sugestão de que a absorção gástrica de água é detectada principalmente por osmossensores esplâncnicos, que enviam seus sinais através do nervo vago para a área postrema e núcleo adjacente do trato solitário para a interrupção antecipada da ingestão de água.

A sede é estimulada pela hipovolemia

A sede é também fortemente estimulada por uma redução do volume circulatório efetivo. Essa resposta é mediada por um mecanismo endócrino e neural. A hipovolemia estimula o aparelho justaglomerular, induzindo a síntese e a liberação de renina. O aumento da atividade da renina plasmática resulta em elevação subseqüente da angiotensina II, a substância dipsogênica mais poderosa conhecida. A angiotensina II estimula a sede e, além disso, a secreção de aldosterona pelo córtex supra-renal. Atua também sobre o sistema nervoso central, promovendo a secreção de HAD. O local preferido de ação da angiotensina II para estimular a ingestão de água parece ser o órgão subfornicial, no hipotálamo, que também está conectado às células endócrinas nos núcleos supra-óptico e paraventricular responsáveis pela secreção de HAD. O órgão subfornicial também possui conexões eferentes com os núcleos do sistema nervoso autônomo localizados no tronco encefálico. Por fim, parece ter também uma influência comportamental através de suas conexões com a região anterior do terceiro ventrículo.

Como já foi dito, a hipovolemia também é detectada pelos barorreceptores, cuja estimulação resulta em sinais parassimpáticos que alcançam o núcleo do trato solitário, a partir do qual vias eferentes dirigem-se para os núcleos paraventriculares, aumentando a secreção de HAD.

24.7 Conexões metabólicas: glicose, água e sódio

O transporte da glicose através do epitélio intestinal e dos túbulos renais proximais está estreitamente ligado a um transporte paralelo de sódio e de água. A primeira alusão ao efeito antinatriurético da glicose surgiu das informações fisiológicas adquiridas durante estudos conduzidos na II Guerra Mundial em busca da mínima ração para manter a vida. O objetivo básico desse trabalho era determinar a necessidade mínima de água em jejum e se essa necessidade mínima mudava de acordo com a quantidade e qualidade do alimento ingerido. Os estudos mostraram que a ingestão de glicose possui um efeito poupador para o sódio ao diminuir a excreção renal desse cátion. De modo sucinto, constatou-se que a administração diária de 100 g de glicose induzia

um efeito poupador sobre o equilíbrio do sódio, que até mesmo ultrapassava o efeito de uma ingestão diária de 4,5 g de NaCl. Quando o sódio e a glicose eram fornecidos juntos, esse efeito poupador do sódio era potencializado (Fig. 24.6).

Esses estudos estabeleceram a base para os padrões atuais de hidratação IV durante curtos períodos de jejum. Outros autores confirmaram o efeito poupador da glicose sobre o sódio.

24.8 Compartimentos de água corporal na inanição crônica

A inanição, o traumatismo grave e a sepse estão associados a alterações nos volumes dos compartimentos de água corporal e nas concentrações de íons permutáveis, sobretudo Na_e. Basicamente, a doença grave está associada a expansão da AEC e aumento correspondente no reservatório de Na_e. Com efeito, no início da década de 1980, o grupo de Shizgal chegou a sugerir que uma $Na_e/K_e > 1{,}22$ era diagnóstica de desnutrição.

A redução prolongada no aporte de proteína e de energia resulta em alterações sutis no metabolismo da água e dos eletrólitos. As fases mais bem conhecidas dessas alterações incluem as bases diurética e natriurética iniciais, a expansão relativa da AEC à medida que a depleção progride e a fase final de kwashiorkor ou de um quadro semelhante ao kwashiorkor, dominado por uma expansão absoluta da AEC, formação de edema (edema da fome) e hipoalbuminemia.

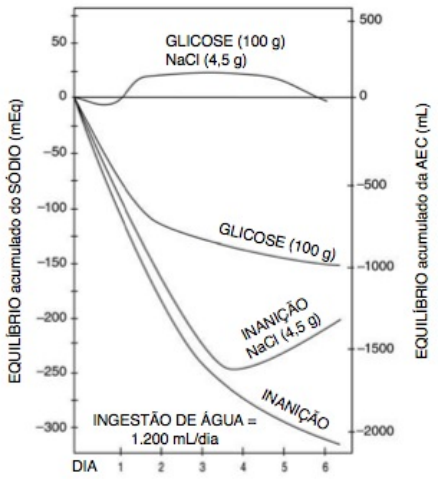


Fig. 24.6 O efeito do aporte de sal e de glicose sobre o equilíbrio hídrico e do sódio em voluntários normais em jejum. Adaptada de Gamble (1946).

Inanição: fase diurética e natriurética inicial e expansão relativa tardia da AEC

Pouco após a ocorrência de uma redução drástica na ingestão de alimentos, observa-se uma resposta renal diurética e natriurética inicial, provavelmente mediada pelas baixas concentrações plasmáticas de insulina. A excreção de sais sódicos e cetonas durante a cetonúria inicial também foi implicada nas perdas de sódio. Durante essa fase, pode ocorrer algum grau de depleção da AEC. Entretanto, essa resposta renal diurética e natriurética é de curta duração e pode não ser observada se o jejum não for total. De fato, do ponto de vista nutricional, não parece ser particularmente relevante, visto que a inanição parcial é muito mais comum do que o jejum completo tanto no contexto clínico quanto nos países onde há escassez de alimentos.

A inanição parcial prolongada resulta numa complexa resposta renal que está apenas parcialmente elucidada, caracterizada pela retenção de sódio ou, pelo menos, por um processamento renal anormal do sódio e tendência a um equilíbrio positivo do sódio. Com efeito, apesar da grave perda de peso e de massa celular corporal que ocorre após uma redução prolongada da ingestão de alimentos, o compartimento da AEC diminui. Em seus estudos clássicos, Keys e seus colaboradores verificaram que, em voluntários com semi-inanição, o volume da AEC, avaliado pelo espaço de distribuição do tiocianato, permaneceu constante, a despeito da intensa perda de peso corporal (cerca de 30%). Por conseguinte, hoje em dia, já está bem estabelecido que a desnutrição protéico-energética resulta em expansão da AEC, que é relativa ou absoluta em relação ao peso corporal do paciente.

Edema da fome versus *marasmo*

A subnutrição crônica resulta em caquexia "seca" (marasmo) ou em caquexia "úmida" (kwashiorkor). Em ambos os casos, ocorre grave depleção (25–35%) das reservas de proteínas e gorduras; entretanto, diferem uma da outra pelo metabolismo da água e do sódio. O marasmo caracteriza-se pela manutenção do volume normal de líquido extracelular, que sofre apenas expansão em relação ao peso corporal, e por concentrações séricas normais ou normais baixas de albumina, isto é, anorexia nervosa ou depleção devido a distúrbios da deglutição. Em contrapartida, por mecanismos que ainda não foram totalmente elucidados, alguns indivíduos com desnutrição protéico-energética desenvolvem edema de declive e hipoalbuminemia grave (albumina sérica < 25 g/L). Nesses casos, a expansão da AEC é absoluta, estando bem acima do volume normal de AEC para determinado peso e tamanho corporal.

As observações feitas nos campos de concentração no início da década de 1940 chamaram a atenção para o fato de que o edema da desnutrição só ocorria em indivíduos com associação de baixa ingestão de proteína e ingestão normal-alta de carboidratos. Em outras observações feitas em prisioneiros de guerra, também se

constatou o desenvolvimento de edema quando havia aumento na ingestão de sódio. Foi sugerido que podem ocorrer níveis plasmáticos elevados de insulina no kwashiorkor em oposição às baixas concentrações plasmáticas de insulina encontradas no marasmo. Isso vem apoiar a hipótese atual de que a ingestão de carboidratos pode ser essencial para o desenvolvimento de uma expansão absoluta da AEC por retenção de sódio, possivelmente mediada por concentrações plasmáticas normais de insulina.

A anemia crônica também pode facilitar a retenção de água e de sódio. Foram investigados vários parâmetros endócrinos e hemodinâmicos em pacientes com anemia grave (hematócrito médio de 13%), incluindo retenção de sódio e de água, redução do fluxo sangüíneo renal e TFG associada a elevado débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica e pressão arterial. Foi sugerido que a concentração baixa de hemoglobina provoca inibição da atividade basal do fator de relaxamento derivado do endotélio, resultando em vasodilatação generalizada. A conseqüente redução da pressão arterial pode ser o estímulo para a ativação neuro-hormonal e a retenção de sal e de água.

Por fim, pode surgir um quadro semelhante ao kwashiorkor em que pacientes com marasmo sofrem um processo mórbido agudo, como traumatismo ou infecção. Nesses casos, a associação de infusão de líquido e o estímulo antidiurético do estresse levam a maior retenção de sódio e expansão absoluta da AEC, resultando em edema e hipoalbuminemia de distribuição.

24.9 Impacto dos estados patológicos agudos sobre a AIC

Diversas doenças podem alterar agudamente o volume e a composição da AIC por dois mecanismos principais: alteração da osmolaridade da AEC e disfunção da membrana celular. Enquanto o primeiro está relacionado, em grande parte, a uma área não-nutricional, o segundo tem implicações importantes na nutrição clínica.

Na desnutrição protéico-energética, bem como em certas situações agudas (traumatismo, sepse, cirurgia de grande porte), as células tornam-se deficientes em energia, ocorre redução da atividade da ATPase da membrana que consome energia, e tanto a água quanto o sódio e o cloreto tendem a acumular-se no interior da célula, causando expansão espúria da AIC com baixo teor de potássio. Por outro lado, pode ocorrer uma "tumefação celular" sadia, promovida por agentes anabólicos, que determinam o aumento do compartimento da AIC associado a um processo anabólico, levando a síntese de proteínas.

O volume da AIC diminui quando a osmolaridade da AEC aumenta, retirando, assim, água das células. Essas circunstâncias são mais freqüentemente observadas em condições associadas a perda ou déficit de água pura, um fenômeno que tende a ocorrer na nutrição enteral quando os substratos não são administrados juntos com o volume apropriado de água.

24.10 Água corporal na doença aguda

O choque, a sepse grave, o politraumatismo e as queimaduras estão associados a uma profunda translocação dos líquidos corporais. A expansão da AEC é a característica fundamental da doença aguda e resulta habitualmente de um processo multifatorial, envolvendo a resposta fisiológica à doença (sepse e traumatismo), o estado nutricional subjacente e a infusão de líquidos e nutrientes intravenosos.

De modo sucinto, os mecanismos que foram implicados para explicar a expansão da AEC na doença aguda incluem:

- Ativação dos mecanismos de retenção de água e de sódio pela hipovolemia e dor
- Aumento da permeabilidade capilar e "extravasamento de albumina" para o interstício
- Hidratação agressiva durante a reanimação
- Administração excessiva de água e de sódio durante a fase de fluxo
- Redução do volume plasmático efetivo
- Dietas com alto teor de glicose e pobres em proteínas.

Alguns desses mecanismos são discutidos adiante.

O impulso antidiurético, a expansão de volume e a hipoalbuminemia na lesão aguda

O trabalho pioneiro de Moore na década de 1960 (Moore FD, 1965) demonstrou a resposta renal antidiurética observada após hemorragia, cirurgia e traumatismo. Embora parte dessa resposta possa ser causada por uma reanimação inapropriada, não há dúvida de que a ativação do sistema simpático e do sistema de renina-angiotensina-aldosterona ocorre efetivamente na doença aguda, sobretudo na sepse grave e na hipovolemia, manifestando-se clinicamente na forma de oligúria e equilíbrio hídrico e de sódio positivo. A redução do volume plasmático efetivo, devido ao desvio maciço de líquido e de albumina para o interstício, também pode contribuir para a diminuição da taxa de filtração glomerular, a oligúria e a maior ativação dos mecanismos de retenção do sódio.

Expansão absoluta da água extracelular

Enquanto a desnutrição crônica resulta em expansão da AEC, que é relativa em relação ao peso verdadeiro, a expansão da AEC nos pacientes criticamente enfermos ocorre em termos absolutos. Em condições normais, se a AEC representa 20% do peso corporal, esse compartimento, na presença de lesão aguda, pode aumentar até 50% do peso corporal. Após reanimação do choque hipovolêmico, os estudos realizados constataram um aumento de 55% na AEC, afetando principalmente o compartimento intersticial, em associação a uma redução significativa da pressão oncótica do plasma. Após ressecção eletiva do cólon, foi também constatado um aumento da AEC, determinado pela técnica de biópsia muscular.

A expansão da AEC tem várias conseqüências indesejáveis. O edema intersticial pode ser prejudicial para os pulmões, comprometendo a troca gasosa e, possivelmente, predispondo à infecção pulmonar. A hipervolemia pode precipitar a insuficiência cardíaca nos indivíduos suscetíveis. O edema também pode comprometer a cicatrização de feridas. A farmacocinética de muitos fármacos (antibióticos, dopamina, antiarrítmicos) pode ser alterada, devido ao aumento considerável de seu espaço de distribuição. Todos esses aspectos podem explicar o fato de que a expansão da AEC correlaciona-se estreitamente com o desfecho clínico. Quando há um aumento de duas vezes na AEC normal, isso corresponde a um aumento de 40% do peso corporal total, e o risco de morte aproxima-se de 80%. Em resumo, a expansão da AEC e o edema podem interferir nos processos fisiológicos normais, como troca gasosa nos pulmões, cicatrização de feridas, função cardíaca, farmacocinética das drogas, aporte e oxigênio aos tecidos e defesa dos tecidos moles contra a infecção.

O risco de expansão excessiva do líquido extracelular é maior nos pacientes com redução fisiológica da AEC, isto é, adultos magros (40–45 kg), pessoas baixas muito obesas e idosos debilitados. Nesses casos, o volume do compartimento extracelular pode ser de apenas 6–8 L; por conseguinte, uma rápida infusão de apenas 2,5 L de solução salina representa um aumento de 25–40% desse compartimento.

Baixas concentrações séricas de albumina

A hipoalbuminemia é um complexo fenômeno multifatorial associado a um desfecho sombrio em muitas afecções clínicas. Na lesão aguda e em algumas afecções crônicas, a taxa de escape transcapilar da albumina, medida pelo desaparecimento da albumina marcada no plasma, está aumentada em até quatro vezes. Os mecanismos subjacentes a esse desvio da albumina para o interstício ainda não estão totalmente elucidados. Foram aventadas duas hipóteses principais (Fig. 24.7): aumento do espaço disponível no compartimento intersticial, devido à degradação da matriz, e aumento da permeabilidade capilar às macromoléculas.

A degradação da matriz intersticial ocorre em conseqüência da remoção do hialuronano, um componente essencial do glicosaminoglicano, do espaço intersticial. Essa remoção pode resultar de um simples mecanismo de depuração relacionado ao aumento da pressão hidrostática intersticial devido à super-hidratação, ou pode ser induzida por mediadores ou produtos da sepse, conforme demonstrado experimentalmente em um modelo de carneiro de sepse por *E. coli*. Por outro lado, postulou-se que, na lesão aguda, os mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF), podem aumentar a permeabilidade do revestimento capilar endotelial. Um estudo recente sugeriu que ambas as hipóteses podem ser complementares, visto que se constatou que o TNF interfere na síntese dos glicosaminoglicanos pelas células endoteliais.

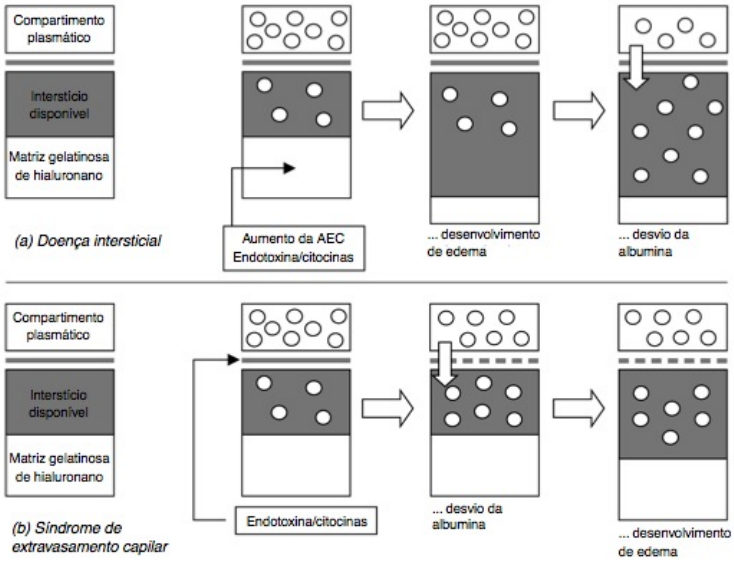


Fig. 24.7 Representação esquemática das duas principais hipóteses para explicar a hipoalbuminemia de distribuição na doença aguda.

Neste contexto clínico, a hipoalbuminemia é um sintoma ou um epifenômeno de doença, e não está relacionada a qualquer distúrbio nutricional primário. Por esse motivo, os esforços terapêuticos devem ser direcionados para o tratamento da doença subjacente, mais do que para o controle das baixas concentrações plasmáticas de albumina. A administração de albumina humana hexógena não parece desempenhar nenhum papel nos protocolos de reanimação ou no contexto mais específico de suporte nutricional. Com efeito, a albumina exógena pode agravar a situação ao produzir elevação da pressão coloidosmótica intersticial, facilitando, assim, a imobilização da água no espaço extravascular.

Além disso, a nutrição agressiva por via enteral ou parenteral pode não constituir uma abordagem ideal para "controlar" a hipoalbuminemia no paciente em estado grave, que pode não tolerar substratos administrados por via gastrintestinal ou que pode apresentar sinais bioquímicos de depuração plasmática deficiente de substratos, como hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Quando possível, habitualmente após melhora do processo subjacente, podem-se administrar diuréticos para promover equilíbrio hídrico e do sódio negativo, acompanhado de aumento na concentração sérica de albumina. Nesse estágio "não-estressado", alguns autores recomendaram o uso de baixas doses de albumina humana para mobilizar o excesso de líquido e facilitar a diurese.

24.11 Metabolismo da água e dos eletrólitos durante a realimentação

A realimentação do paciente desnutrido não-estressado deve levar a um aumento progressivo das reservas depletadas de gordura e proteína, melhora da força muscular, diurese de qualquer excesso de AEC e restabelecimento do bem-estar subjetivo. Esse processo é comumente seguido de uma fase de ganho ponderal pós-lesão, durante a qual o aporte de proteína e de energia ultrapassa as necessidades diárias, possivelmente devido a modificações comportamentais. Todavia, nos indivíduos com grave depleção, a realimentação agressiva por via enteral ou parenteral pode levar a complicações por duas respostas metabólicas principais: desvio agudo de cátions intracelulares e intolerância à água e ao sódio.

As primeiras investigações sobre a realimentação relataram uma resposta fisiológica inapropriada, que consistia principalmente em distúrbios afetando a AEC e o sistema cardiovascular: hemodiluição, ICC, hipertensão, edema e ganho excessivo de peso. Depois do cerco de Estalingrado durante a II Guerra Mundial, a realimentação da população levou a uma epidemia de hipertensão e de insuficiência cardíaca congestiva. Em diferentes contextos clínicos, foi relatada a ocorrência de descompensação cardíaca quando se administrava nutrição parenteral total (NPT) agressiva, à base de glicose, a pacientes subnutridos, e, em outros estudos, foi relatado um aumento da volemia e da hemodiluição durante a realimentação oral de crianças desnutridas. Em resumo, o metabolismo da água e dos eletrólitos parece representar um importante determinante da resposta apropriada à realimentação de indivíduos subnutridos.

A resposta anabólica. Desvio dos cátions intracelulares

A depleção protéico-energética crônica está associada a uma redução da massa celular corporal. Ocorre perda não apenas de citoplasma e de proteínas intracelulares durante a desnutrição, como também de potássio e outros íons intracelulares, como fosfato e magnésio. Além disso, observa-se a redução da concentração intracelular de potássio nos indivíduos com depleção, provavelmente em conseqüência da atividade diminuída da bomba de Na/K ATP-dependente. Assim, durante a realimentação, ocorrem dois fenômenos anabólicos: balanço nitrogenado positivo, com aumento da massa celular corporal, e a correção das concentrações intracelulares reduzidas de potássio. Ambos os fenômenos resultam em aumento das demandas de potássio, podendo levar ao desenvolvimento de hipopotassemia se não forem administrados sais de potássio em quantidades adequadas. As necessidades de fosfato e de magnésio também aumentam durante esse período.

Foi constatado que tanto a hipopotassemia quanto a hipofosfatemia surgem rapidamente se for administrada uma nutrição parenteral hipercalórica agressiva à base de glicose a pacientes caquéticos. A hiperinsulinemia facilita a captação de nutrientes e eletrólitos no interior das células, podendo resultar em diseletrolitemia potencialmente fatal, rabdomiólise (ruptura das fibras musculares com mioglobinúria) e convulsões.

A síndrome de realimentação: retenção de água e de sódio e hipoalbuminemia

Pouco depois da introdução da nutrição parenteral, tornou-se evidente que pacientes subnutridos e realimentados por via IV tendiam a ganhar rapidamente peso, exibindo sinais de hiperexpansão da AEC. Em estudos de equilíbrio cuidadosamente conduzidos, foi constatado que entre 35 e 50% do ganho ponderal observado pouco depois da realimentação eram representados pelo líquido extracelular. A retirada do sódio da fórmula de NPT interrompe o ganho de peso e induz balanços de sódio, peso e líquido extracelular negativos. De forma semelhante, pode ocorrer rápida expansão do volume intracardíaco pouco depois do início da realimentação oral mais parenteral em indivíduos desnutridos, alguns dos quais desenvolvem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Esses autores administraram esquemas de realimentação com conteúdo muito elevado de glicose (350–850 g/dia) e obtiveram um aumento médio de peso de 6 kg em 20–35 dias.

Essa resposta inapropriada da AEC à nutrição parenteral de pacientes não-estressados com depleção e suas conseqüências clínicas foram bem caracterizadas. Alguns pacientes realimentados no pré-operatório com NTP apresentaram expansão da

AEC, que esteve associada a aumento das complicações pós-operatórias. Isso pode ajudar a explicar os relatos anteriores de hemodiluição após realimentação, bem como um relato subseqüente indicando que 60% dos pacientes com câncer esofágico que receberam nutrição parenteral no pré-operatório apresentaram uma resposta dilucional caracterizada por aumento do peso e redução das concentrações séricas de albumina. No subgrupo de pacientes com resposta inapropriada, pode ocorrer morte devido a problemas respiratórios.

Hoje em dia, a administração de altas cargas de glicose e de sódio durante a NPT pode ser definitivamente implicada como causa de expansão da AEC. Os primeiros estudos de NPT demonstraram uma rápida expansão da AEC em pacientes que receberam quantidades inapropriadamente altas de glicose, água e sódio. Os estudos de composição corporal mostraram que os esquemas de nutrição parenteral à base de glicose resultam em maior retenção de água e ganho de gordura do que aqueles que incluem a gordura como fonte de 60% das calorias não-protéicas.

Para ajudar a elucidar o papel das fórmulas de nutrição parenteral na indução da expansão da AEC, foi investigada a resposta à realimentação com esquemas de NPT com baixo teor de sódio/água. Numa série de estudos experimentais, coelhos desnutridos, com perda de peso de pelo menos 15% foram realimentados utilizando misturas de NPT com diferentes relações de calorias de gordura/glicose e aporte de sódio e de água. Os animais realimentados com esquemas com alto conteúdo de glicose e maiores cargas de sódio exibiram um balanço ponderal mais positivo, devido, em grande parte, à expansão da AEC secundária a natriurese diminuída. Além disso, os coelhos que receberam esquemas com alto teor de glicose tiveram maior excreção urinária de metanefrina, indicando o aumento da atividade simpática em conseqüência do elevado aporte de glicose (Fig. 24.8).

No contexto clínico, o uso de uma fórmula de NPT com restrição de glicose e de sal mostrou-se superior em termos de resposta fisiológica e prevenção da expansão da AEC. Os pacientes aos quais se administram doses maiores de glicose e de sódio exibem uma relação linear entre o equilíbrio hídrico e o peso (Fig. 24.9) e apresentam equilíbrios hídrico e de sódio positivos, ganho ponderal e diminuição das concentrações séricas de albumina. Por outro lado, quando se efetua uma restrição de sódio e de glicose, observa-se a resposta oposta (Quadro 24.3). As complicações respiratórias são observadas predominantemente em pacientes com retenção hídrica e redução das concentrações de albumina sérica.

Outros autores constataram uma relação bem definida entre a diminuição do peso e o aumento das concentrações séricas de albumina com a realimentação de pacientes desnutridos e edematosos, com dietas de baixo teor de sódio e volume para facilitar um equilíbrio negativo da água e do sódio.

Esses conceitos podem aplicar-se também a pacientes com infecção que estejam recebendo NPT. Os dados experimentais

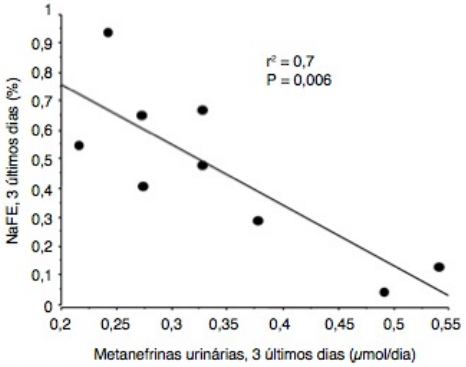


Fig. 24.8 Correlação entre a excreção urinária de metanefrina e a excreção fracionária de sódio em coelhos desnutridos submetidos a NPT à base de glicose. Essa resposta não pode ser observada em animais que receberam NPT à base de lipídios. Reproduzida de Domingo *et al.* (1994), com permissão de Elsevier. r^2 = coeficiente de determinação.

mostraram que o animal séptico com abscesso intra-abdominal também é suscetível a uma maior expansão da AEC através de nutrição parenteral de grande volume e alto conteúdo de glicose; além disso, foi constatado que, na sepse, a expansão da AEC é favorecida pela hipoalbuminemia já existente no início da alimentação intravenosa.

É interessante assinalar que os três estudos em seres humanos que investigaram o metabolismo da água e do sódio durante a NPT pré-operatória demonstraram que apenas 50–60% dos pacientes realimentados com grandes cargas de glicose apresentaram, de fato, uma resposta inapropriada, caracterizada por aumento do peso e diminuição da concentração sérica de albumina. Isso foi também observado em estudos de animais, e as razões permanecem incertas. Uma hipótese aventada pode implicar diferenças genéticas na capacidade de processamento das cargas de glicose e, especificamente, diferenças na capacidade da glicose de reter o sódio através de um aumento nos níveis plasmáticos de insulina e/ou catecolaminas.

Quadro 24.3 Resposta metabólica à NPT em pacientes com câncer gastrintestinal apresentando grave depleção, realimentados com duas fórmulas diferentes

	Grupo da glicose-Na (n = 19)	Grupo dos lipídios (n = 22)	Valor P
Albumina sérica (g/L)	31,7 ± 4,1	35,3 ± 3,8	0,008
Δ Albumina sérica (g/L)	−0,7 ± 2,8	2,3 ± 3,5	0,006
Δ Peso (kg)	0,8 ± 0,9	−1,5 ± 1,1	0,0001
Diurese diária (mL)	1.230 ± 310	959 ± 245	0,003
Equilíbrio hídrico (10 dias)	478 ± 1.134	−1.091 ± 1.256	0,001
Equilíbrio do Na (mEq/dia)	40 ± 3	−27 ± 18	0,0001
Uréia (mg/dL)	41 ± 12	61 ± 34	0,02

De Gil *et al.* (1997), com permissão de Elsevier.

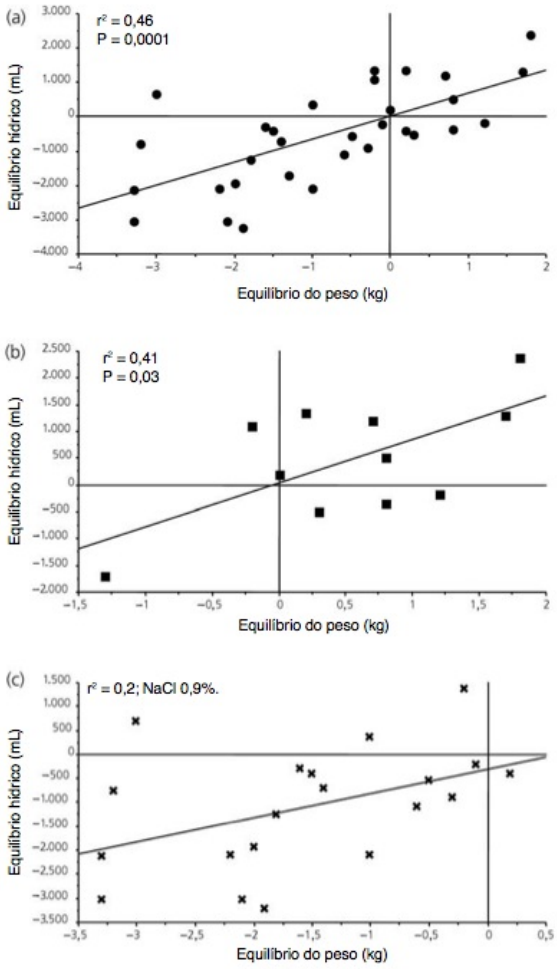


Fig. 24.9 Correlações entre o equilíbrio do peso e o equilíbrio hídrico em pacientes gravemente desnutridos submetidos a NPT pré-operatória durante 10 dias. (A) Estudo de toda a população; (B) correlação observada em pacientes que receberam NPT com alto conteúdo de glicose/Na em contraste com (C), a falta de correlação em pacientes que receberam fórmulas à base de lipídios com baixo conteúdo de Na. Reproduzida de Gil MJ *et al.* (1997), com permissão de Elsevier.

24.12 Implicações do metabolismo da água e do sódio na terapia nutricional para afecções clínicas específicas

Insuficiência cardíaca congestiva e cirrose

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a cirrose hepática avançada caracterizam-se, essencialmente, por retenção de sódio. Schrier (Schrier RW *et al.*, 2001) formulou uma hipótese unificadora para esses estados e, talvez, para outros estados edematosos, dando ênfase ao papel do enchimento arterial deficiente como fenômeno fisiopatológico inicial. Esse fenômeno consiste em redução do fluxo sangüíneo efetivo no sistema arterial, a despeito da expansão relativa ou absoluta da AEC. O enchimento arterial deficiente parece ser causado por contratilidade cardíaca e/ou dilatação arteriolar precárias. As conseqüências renais do enchimento arterial deficiente foram bem resumidas numa recente revisão da ICC. O enchimento arterial deficiente resulta em:

(1) retenção do fluxo sangüíneo renal produzida pela ação quase simultânea das α- e β-catecolaminas, hormônio antidiurético, endotelinas e angiotensina II;

(2) ativação do sistema de retroalimentação tubuloglomerular, aumentando a liberação intra-renal de angiotensina II;
(3) ativação dos canais de sódio apicais das células principais no túbulo coletor cortical pela aldosterona e pelo HAD; e
(4) resistência dos ductos coletores medulares internos à ação do peptídio natriurético atrial.

Na presença de edema ou de insuficiência cardíaca franca, o sódio deve ser eliminado ou acentuadamente reduzido das fórmulas de alimentação, seja enteral ou parenteral. Conforme assinalado anteriormente, pode-se verificar a ocorrência de expansão da AEC — e até mesmo de edema e insuficiência cardíaca — durante a realimentação agressiva de pacientes gravemente subnutridos aos quais se administram quantidades excessivas de glicose, sódio e água. Por conseguinte, quando possível, a realimentação deve ser feita cautelosamente utilizando a via enteral.

Icterícia obstrutiva

A colestase extra-hepática está associada a alterações profundas do apetite e da sede. Os animais submetidos à ligadura do ducto biliar apresentam imediatamente anorexia e desenvolvem balanço energético e um equilíbrio hídrico e do sódio negativos. As conseqüências dessas alterações comportamentais podem ser observadas em seres humanos com icterícia obstrutiva, que freqüentemente apresentam desnutrição e depleção de água.

Anorexia e desnutrição na icterícia obstrutiva

Dois terços dos pacientes com icterícia obstrutiva apresentam redução significativa da ingestão de alimentos quando investigados prospectivamente com uma dieta controlada. Embora a causa da anorexia nessa afecção não esteja bem estabelecida, foi observada uma boa correlação entre as concentrações plasmáticas elevadas de colecistocinina e redução da ingestão espontânea de alimentos. A colecistocinina foi implicada na fisiologia da saciedade e possui uma ação anorética central, bem como um efeito inibitório sobre a motilidade gástrica. A ausência de sais biliares na luz duodenal de pacientes com icterícia obstrutiva pode ser um importante estímulo para a secreção de colecistocinina nessa afecção.

Cerca de 50% dos pacientes com icterícia obstrutiva apresentam desnutrição (com prevalência de 33% em pacientes com obstrução benigna e 57% naqueles com doença maligna). A idade do paciente, a duração da icterícia, as provas de função hepática e os níveis de colecistocinina correlacionam-se todos com um comprometimento do estado nutricional. A drenagem biliar aumenta significativamente a ingestão espontânea de alimento (Fig. 24.10).

Além disso, os pacientes com icterícia obstrutiva avançada freqüentemente apresentam hipoalbuminemia de origem multifatorial, envolvendo, possivelmente, uma redução crônica da ingestão de alimentos, ativação das citocinas e insuficiência hepática. Foi constatado que a hipoalbuminemia aumenta o risco cirúrgico em pacientes com icterícia obstrutiva.

Perda da sede e depleção de água na icterícia obstrutiva

A hipodipsia é um achado muito precoce após ligadura do ducto colédoco no animal experimental. Os níveis aumentados de peptídio natriurético atrial e de óxido nítrico foram postulados como possíveis mediadores humorais da hipodipsia, visto que ambos possuem atividade antidipsogênica central. Essa redução da ingestão de água não está associada a diminuição previsível do débito urinário. Por outro lado, as perdas urinárias de água e de sódio parecem estar inapropriadamente elevadas em relação ao aporte de água e de sódio, levando a um equilíbrio hídrico negativo.

Embora não se disponha de dados sobre o comportamento de ingestão de água em seres humanos com obstrução do ducto biliar, vários estudos relataram depleção hídrica nessa situação, sugerindo que, por ocasião do diagnóstico, alguns dos pacientes apresentam depleção de água. Em um estudo, foram detectados níveis plasmáticos elevados de renina em até 25% dos pacientes com diagnóstico recente de icterícia obstrutiva. Foi constatada uma perda da AEC em pacientes com icterícia obstrutiva através de técnicas de diluição de marcador e análise de bioimpedância. A depleção da AEC envolve o volume plasmático nos casos avançados, o que pode ajudar a explicar a tendência dos pacientes com icterícia obstrutiva a desenvolver insuficiência renal quando expostos a infecção grave, sangramento ou agentes nefrotóxicos.

Acidente vascular cerebral e disfagia

A ingestão inadequada de água é uma característica essencial dos pacientes com AVC, que apresentam dificuldades de deglutição. Em um estudo recente, pacientes com diagnóstico recente de AVC agudo e disfagia apresentaram uma ingestão de água que correspondeu a apenas 60% das necessidades diárias. Os autores concluíram que a equipe hospitalar deve assegurar uma ingestão adequada de líquidos em pacientes com risco de desidratação, devendo incluir uma prescrição adequada e o fornecimento de líquidos suplementares. Os líquidos previamente engrossados melhoram a sua ingestão oral em pacientes com AVC agudo disfágico em enfermarias não-especializadas.

Nesse grupo de pacientes e, de um modo mais geral, no idoso com doença aguda, a desidratação em decorrência da ingestão insuficiente de água pode não ser percebida, devido ao limiar diminuído para a sede e ao comprometimento cognitivo. O processo do envelhecimento altera importantes sistemas de controles fisiológicos associados à sede. Evidências recentes sugerem que os homens e as mulheres de idade mais avançada:

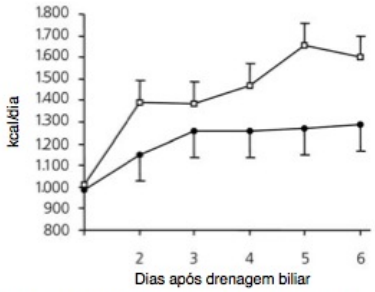


Fig. 24.10 Melhora da ingestão de alimentos (kcal/dia) após drenagem biliar interna. Teste ANOVA: Quadrados vazios, obstrução benigna; $P < 0,01$; Pontos pretos, tumores malignos: $P < 0,05$. Os dados estão expressos como média ± DP. Reproduzida de Padillo *et al.* (2001), com permissão de American College of Surgeons.

- apresentam maior osmolalidade basal e, portanto, um ponto de operação osmótico mais alto para a sensação de sede (com pouca ou nenhuma alteração na sensibilidade) e
- exibem menor sede e saciedade em resposta à menor ocupação (hipovolemia) e ocupação (hipervolemia) dos barorreceptores.

Por conseguinte, a hidratação torna-se um componente essencial do manejo clínico do idoso. Além disso, como alguns desses pacientes também podem ser candidatos à nutrição enteral, é preciso dispensar atenção especial ao suprimento adequado de líquidos, a fim de evitar a desidratação decorrente de hipodipsia e carga de substratos.

24.13 Perspectivas futuras

Nossos conhecimentos acerca do equilíbrio hidroeletrolítico foram se ampliando de modo ininterrupto no decorrer dos últimos 50 anos, embora continue sendo uma área que freqüentemente é pouco compreendida. Uma prescrição inapropriada pode causar aumento na taxa de morbidade e mortalidade no pós-operatório. Continua sendo um componente vital dos cuidados metabólicos de pacientes cirúrgicos e criticamente enfermos, com conseqüências importantes para a função gastrintestinal e, portanto, para a nutrição. É também importante na prescrição da nutrição enteral ou parenteral, devendo receber a mesma consideração cuidadosa que outras necessidades nutricionais e farmacológicas.

Referências e leituras sugeridas

Almond DJ, King RFGJ, Burkinshaw L, Laughland A, McMahon MJ. Influence of energy source upon body composition in patients receiving intravenous nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 471–477.

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235–240.

Domingo MI, Lladó L, Guirao X *et al.* Influence of calorie source on the physiological response to parenteral nutrition in malnourished rabbits. *Clin Nutr* 1994; 13: 9–16.

Fleck A, Raines G, Hawker F *et al.* Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781–784.

Franch-Arcas G, Sitges-Serra A. Fluid and sodium problems in perioperative feeding: what further studies need to be done? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 9–14.

Gamble JL. Physiological information gained from studies on life raft ration. *Harvey Lectures* 1946; 42: 247–273.

Gil MJ, Franch G, Guirao X *et al.* Response of severely malnourished patients to preoperative parenteral nutrition: a randomized clinical trial of water and sodium restriction. *Nutrition* 1997; 13: 26–31.

Hill GL. Body composition research: Implications for the practice of clinical nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 197–218.

Klahr S, Davis TA. Changes in renal function with chronic protein-calorie malnutrition. In: *Nutrition and the Kidney* (WE Mitch, S Klahr, eds), pp. 59–79. Boston: Little, Brown and Co., 1988.

Lobo DN, Bjarnason K, Field J, Rowlands BJ, Allison SP. Changes in weight, fluid balance and serum albumin in patients referred for nutritional support. *Clin Nutr* 1999; 18: 197–201.

Mac Fie J, Smith RC, Hill GH. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981; 80: 103–107.

Moore FD. Energy and the maintenance of the body cell mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 228–260.

Moore FD. The effects of haemorrhage on body composition. *N Engl J Med*, 1965; 273: 567–577.

Padillo FJ, Andicoberry B, Naranjo A, Miño G, Pera C, Sitges-Serra A. Anorexia and the effect of internal biliary drainage on food intake in patients with obstructive jaundice. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 584–590

Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA. Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* 2001; 21: 157–172.

Siegel JH, Cerra FB, Coleman B *et al.* Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 1979; 86: 163–193.

Sitges-Serra A. Renal failure in obstructive jaundice. In: Liver and Kidney (V de Arroyo, P Ginés, P Schrier, J Rodés, eds), pp. 79–98. Oxford: Blackwell, 1999.

Sitges-Serra A (Chairman). ESPEN Symposium: hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001: 20: 265–284.

25

Casos Ilustrativos

Simon P Allison

Mensagens importantes

- A primeira medida necessária para alertar a equipe sobre a possibilidade de risco nutricional em um dado paciente é a realização de um procedimento de triagem rápido e simples, vinculado a um plano de ação.
- Se a triagem demonstrar a existência de risco, então, estaria indicada uma avaliação nutricional mais detalhada, realizada por especialistas, que considere dados antropométricos, bioquímicos e hematológicos, além do quadro clínico e do aporte nutricional.
- Os resultados da avaliação nutricional determinarão o nível de suporte nutricional necessário e a orientação dietética, permitindo a elaboração de um plano de conduta clínica.

25.1 Introdução

O objetivo deste capítulo é dar ao leitor a oportunidade de ampliar os conhecimentos adquiridos nos capítulos anteriores, aplicando-os a situações clínicas reais, com toda a sua instigante variedade e interesse. Como em outros ramos da medicina, o diagnóstico acurado dos problemas nutricionais, formulado a partir da anamnese, do exame físico e dos exames complementares, é essencial para um tratamento adequado e bem-sucedido. Entre a multidão de pacientes que freqüentam os ambulatórios, serviços de emergência ou que padecem das conseqüências de doenças e dos respectivos tratamentos, uma parcela significativa apresenta problemas ligados a excesso, deficiência ou desequilíbrio nutricionais. Estes problemas comprometem a saúde a longo prazo ou o desfecho da doença em curso. Procedimentos rápidos e simples de triagem nutricional vinculados a planos de ação são a primeira medida necessária para alertar a equipe da possibilidade de risco nutricional em qualquer paciente. Você poderia ser, com toda a razão, criticado por não solicitar uma glicemia ou glicose urinária e, com isso, deixar de realizar o diagnóstico de diabetes melito. Este mesmo princípio aplica-se à desnutrição.

Um paciente cuja triagem demonstre risco nutricional pode, a partir dessa triagem, ser encaminhado para uma avaliação mais detalhada, realizada por um especialista, que gere decisões clínicas e um plano de tratamento. Esse processo será aplicado a todos os pacientes descritos neste capítulo e inicia-se com a aplicação de uma ferramenta de triagem (formulário) que utilizamos em pacientes internados (Boxe 25.1), cujo objetivo é identificar pessoas com risco efetivo ou potencial de déficit ou excesso protéico-energético. O formulário contempla as seguintes questões:

- Onde se encontra o paciente no momento? Índice de massa corporal (IMC) ou alguma medida substituta, como circunferência da região média do braço.
- De onde veio o paciente? Percentual de alteração de peso nos últimos 3 a 6 meses.
- Para onde está indo o paciente? Isto depende tanto da gravidade da doença quanto das alterações de apetite e do aporte alimentar evidenciadas pelo paciente.

Além disso, a partir da anamnese, é possível suspeitar da existência de deficiências de micronutrientes, (p. ex., alcoolismo ou dieta restritiva) e de outros fatores que precisam ser considerados nos extremos da vida (p. ex., velocidade de crescimento e desenvolvimento em crianças e má dentição, problemas de deglutição ou incapacidade nos idosos). Por esses motivos, o Caso 1 inclui gráficos de crescimento ilustrativos e no Caso 3 utiliza-se um questionário de rastreamento nutricional para idosos.

O aprofundamento da avaliação inclui tanto a investigação das exigências nutricionais quanto das conseqüências da subnutrição (p. ex., fraqueza muscular) e da nutrição exagerada (p. ex., complicações da obesidade). Portanto, uma avaliação de formato semelhante será aplicada a todos os casos, contemplando os seguintes tópicos:

© 2005 Simon P. Allison. Para maiores informações sobre este tópico, visite www.nutritiontexts.com

Boxe 25.1 Ferramenta de triagem nutricional para adultos. Reproduzido de Schofield (1985) com permissão do Nature Publishing Group

O SEU paciente corre risco nutricional?

Q1	a	**Altura**	Q2	a	**Peso**
		☐,☐☐ metros			☐☐,☐ kg
Q1	b	☐ Estimado ou	Q2	b	☐ Estimado ou
		☐ Medido			☐ Medido

Q3 **Índice de Massa Corporal** (IMC) = kg/m² ☐☐ (consultar calculador rápido)

	Pontuação
Superior a 20	☐ 0
18 a 20	☐ 2
Menos de 18	☐ 3

Q4 **Aporte alimentar** – diminuiu no último mês antes da internação ou desde a última revisão (ou o paciente tem IMC normal)?

	Pontuação
Não	☐ 0
Sim	☐ 1
Desconhecido	☐ 2

Q5 O paciente **teve perda de peso não intencional** nos últimos 3 meses ou desde a última revisão?

		Pontuação
	Não	☐ 0
Até 3 kg	**Um pouco**	☐ 1
Mais de 3 kg	**Muito**	☐ 2

Q6 **Fator de estresse/gravidade da doença**

		Pontuação
Nenhum	**Nenhum**	☐ 0
Moderado	**Moderado**	☐ 1
(Cirurgia de pequeno porte ou não complicada, infecção trivial, doença crônica, úlceras de decúbito, AVC, doença inflamatória intestinal, outra doença gastrintestinal, cirrose, insuficiência renal, DPOC, diabetes)		
Grave	**Grave**	☐ 2
(Lesões múltiplas, fraturas múltiplas, queimaduras, traumatismo craniano, úlceras de decúbito profundas e múltiplas, sepse grave, doença maligna, disfagia grave, pancreatite, complicações pós-operatórias)		

Q7 **PONTUAÇÃO TOTAL** ☐

Rever paciente em três dias

Q8 Ação

Com pontuação 0 a 2	Repetir rastreamento em até 7 dias	☐
Com pontuação 3 a 4	Manter gráficos de registro alimentar e iniciar suplementos no	☐
	caso de aporte alimentar deficiente	☐
Com pontuação ≥ 5	Encaminhar para orientação de especialista	☐

- Triagem do risco nutricional
- Avaliação nutricional detalhada quando a triagem demonstra a existência de risco
- Lista de problemas a serem abordados
- Decisões clínicas
- Exigências nutricionais
- Tratamento
- Monitoramento do progresso
- Desfecho e prognóstico
- Pontos de aprendizado.

Os casos foram agrupados segundo categorias de problema.

25.2 Crianças

Caso 1

Um menino saudável de oito anos, que se encontra no 50º centil de peso e altura, chegou à clínica queixando-se de mal-estar, diarréia e dor abdominal após comer. Os resultados dos exames radiológicos e laboratoriais fundamentam um diagnóstico de doença de Crohn, exigindo instituição de tratamento com esteróides e, posteriormente, mesalazina e azatioprina. Ao longo dos anos, ocorreram várias exacerbações e remissões. Entre os 8 e os 17 anos de idade, a velocidade de crescimento do menino caiu para menos de 2 cm ao ano. Aos 17 anos, o rapaz situava-se abaixo do 3º centil para peso e altura, não evidenciava desenvolvimento sexual e apresentava uma idade óssea de apenas 12 anos. Os marcadores inflamatórios, inclusive a proteína C reativa, encontravam-se elevados e a albumina sérica atingiu um valor de 29 g/L.

Triagem de risco nutricional

As ferramentas de triagem nutricional usadas em adultos não são muito úteis para as crianças em fase de crescimento. As mudanças na velocidade de crescimento, no desenvolvimento e na idade óssea são muito mais úteis na avaliação das crianças. Aos 17 anos, mesmo tendo um IMC de 16,5 kg/m², uma discreta perda de peso (de 2%) nos últimos três meses, redução do apetite e do aporte alimentar e doença moderadamente grave, a pontuação do rapaz foi de 6 (ver Boxe 25.1). Considerando-se, além disso, os dados de retardo do crescimento, ele estaria situado na categoria de alto risco nutricional.

Avaliação e decisões clínicas

A anamnese, o exame físico, os exames laboratoriais e os dados nutricionais aos 17 anos conduziram a um diagnóstico claro de desnutrição relacionado com a doença, cuja principal manifestação era retardo do crescimento e do desenvolvimento. Os médicos concentraram-se, previamente, no tratamento do processo patológico de base e atribuíram o déficit de crescimento basicamente à doença e ao tratamento com esteróides e imunossupressores. O médico que viu o rapaz pela primeira vez aos 17 anos percebeu que os efeitos da doença sobre o aporte alimentar e a taxa catabólica eram a principal causa da insuficiência de crescimento e que isso poderia ser corrigido com suporte nutricional.

Problemas a serem abordados

- Doença de Crohn em atividade, provocando baixo aporte alimentar e aumento da taxa catabólica

- Efeitos antianabólicos dos esteróides imunossupressores
- Desnutrição provocando retardo do crescimento e do desenvolvimento.

Exigências nutricionais

As exigências nutricionais devem ser calculadas com base em uma idade biológica de 12 anos, na correção do déficit nutricional e na necessidade de crescimento e desenvolvimento compensatórios. As necessidades estimadas para o rapaz foram de 11,0 MJ (2.630 kcal) e de 65 g de proteína diários. Era provável, também, que ele precisasse de suplementos de vitaminas e minerais, inclusive vitamina D e cálcio. As dietas elementares (ou seja, glicose e aminoácidos) são, comprovadamente, benéficas na doença de Crohn, mas estudos posteriores sugeriram que as dietas poliméricas (oligossacarídeos, gordura e proteína integral) são tão efetivas quanto as primeiras.

Tratamento

Tendo em vista a anorexia do rapaz, o tratamento foi iniciado com fórmula polimérica administrada por tubo nasogástrico (NG) de 4,2 MJ (1.000 kcal) e 70 g de proteína/L, com início lento, em 25 mL/h e aumentos graduais no decorrer de uma semana até atingir 100 mL/h durante 16 horas por dia. Era ainda permitido o aporte oral normal, quando desejado. Uma vez obtida uma melhora inicial após quatro semanas, a nutrição por tubo nasogástrico foi suspensa e o aporte oral foi mantido com alimentos de alta energia e densidade protéica, complementados por suplementos orais comerciais. O tratamento da doença de Crohn foi mantido como planejado anteriormente.

Monitoramento e desfecho

Altura, peso, velocidade de crescimento e desenvolvimento sexual foram utilizados como os principais critérios de resposta ao tratamento (Fig. 25.1a-c). A velocidade de crescimento retornou rapidamente ao normal e o rapaz recuperou parte do desenvolvimento perdido, atingindo o 5º centil para altura. Isso ilustra o fenômeno descrito por Widdowson de que, nos atrasos de crescimento decorrentes de desnutrição, a reinstituição da nutrição pode restaurar a velocidade de crescimento mas o paciente jamais atinge uma altura final compatível com seu potencial genético – lembre-se de que, aos 8 anos, o rapaz encontrava-se no 50º centil. Nos dois anos seguintes, o rapaz entrou na puberdade, a idade óssea avançou e as epífises se fecharam, com conclusão do crescimento em torno dos 20 anos de idade.

Pontos de aprendizado

- Retardo de crescimento e desenvolvimento é a principal manifestação de desnutrição em crianças.
- Nem sempre a doença e seu tratamento são os únicos responsáveis por algumas das manifestações clínicas da doença, que podem ser decorrentes de desnutrição secundária.

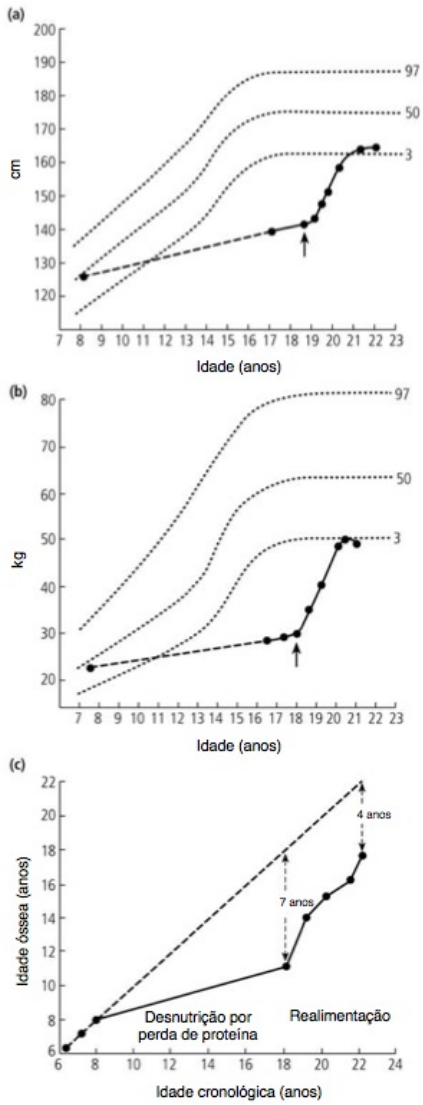


Fig. 25.1 Gráficos de crescimento ilustrativos do Caso 1 mostrando (a) altura, (b) peso e (c) idade óssea em comparação com a idade.

- A albumina sérica está baixa por causa de inflamação e enteropatia perdedora de proteínas, e não por causa de desnutrição (ver adiante).

- O suporte nutricional, quando indicado, pode ser extremamente efetivo e é um componente importante do tratamento.
- O diagnóstico e o tratamento precoces da desnutrição são essenciais para evitar comprometimento desnecessário do potencial de crescimento.

25.3 Anorexia de origem psicológica e síndrome de realimentação

Caso 2

Uma mulher jovem, de 22 anos, começou a perder peso no meio da adolescência quando foi diagnosticada anorexia nervosa. Foi acompanhada adequadamente por um psiquiatra com experiência específica em transtornos alimentares. Sua menstruação cessou aos 16 anos e seu IMC caiu para menos de 17 kg/m^2. O IMC manteve-se na faixa de 15 a 17 kg/m^2 até seis meses antes da internação, quando o quadro se agravou. A moça ficou muito debilitada e a família e os cuidadores passaram a temer por sua vida.

Triagem

Ao ser internada, a altura era de 1,66 m e o peso de 29 kg, resultando em um IMC de 11,0 kg/m^2. A pontuação na triagem nutricional foi estimada em 7 e a moça foi encaminhada para uma avaliação mais detalhada e suporte nutricional.

Avaliação nutricional

Desnutrição potencialmente letal. Indicação de suporte nutricional artificial para salvar a vida dessa jovem mulher.

Problemas a serem abordados

- Anorexia nervosa grave
- Desnutrição potencialmente fatal.

Decisão clínica

A moça concordou em receber nutrição por tubo nasogástrico. Uma vez que legalmente no Reino Unido a anorexia nervosa é abrangida pelo Mental Health Act, a internação e a alimentação sob sedação do paciente, mesmo que sem seu consentimento, é uma conduta não apenas ética e legal, mas obrigatória caso se considere que há risco de vida. Essa suposição é bem fundamentada neste caso, uma vez que poucas mulheres com IMC abaixo de 10 kg/m^2 sobrevivem.

Exigências nutricionais

O gasto energético em repouso (GER) estimado (calculado pela equação preditiva de Schofield, ver Quadro 25.1) era de 3,8 MJ (912 kcal), embora, em condições de desnutrição tão graves quanto as dessas pacientes, possa efetivamente situar-se até 10 a 15% abaixo disso. Supondo 1,5 × GER para obter ganho de peso, o aporte desejado seria de aproximadamente 6,3 MJ (1.500 kcal) de 1,5 g de proteína/kg ou 45 g de proteína.

Tratamento

Foram prescritos um preparado multivitamínico e folato por via oral. Foi iniciada nutrição enteral polimérica padrão de 4,2 kg/mL a uma velocidade de 30 mL/h, aumentada para 60 mL/h no decorrer dos três seguintes. O aporte oral diurno foi estimulado.

Monitoramento e progresso

Depois de três dias de nutrição enteral com a fórmula polimérica padrão de 4,2 kJ/mL iniciada em 50 mL/h e lentamente aumentado até 80 mL/h, a moça ganhou 2 kg de peso, e foi detectado edema. Concomitantemente, os níveis de potássio e de fosfato caíram (ver Quadro 25.2), o que exigiu a suplementação intravenosa com fosfato de potássio.

No terceiro dia, foram iniciados suplementos intravenosos com fosfato de potássio. Observe que os baixos níveis séricos de creatinina refletiam uma massa muscular baixa.

Desfecho

Depois de uma semana, a moça ficou mais ativa e animada e, com três semanas, foi transferida para a unidade psiquiátrica para continuar o tratamento, após ter ganho 2 kg de peso em tecido sem edema. Uma das preocupações nutricionais a longo prazo era o surgimento de osteoporose associada aos níveis baixos de estrogênio, desnutrição e baixo aporte de cálcio e vitamina D.

Quadro 25.1 Equações de Schofield para taxa metabólica basal (TMB)

	TMB (homens)		TMB (mulheres)	
Idade (anos)	kcal/dia	MJ/dia	kcal/dia	MJ/dia
10-17	17,7 P + 657	0,074 P + 2,754	13,4 P + 692	0,056 P + 2,898
18-29	15,1 P + 692	0,063 P + 2,896	14,8 P + 487	0,062 P + 2,036
30-59	11,5 P + 873	0,048 P + 3,653	8,3 P + 846	0,034 P + 3,538
60-74	11,9 P + 700	0,0499 P + 2,930	9,2 P + 687	0,0386 P + 2,875
75+	8,4 P + 821	0,035 P + 3,434	9,8 P + 624	0,041 P + 2,610

P = peso em kg.
Reproduzido com permissão de Schofield (1985).

Quadro 25.2 Alterações bioquímicas na nutrição enteral (Caso 2)

	Dia 2	Dia 3	Dia 5	Valores normais
Na (mmol/L)	131	132	135-145	
K (mmol/L)	3,6	3,1	4,0	3,5-5,3
Uréia (mmol/L)	4,0	2,2	2,0-6,5	
Creatinina (μmol/L)	37	40	50-100	
Glicose (mmol/L)	5,5	6,0	3-5	
PO_4 (mmol/L)	0,31	0,2	0,6	0,7-1,4
Mg (mmol/L)	0,71	0,62	0,7-1,0	
Albumina (g/L)	39	37	39	35-45

Pontos de aprendizado

- A síndrome de realimentação compreende (a) ganho de sal e água secundário à intolerância associada a desnutrição grave (edema da inanição), (b) queda nos níveis séricos de potássio, fosfato e, às vezes, magnésio, secundário ao anabolismo de proteínas e glicogênio, que provoca captação celular (ver também Cap. 24).
- A realimentação de pacientes com desnutrição grave deve, por esse motivo, ser iniciada lentamente. A realimentação oral ou enteral excessivamente rápida também pode provocar diarréia.
- O monitoramento bioquímico cuidadoso durante o período de realimentação é importante.
- Um IMC inferior a 10 kg/m^2 em mulheres ou 11 kg/m^2 em homens costuma ser fatal.
- Os pacientes com anorexia podem, do ponto de vista médico-legal, ser alimentados à revelia em alguns países e isto deve ser realizado quando houver risco de vida.
- O suporte nutricional melhora a condição física do paciente, mas não melhora a doença psiquiátrica de base.
- A albumina sérica costuma estar normal em pacientes anoréticos, a menos que haja inflamação intercorrente ou diluição pela retenção de líquido.
- Em geral, ocorre amenorréia quando o IMC cai abaixo de 17 kg/m^2. A menstruação costuma retornar quando o IMC ultrapassa esse nível. Na desnutrição, ocorre redução da liberação hipotalâmica do fator liberador de hormônio luteinizante (LHRH) e os níveis de gonadotropinas e hormônios sexuais ficam reduzidos em homens e mulheres.
- Os níveis baixos de estrogênio observados na desnutrição e um aporte baixo de cálcio e vitamina D podem predispor ao desenvolvimento precoce de osteoporose.

25.4 Desnutrição no idoso

Caso 3

Uma mulher de 73 anos e sua irmã gêmea desenvolveram tireotoxicose e perderam peso em função do aumento da taxa metabólica associado ao quadro. A tireotoxicose foi curada e as gêmeas recuperaram o peso normal. Entretanto, a paciente apresentou, então, depressão grave e anorexia, que provocaram uma perda de peso persistente. Ao ser internada no hospital, ela encontrava-se caquética, debilitada e deprimida, com equimoses e edema dos membros inferiores. Estava muito deprimida, mas um Mini-Exame Mental não evidenciou demência. A temperatura corporal era de 35°C. Os dados nutricionais são mostrados no Quadro 25.3.

Triagem

O Boxe 25.2 mostra uma Miniavaliação Nutricional de Toulouse (Toulouse Mini-Nutritional Assessment – MNA) validada para o rastreamento nutricional em idosos e a pontuação obtida por esta paciente específica. Ao contrário do formulário de triagem nutricional mostrado no Boxe 25.1, é uma pontuação baixa e não uma alta que indica desnutrição, que, neste caso, era grave.

Avaliação nutricional

A ferramenta de rastreamento foi suficiente neste caso para diagnosticar a desnutrição. Uma avaliação mais detalhada mostrou uma profunda perda funcional. Não só é a depressão uma causa de anorexia e perda de peso, como também uma perda de peso superior a 15 a 20% pode, por si mesma, provocar depressão, criando um círculo vicioso que exige o uso tanto de medicamentos antidepressivos quanto de suporte nutricional. Este último estava particularmente indicado nesse caso, porque poucas mulheres sobrevivem com um IMC abaixo de 10 kg/m^2 e poucos homens com um IMC abaixo de 11 kg/m^2. A temperatura corporal baixa e as contagens reduzidas de linfócitos eram típicas de falência da termorregulação e da imunidade associada a perdas de peso importantes. A paciente apresentava o chamado "edema da inanição" porque, quando a perda de peso é significativa, o volume de líquido extracelular aumenta percentual-

Quadro 25.3 Dados nutricionais – Caso 3

Altura	1,55 m
Peso	
Atualmente	36 kg
Compensação para 3 kg de edema	33 kg
Há 2 anos (declaração do paciente)	51 kg
% do peso corporal	35%
IMC	
Atualmente	13,8
Há 2 anos	21,3
Albumina sérica	41 g/L
Hemoglobina	12,8 g/dL
Contagem de linfócitos	0,51 (normal 1,5-4,0) × 10^9/L
Creatinina	40 (normal 50-100) μmol/L
Uréia	1,5 mmol/L

Boxe 25.2 Miniavaliação Nutricional (MNA)® para idosos
Nestlé Clinical Nutrition (Caso 3)

A **O aporte alimentar diminuiu nos últimos 3 meses em função de perda do apetite, problemas digestivos ou dificuldade de mastigação ou deglutição?**
0 = perda intensa de apetite 1 = perda moderada de apetite
2 = sem perda de apetite 0

B **Perda de peso nos últimos meses?**
0 = perda superior a 3 kg
1 = não sabe
2 = perda entre 1 e 3 kg
3 = sem perda de peso 0

C **Mobilidade?**
0 = restrito ao leito ou cadeira
1 = consegue sair do leito/cadeira, mas não sai de casa
2 = sai 1

D **Sofreu estresse físico ou doença aguda nos últimos 3 meses?**
0 = sim
2 = não 0

E **Problemas neuropsicológicos?**
0 = demência ou depressão grave
1 = demência leve
2 = sem problemas psicológicos 0

F **Índice de Massa Corporal (IMC) [peso em kg]/[altura em m]²**
0 = IMC menor que 19
1 = IMC de 19 até menos de 21
2 = IMC de 21 até menos de 23
3 = IMC de 23 ou mais 0

Pontuação do rastreamento (máximo subtotal de 14 pontos)
12 pontos ou mais — Normal – sem risco → sem necessidade de avaliação detalhada
11 pontos ou menos — Possível desnutrição → continuar avaliação 1

mente em relação ao peso corporal e ocorre retenção excessiva de sal e água.

Apesar da desnutrição grave, a concentração de albumina sérica era normal, mesmo inexistindo qualquer quadro inflamatório. A uréia sangüínea baixa refletia a reduzida renovação protéica e a creatinina baixa espelhava a redução da massa muscular. O aporte alimentar era tão precário em qualidade e quantidade que é preciso pressupor a existência de deficiências de múltiplos micronutrientes. Isso poderia explicar, em parte, as equimoses nas pernas. A dosagem de concentrações de vitaminas e oligoelementos no sangue pode ser realizada em laboratórios especializados, mas não é uma rotina.

Problemas

- Tireotoxicose e perda ponderal prévios.
- Depressão grave provocando anorexia.
- Profunda desnutrição protéico-energética exacerbando a depressão e provocando alterações funcionais importantes, inclusive falhas na resposta termogênica ao frio ou da resposta febril à infecção.
- Prováveis deficiências de múltiplos micronutrientes.

Decisão clínica

As considerações éticas devem sempre embasar as decisões clínicas, principalmente nas fases extremas da vida. Deixar de comer e beber é uma característica da pessoa moribunda por qualquer causa e a enfermidade terminal com demência não é uma exceção. Nessas circunstâncias, o suporte nutricional artificial está contra-indicado, porque expõe o paciente a todos os riscos do procedimento e não oferece a ele os benefícios do tratamento (os princípios éticos da beneficência e não-maleficência – ver Cap. 9). Entretanto, esta paciente apresenta duas condições importantes reversíveis e passíveis de tratamento – depressão e desnutrição. Portanto, além da medicação antidepressiva, é necessário que ela receba nutrição por tubo NG, visto que a anorexia impede o consumo oral suficiente. Assim, foi obtida permissão da paciente (é preciso observar o princípio ético da autonomia, exceto na anorexia nervosa) para introduzir um tubo nasogástrico de calibre fino, cuja posição foi verificada por exame radiológico.

Exigências nutricionais

Para os 33 kg de peso da paciente, foi estimado que a taxa metabólica em repouso fosse de 4,1 MJ (990 kcal) (pela equação preditiva de Schofield, ver Quadro 25.1), contudo, por causa da inanição avançada, essa taxa foi reduzida em cerca de 10%. O objetivo do tratamento é, primeiro, evitar a síndrome de realimentação provocada por administração excessivamente rápida, em segundo lugar promover a melhora funcional a curto prazo e, em terceiro lugar, restaurar, a longo prazo, a normalidade do peso corporal (ou seja, no decorrer de três a seis meses). Assim, foi instituída alimentação contínua por bomba utilizando uma fórmula enteral polimérica de 4,2 kJ/mL, a uma velocidade inicial de 25 mL/h, aumentada para 40 mL/h no decorrer de três dias (ou seja, o suficiente para fornecer 1,1 × GER). Após ser confirmada a tolerância da paciente a esse esquema, o volume da fórmula foi aumentado nos dias seguintes, até atingir 1,5 × GER. Na segunda semana, a alimentação por tubo NG passou a ser administrada a uma velocidade de 100 mL/h somente durante a noite, permitindo que a paciente mantivesse um aporte oral e atividade durante o dia. A alimentação enteral contínua pode desinibir o apetite, de forma que o aumento do aporte oral voluntário pode ser usado para monitorar a resposta ao tratamento e à medicação antidepressiva.

Tratamento

Ao final da primeira semana, a paciente tinha um aporte estabelecido em 5 MJ (1.200 kcal) diários e 1,5 g/kg diários de proteína.

Um preparado multivitamínico padrão com adição de folato (5 mg/dia) foi suficiente para corrigir as deficiências e atender às necessidades da paciente. Foram administrados também tiamina, potássio e fosfato adicionais. Para a depressão, foram prescritos 70 mg diários de lofepramina, que é mais bem tolerada pelos idosos do que os tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

Monitoramento e desfecho

Após duas semanas de antidepressivos e alimentação nasogástrica noturna, o aporte oral voluntário tinha aumentado bastante para atender às demandas nutricionais e verificou-se melhora tanto do funcionamento físico quanto mental da paciente. O edema regrediu, com perda de 3 kg de peso, mas o peso foi parcialmente recuperado por um ganho de 1 kg de tecido real. Transcorridos os primeiros quatro dias, a temperatura basal da paciente elevou-se de 35 para 36,5ºC. Ela foi, então, transferida para uma unidade de convalescença e, finalmente, recebeu alta com ganho gradual e progressivo de peso de 0,5 kg por semana. A paciente foi cuidadosamente observada à procura de complicações como refluxo, aspiração do alimento, distensão abdominal, diarréia ou deslocamento do tubo mas, após uma discreta diarréia inicial de 2 a 3 evacuações diárias, que respondeu à loperamida, não houve novas complicações.

Pontos de aprendizagem

- A síndrome de anorexia de origem psicológica não está restrita às mulheres jovens. Seu tratamento pode ser difícil em qualquer idade, mas, nos idosos, às vezes responde aos fármacos antidepressivos, correção de fatores precipitantes, como isolamento social, e suporte nutricional.
- A realimentação deve ser introduzida gradualmente pelas vias oral e enteral, com realização de observações cuidadosas para detectar complicações como síndrome de realimentação, diarréia ou aspiração.
- A nutrição enteral durante a noite ajuda a desinibir o apetite, além de permitir a manutenção do aporte oral e a atividade durante o dia.

25.5 Doença intestinal

Caso 4

Uma paciente de 63 anos com doença de Crohn ativa há cinco anos foi internada por causa da queda de peso de 54 kg para 44 kg em um período de seis meses. Ela apresentava fístulas enterovaginal e enterovesical e edema, sugerindo um peso tecidual verdadeiro < 42 kg.

Rastreamento

O rastreamento nutricional mostrou IMC de 14 kg/m^2, perda ponderal de 20%, redução do aporte oral e doença ativa, com uma pontuação de 10 (alto risco).

Avaliação

A avaliação nutricional revelou depressão, apatia e fraqueza, além de edema e albumina sérica de 15 g/L, refletindo inflamação e perdas serosas pelas fístulas infectadas.

Problemas

- Insuficiência gastrintestinal
- Desnutrição protéico-energética (DPE) flagrante
- Prováveis deficiências de micronutrientes e minerais
- Perdas pela fístula e de líquidos
- Inflamação ativa por doença de Crohn e infecção.

Decisão clínica

Como havia fístulas intestinais, esta mulher claramente precisava de nutrição parenteral. Foi introduzido um cateter tunelizado na veia subclávia. Os objetivos iniciais do tratamento nutricional devem ser:

- Introdução gradual da alimentação para evitar transtornos metabólicos.
- Correção das deficiências de líquido, eletrólitos, minerais e micronutrientes.
- Redução do conteúdo intestinal e, conseqüentemente, das perdas pelas fístulas, permitindo, se possível, a cicatrização espontânea da fístula.
- Melhora funcional a curto prazo.
- Melhora do estado geral, para permitir que as condutas clínica e cirúrgica aplicadas à doença de base tenham êxito.
- A longo prazo, recuperação do tecido corporal perdido.

Exigências nutricionais

O GER estimado era de aproximadamente 4,5 MJ (1.080 kcal)/dia e 1,5 vez esse número seriam necessários para obter ganho de peso. As necessidades de proteína eram de 1,5 g/kg ou 60 g diários (9–10 g de nitrogênio [N]).

Tratamento

Infelizmente, a paciente foi tratada com "excesso de entusiasmo" e recebeu uma infusão parenteral de 12 MJ (2.870 kcal) (inclusive 400 g de glicose) e 18 g de N diários. A doença de Crohn foi tratada com uma combinação de tratamento cirúrgico e clínico.

Monitoramento

Após 24 horas, a paciente apresentou intensa dispnéia. Foi levantada a suspeita de embolia pulmonar, até que a infusão foi reduzida à metade e a respiração retornou ao normal. A realimentação induzira um aumento do consumo de oxigênio e de produção de CO_2, que regrediram com a diminuição da velocidade de infusão.

Desfecho

Foram necessários dois meses de nutrição parenteral até o fechamento espontâneo da fístula e o retorno de uma função intestinal

suficiente para permitir um aporte oral normal. Por ocasião da alta, a paciente estava bem e recuperara 3 kg de peso. Seis meses depois pesava 52 kg.

Pontos de aprendizado

- A nutrição parenteral é o tratamento indicado para a insuficiência gastrintestinal, da mesma forma que a diálise é o tratamento da insuficiência renal e a ventilação é usada na insuficiência respiratória. Ou seja, a nutrição parenteral dá suporte ao funcionamento dos órgãos até que a causa básica do problema seja resolvida.
- Sem suporte nutricional, a expectativa de vida dessa paciente seria inferior a seis semanas. Sobreviver com um IMC inferior a 10 kg/m^2 ou a uma perda ponderal superior a 35% é pouco provável, especialmente na vigência de doença ativa. Portanto, a nutrição parenteral salvou a vida da paciente.
- O carboidrato e a proteína/aminoácido provocaram uma termogênese induzida pela dieta e aumentaram as demandas de troca gasosa. Dificilmente deve-se infundir glicose a uma velocidade que exceda 0,3 g/kg/hora porque, acima dessa velocidade, a glicose simplesmente aumenta a produção de CO_2 e o consumo de O_2, sem efeito útil, e pode ser perigosa em indivíduos com insuficiência respiratória ou com fraqueza da musculatura respiratória secundária a doença ou desnutrição. A velocidade inicial de infusão de glicose foi de 0,42 g/kg/hora, isso sem mencionar os 0,4 g de N/kg/dia – mais do que o dobro das necessidades da paciente.

Caso 5 – Insuficiência gastrintestinal crônica

Um homem de 57 anos com uma história de dez anos de doença intestinal recebeu um diagnóstico inicial de doença de Crohn, que foi modificado para doença celíaca com colite microscópica e gastrite quatro anos antes da internação. No passado, o paciente fora internado com estenoses obstrutivas extensas do duodeno e jejuno e submetido à ressecção parcial de jejuno e gastrojejunostomia. O paciente seguia uma dieta sem glúten e apresentava osteoporose secundária a combinação de tratamento prévio com esteróides e desnutrição (na caquexia, os níveis de hormônios sexuais caem). O aporte e a absorção de cálcio e vitamina D também eram deficitários.

Durante quatro anos, o paciente seguiu uma dieta elementar, mas as estenoses intestinais, a colonização bacteriana do intestino delgado e a enteropatia perdedora de proteínas continuaram a causar problemas.

Foi inicialmente visto no ambulatório de nutrição, onde foram realizadas determinações seqüenciais de peso, função, testes de humor e força muscular, além da bioquímica sérica.

Rastreamento

Altura de 1,70 m, peso de 56 kg e IMC de 19,1 kg/m^2. A alteração percentual de peso em três meses foi de +3 kg, embora no último ano tivesse sido de –9,7 kg (pontuação 0). O aporte oral com suplementos elementares parecia adequado (pontuação 0). A doença encontrava-se controlada (pontuação 0).

Avaliação

Apesar do quadro geral sugestivo de necessidade de nutrição parenteral a longo prazo, o recente ganho de peso e a pontuação de 3, associado a alguma ansiedade quanto à sua capacidade de lidar com as demandas da nutrição parenteral fundamentaram a decisão de utilizar apenas aporte oral e acompanhá-lo na clínica, determinando peso, força muscular, bioquímica e hematologia. Os resultados das medidas antropométricas e determinações bioquímicas e hematológicas são mostrados no Quadro 25.4.

Medicação

- 5 mg de prednisolona
- 9 mg de budesonida de liberação prolongada
- 30 mg de lansoprazol
- 200 mg de sulfato ferroso
- Um comprimido de cálcio diário.

Como pode ser observado no Quadro 25.4, o quadro clínico deteriorou, com diminuição de peso, força muscular, albumina sérica e hemoglobina. A concentração de selênio atingiu 0,44 mmol/L, mas o magnésio manteve-se normal, em 0,77 mmol/L.

Problemas

- Insuficiência GI crônica, com pouca probabilidade de melhora decorrente de intervenções clínicas ou cirúrgicas novas.
- Agravamento da desnutrição, com perda ponderal e redução da função, fraqueza muscular e cansaço, além de hipoalbuminemia, anemia, depleção de selênio e osteoporose.
- Depleção líquida por diarréia.

Decisão clínica

- Iniciar nutrição parenteral para restaurar e manter as condições nutricionais, continuando a oferecer aporte oral à vontade.

Quadro 25.4 Dados seqüenciais do Caso 5

Dados	Peso (kg)	IMC	Preensão da mão direita	Albumina (g/L)	Hb (g/L)
Dia 0	56,1	20	31,6		10,3
Dia 7	52,6	18,7	33,5	26	9,5
Dia 20	51,4	18,3	32,4		
Dia 29	51,2	18,2	24	21	10,7
Dia 49	48,8	17,4	23	19	
Nutrição parenteral iniciada no Dia 59					
Dia 79	57,5	20,5	32,4	23	11,0
Dia 130	61,2	21,8	32,6	28	12,1

- Internação durante duas semanas para treinamento em nutrição parenteral por uma equipe especializada de enfermagem – as complicações mecânicas, metabólicas, trombóticas e infecciosas da nutrição parenteral são perigosas quando não há controle a curto e longo prazo de sua administração por uma equipe de nutrição especializada.

Exigências nutricionais

Com 50 kg, o GER do paciente (segundo a equação preditiva de Schofield – Quadro 25.1) era de 6,0 MJ (1.434 kcal). A termogênese induzida pela dieta aumenta essa quantidade em 10% e a atividade moderada em 40%, sugerindo a necessidade de um aporte aproximado de 1,5 × GER para manter o peso, ou seja, 9 MJ (2.170 kcal) diários. Entretanto, o objetivo também era retornar o peso a 60 kg no decorrer de 2 a 3 meses e restaurar a massa magra, com cobertura do custo energético da síntese protéica. Decidiu-se fornecer mais 30% de energia em relação à quantidade basal estimada para atender às necessidades, perfazendo um aporte energético total de 12 MJ (2.870 kcal) diários.

Para manter o balanço nitrogenado em um homem saudável, são necessários pelo menos 0,8 g de proteína/kg/dia, contanto que se atenda às necessidades energéticas, ou seja, um mínimo de 40 g neste caso. Entretanto, além disso, o paciente apresentava enteropatia perdedora de proteínas persistente e precisava recuperar massa magra, ou seja, era necessário um aporte de pelo menos 1,5 g/kg/dia de proteína (0,24 g N/kg/dia). Também eram necessários suplementos de micronutrientes e selênio, sob a forma de selenito de sódio.

A fórmula padrão mais próxima dessa composição correspondia a uma alimentação de 2,5 L contendo 14 g de N (87,5 g de proteína) e 10,7 MJ (2.560 kcal) (1,5 MJ de proteína, 3,8 MJ de gordura e 5,4 MJ de carboidratos) (inclusive o componente glicerol da emulsão lipídica).

Tratamento e progresso

A nutrição parenteral era administrada durante 14 horas à noite, sete dias por semana, e suplementada por um aporte oral modesto. Como sempre, a alteração inicial mais drástica foi uma grande melhora do humor, da energia e da força muscular, verificada antes de qualquer ganho de peso. Parte desse ganho de peso inicial deveu-se à restauração do déficit de líquido extracelular provocado pela diarréia e a algum ganho de líquido intracelular, conforme as reservas de glicogênio iam sendo repostas. Decorridos dois meses, a nutrição parenteral foi reduzida para quatro noites na semana, com diminuição da sua composição energética (7,9 MJ/1.890 kcal) e de nitrogênio (11 g). Associada ao aporte oral, essa composição era suficiente para manter o peso, a funcionalidade e a qualidade de vida. Apesar de suas apreensões iniciais, o paciente conseguiu dominar perfeitamente a nutrição parenteral e não apresentou complicações durante o acompanhamento de dois anos.

Pontos de aprendizagem

- A função é um parâmetro das condições nutricionais até mais importante do que mudanças da composição corporal. Tem uma boa relação com a desnutrição e responde rapidamente à realimentação, mesmo antes de haver um ganho em massa tecidual.
- A nutrição parenteral domiciliar é a conduta indicada para a insuficiência gastrintestinal crônica que provoca desnutrição.
- A prescrição de nutrição parenteral deve considerar as exigências prováveis para recuperação e manutenção de tecido e compensar as perdas ou deficiências de líquidos, eletrólitos, minerais e micronutrientes.
- Os esteróides, que têm uma ação catabólica em relação ao osso, tecido conjuntivo e músculo, devem ser mantidos na menor dose possível.
- A caquexia provoca alteração da secreção de gonadotropinas e hormônio sexual. Isto, associado a problemas na absorção de nutrientes (inclusive cálcio e vitamina D), provoca uma osteopenia que precisa ser tratada.
- Um serviço de nutrição parenteral precisa contar com uma equipe especializada em nutrição.

Caso 6 – Doença hepática

Um homem de 55 anos, com altura de 1,73 m e peso de 52 kg (IMC de 17,4 kg/m^2) há seis meses procurou atendimento com um peso atual de 45 kg (inclusive edema, IMC de 15,0 kg/m^2). Tinha uma história de consumo elevado de álcool (mais de 1 garrafa de uísque diários) e aporte elementar precário e desenvolveu um quadro de confusão aguda, disúria e febre de 38,5° C. Ao exame, estava ictérico, com telangiectasias, equimoses, redução dos testículos, edema de tornozelo e hepatomegalia com fígado a 5 cm abaixo da margem costal, sem esplenomegalia e com uma bexiga distendida.

Investigação

- Hemoglobina de 13,6 g/dL
- RNI de 1,6
- Volume celular médio (VCM) de 121,8 fl = macrocitose
- Leucometria total de 9,25 × 10^9/L
- Velocidade de hemossedimentação (VHS) de 58 mm/1 h
- Hipoglicemia de 3,0 mmol
- Elevação da uréia sangüínea em 8,1 mmol/L
- Sódio 145 mmol/L, potássio 4,4 mmol/L, magnésio 0,59 mmol/L (baixo), fosfato 1,58 mmol/L
- Elevação das enzimas hepáticas. Albumina sérica 30 g/L (baixa). Bilirrubina 45 µmol/L (alta)
- Urina turva e infectada

Triagem

A pontuação na triagem nutricional foi de 3 pelo IMC de 15 kg/m^2, 2 pela perda de peso, 1 pelo aporte alimentar prejudicado e 2 para gravidade da doença, totalizando uma pontuação de 8.

Avaliação e problemas

- Hepatite alcoólica provocando insuficiência hepática, hipoglicemia, hipoalbuminemia e hipomagnesemia.
- Retenção urinária e infecção secundária a hipertrofia prostática, provocando febre, insuficiência pós-renal e desencadeando encefalopatia hepática.
- Desnutrição protéico-energética flagrante por anorexia e aporte baixo. É interessante observar que uma garrafa de uísque a 40% (75 cL) contendo 300 g de álcool (31,5 kJ/g) fornece 9,5 MJ (2.270 kcal) de energia.
- Alteração da imunidade secundária a desnutrição protéico-energética e doença hepática.
- Provavelmente múltiplas deficiências de vitamina, em especial tiamina, cuja ausência provoca encefalopatia de Wernicke.
- Nível baixo de protrombina, secundário à doença hepática, exigindo administração de vitamina K.

Tratamento

- Antibióticos intravenosos e cateterismo urinário.
- 100 mg de tiamina (3 × ao dia) e preparado multivitamínico oral.
- 1 mg de vitamina K.
- Nutrição enteral por tubo nasogástrico usando uma dieta polimérica padrão (como nas diretrizes da European Society of Parenteral and Enteral Nutrition).
- Em uma fase posterior, orientação sobre consumo de álcool.
- Clordiazepóxido para aliviar as manifestações da abstinência alcoólica.

Exigências nutricionais

O surgimento de edema pressupõe uma sobrecarga prévia de 3 litros de sal e água, de modo que o peso real deste homem é de no máximo 42 kg. O GER, portanto, seria de 5,7 MJ (1.360 kcal)/dia. Supondo-se um acréscimo de 10% para a termogênese induzida pela dieta e um aumento de 13% para cada elevação de 1°C na temperatura corporal, teríamos uma exigência energética total de 7,8 MJ (1.860 kcal)/dia para manter o balanço energético em zero. Uma vez ultrapassada a fase catabólica, contudo, o paciente precisará de mais 2 MJ (480 kcal)/dia para atender o custo da restauração da perda tecidual. O paciente cirrótico sem infecção também apresenta uma elevação do gasto energético em repouso de 10% além do estimado para o peso e a altura. Embora disponhamos de preparados de aminoácidos de cadeias ramificadas para uso enteral ou parenteral que podem reverter a encefalopatia, estes preparados têm um perfil de aminoácidos desequilibrado. Portanto, as fórmulas poliméricas padrão são, na maioria dos casos, preferidas para a desnutrição secundária na doença hepática. Vale a pena destacar que, em geral, aumentar o aporte de proteínas até um certo ponto não agrava a encefalopatia. Neste caso, um ponto de início razoável seria o de 0,2 g N/kg diários, aumentados conforme a tolerância até 0,3 g/kg diários durante a recuperação (52 g de proteína, aumentados para 78 g diários).

Progresso

Apesar de a alimentação enteral ter sido iniciada com 4,2 kJ/mL (1 kcal/mL), na velocidade de apenas 30 mL/h e aumentada para 80 mL/h no decorrer de cinco dias, o nível sérico de magnésio caiu de 0,59 para 0,49 mmol/L (0,74-1,0), o fosfato sérico desceu de 1,58 para 0,31 (0,8-1,5) e o potássio sérico baixou de 5,5 para 2,9 mmol, o que exigiu a administração intravenosa de sulfato de magnésio e fosfato de potássio em dextrose. Esta síndrome de realimentação (ver Caso 2) é típica da resposta à alimentação em indivíduos extremamente caquéticos e, caso não seja tratada, pode ser fatal. O paciente recebeu 9 MJ (2.150 kcal) e 12,4 g N/dia durante mais três semanas por via enteral antes de iniciar o aporte oral. À medida que este aumentava, a alimentação enteral era limitada aos horários noturnos, sendo, depois, suspensa. A alimentação enteral noturna costuma desinibir o apetite. Após 45 dias de internação, o paciente recebeu alta pesando 50 kg. Posteriormente, conseguiu abster-se do álcool, a função hepática retornou ao normal e o peso aumentou gradualmente para mais de 60 kg no decorrer de seis meses.

Pontos de aprendizado

- A doença hepática está associada a anorexia, reduzido aporte alimentar, desnutrição protéico-energética, aumento da taxa metabólica e múltiplas deficiências de vitamina.
- Na insuficiência hepática aguda secundária a alcoolismo, deve-se administrar tiamina em doses terapêuticas, além de um preparado multivitamínico. Quando a RNI (Razão Normalizada Internacional – um indicador da capacidade de coagulação) estiver aumentada, pode ser necessária a vitamina K.
- A perda de peso real pode ser acentuada por edema e/ou ascite.
- Caso o aporte oral seja inadequado, o tratamento preferido consiste em nutrição enteral utilizando uma fórmula polimérica padrão.
- Essa fórmula deve ser instituída de forma gradual e aumentada aos poucos, até atingir as metas.
- Os níveis de eletrólitos, fosfato e magnésio devem ser monitorados para detectar síndrome de realimentação e qualquer queda na concentração deve ser corrigida.

25.6 Doença catabólica

Caso 7 – Sepse, anorexia e efeito de drogas

Um homem de 45 anos foi submetido a uma artroscopia de joelho. Uma semana depois apresentou dor na coxa, que se agravou nas duas semanas seguintes e acompanhou-se de febre e mal-estar. O homem foi posteriormente submetido à drenagem de osteomielite do fêmur direito e recebeu antibióticos para tratar uma

infecção por *Streptococcus milleri*. Um mês depois, desenvolveu um grande abscesso na coxa e febre de 38ºC, sendo submetido a uma nova drenagem e a antibioticoterapia com penicilina e metronidazol. Seu peso antes da doença era de 70 kg e ele agora pesava 59 kg, mas apresentava um edema acentuado. Estava anorético e nauseado, só conseguindo ingerir um aporte energético de 1 MJ (240 kcal)/dia, apesar de todas as tentativas de retomar o aporte oral, inclusive suplementos.

Triagem

Altura de 1,7 m, peso de 59 kg (o peso real após a regressão do edema era de 54 kg). Com base em 54 kg, o IMC era de 19 kg/m^2 (pontuação 2). A perda percentual de peso era de 20% (pontuação 3). Aporte nutricional muito reduzido (pontuação 2). Gravidade da doença (pontuação 2). Total 9, indicando alto risco nutricional.

Avaliação

Tendo em vista a insuficiência do aporte, as náuseas e os vômitos, foi solicitada avaliação da equipe de nutrição com vistas à nutrição parenteral. Entretanto, os sintomas eram aparentemente desproporcionais à doença de base e levantou-se a suspeita de possível efeito colateral de drogas. Albumina de 29 g/L e hemoglobina de 9,7 g, secundários a sepse.

Problemas

- Sepse e abscesso, inclusive aumento da taxa metabólica (+13% para cada 1ºC de elevação da temperatura).
- Este quadro, associado à redução do aporte, resultou em perda de peso de 20%, fraqueza e imobilidade.
- Efeito nauseante do metronidazol, impedindo um aporte oral adequado.

Decisão clínica

- Tratar a infecção com drenagem e penicilina.
- Suspender metronidazol.
- Observar a ingestão oral.

Exigências nutricionais

Pelo menos 1,5 × GER para ganho de peso e 1,5 g de proteína/kg diários.

Monitoramento e desfecho

Após o tratamento bem-sucedido da infecção, a febre cedeu. Com a suspensão do metronidazol, as náuseas e a anorexia desapareceram totalmente e o consumo oral espontâneo aumentou para 10 MJ (2.400 kcal) diários. O paciente recuperou peso e a mobilidade rapidamente e recebeu alta três semanas depois.

Pontos de aprendizado

- Traumatismo, infecção e inflamação aumentam a taxa metabólica, acelerando a perda de peso e o catabolismo de proteína. A liberação de citocinas pela inflamação também deprime o apetite.
- Primeiro tratar a doença catabólica de base, para reduzir a velocidade de perda de peso, por exemplo, pela drenagem de um abscesso.
- Os fármacos podem exercer muitos efeitos colaterais que afetam as condições nutricionais. Nunca esqueça os efeitos nutricionais dos medicamentos.
- Use alimento oral sempre que possível.

Caso 8 – Queimaduras

Um homem de 36 anos (peso 70 kg, altura 1,8 m, IMC 21,6 kg/m^2) e previamente em boa forma, sofreu lesões por queimadura em 50% de sua superfície corporal (metade de espessura total e metade parcial). Apresentou também inalação de fumaça, o que exigiu ventilação na unidade de tratamento intensivo (UTI) durante um período de duas semanas. Depois de um período inicial de reanimação de 24 horas, surgiu a questão da alimentação.

Triagem

Embora um aporte alimentar zero e uma pontuação de gravidade da doença de 2 forneçam uma pontuação total de 4, esta pontuação não reflete a gravidade do problema metabólico. Portanto, como qualquer medida, a triagem precisa ser interpretada de forma inteligente, à luz das circunstâncias clínicas e do conhecimento da provável história natural da doença.

Avaliação

Embora por ocasião da lesão o paciente fosse normal do ponto de vista nutricional, sua subseqüente doença catabólica e a incapacidade de comer exigirão a instituição de suporte nutricional artificial, de preferência pelas vias oral e enteral.

Problemas

- Uma doença catabólica prolongada com conseqüente consumo de massa muscular magra pode ser reduzida, embora não abolida, pela alimentação.
- Imobilidade prolongada aumentando o consumo muscular.
- Sepse, insuficiência ventilatória e sucessivos procedimentos cirúrgicos.
- Necessidades adicionais de micronutrientes por perda excessiva de cobre, zinco e selênio e necessidade de vitaminas extras, como, por exemplo, vitamina C.
- Necessidade de elaborar o aporte de nutrientes de forma acurada, para fornecer benefícios máximos sem os problemas de sobrecarga metabólica, como, por exemplo, aumento de demandas de troca gasosa, hiperglicemia, aumento do risco de infecção etc.
- Podem ser necessárias quantidades suplementares de substratos especiais, como, por exemplo, glutamina, ornitina α-cetoglutarato.

Exigências nutricionais

Antigamente, esse tipo de lesão por queimadura seria associado a um aumento da demanda energética total de 1,5 × GER. Graças aos métodos de tratamento modernos – (1) cuidados de enfermagem em ambiente neutro do ponto de vista térmico (normal 28 a 29ºC, pacientes queimados de 30 a 32ºC), (2) desbridamento e enxertos precoces e (3) melhor tratamento da infecção, da dor e do equilíbrio hídrico – os elevados gastos energéticos observados no passado já não são observados e dificilmente é necessário administrar mais do que 1,3 × GER estimada (ver equação preditiva de Schofield, Quadro 25.1), que, neste caso, equivaleria a 9,1 MJ (2.175 kcal)/dia. Centros com instalações que permitam a determinação diária do GER podem obter um balanço energético mais acurado, porque o estimado e o medido podem diferir em 30% ou mais durante a fase crítica da doença.

Aportes energéticos que excedam 0,25 g/kg/dia (× 6,25 = 1,56 g de proteína/kg/dia) são convertidos em uréia, aumentando a carga osmótica sem contribuir de forma útil para o balanço nitrogenado. As demandas energéticas foram atendidas com 105 g de proteína = 1,8 MJ (430 kcal), 250 g de glicose = 4,2 MJ (1.000 kcal) (bem abaixo dos 0,3 g/kg por hora associados a efeitos adversos sobre as trocas gasosas) e gordura para atender outros 3,2 MJ (765 kcal). Também há necessidade de micronutrientes extras (ver anteriormente) e obtêm-se benefícios da administração de glutamina ou ornitina α-cetoglutarato, para aumentar a função antioxidante e imunológica e melhorar o balanço nitrogenado. O valor de coquetéis de potencialização da imunidade contendo arginina, ácidos graxos *n*-3 e nucleotídeos é controvertido.

Decisão clínica

- Iniciar a alimentação após 24 horas pela via enteral se possível, começando com 20 mL/hora de fórmula polimérica padrão com 1,0 kcal/mL pelo tubo NG e aspirá-lo a cada 4 horas para verificar o esvaziamento gástrico. Implementar cuidados com o paciente em posição de semidecúbito (se isso for possível segundo a distribuição da lesão por queimadura) para minimizar o risco de aspiração.
- Suplementar com nutrição parenteral, se necessário, para atingir as metas nutricionais.
- Administrar suplementos de micronutrientes.
- Administrar glutamina adicional.

Tratamento e evolução clínica

Os objetivos claros e realistas do suporte nutricional baseado em evidências foram

- minimizar a perda de massa magra,
- corrigir ou prevenir anormalidades de minerais, eletrólitos e micronutrientes,
- dar apoio à função muscular (em especial respiratória),
- manter as condições antioxidantes,
- suporte à função intestinal e imunológica e redução do risco de infecção invasiva,
- evitar complicações metabólicas, mecânicas ou de outras naturezas do suporte nutricional artificial e
- otimizar a cicatrização de feridas e enxertos.

De início, o volume dos aspirados gástricos era alto e a nutrição enteral não foi bem tolerada. Entretanto, transcorrida a primeira semana, foi possível iniciar nutrição enteral e aumentá-la até a meta de 9 MJ (2.150 kcal) e 105 g de proteína. Portanto, inicialmente foi instituída nutrição parenteral por cateter venoso central com solução de glutamina dipeptídica contendo todos os componentes necessários. As metas nutricionais foram mantidas usando a via parenteral até o 10º dia, quando a nutrição parenteral foi sendo gradualmente reduzida à medida que a nutrição enteral total passou a ser tolerada. A glicemia subiu para 12 mmol/L e, portanto, foi instituída uma infusão com altas doses de insulina para manter a normoglicemia (4 a 7 mmol/L). A insulina, quando usada dessa forma, comprovadamente melhora a economia de nitrogênio, aumenta a capacidade de excretar o excesso de sal e água, reduz a ocorrência de infecção e melhora a sobrevida e o desfecho em pacientes em estado crítico, inclusive queimados.

Apesar dessas medidas, o paciente perdeu 15% do peso corporal durante a estadia de três semanas na UTI. Ao voltar para a enfermaria, alguém decidiu adotar uma conduta alimentar mais agressiva e dobrou o aporte de proteínas enterais. Decorridos alguns dias, a uréia sangüínea aumentou para 30 mmol/L e o paciente aparentava desidratação. Um parecer para avaliação da "insuficiência renal" permitiu perceber que o problema estava ligado ao aporte protéico excessivo, que provocara aumento da velocidade de produção de uréia e diurese osmótica. O conseqüente déficit de líquidos também foi exacerbado por diarréia. A redução da velocidade da nutrição enteral e o aumento do aporte de líquidos corrigiram o problema. Na evolução posterior não houve intercorrências, mas os suplementos nutricionais foram mantidos, uma vez que a resistência à insulina e a dificuldade de síntese protéica persistem por várias semanas. À medida que o paciente tornou-se mais ativo e começou a comer, seu aporte energético e protéico puderam aumentar, com efeitos positivos na recuperação do tecido perdido.

Pontos de aprendizado

- A lesão por queimadura é a causa mais poderosa de doença catabólica, mas os tratamentos modernos reduziram o estímulo do estresse.
- A perda de massa magra na doença catabólica pode ser reduzida, porém não abolida, pela nutrição. Os objetivos da nutrição incluem preservar o máximo possível de massa magra, manter a função tecidual, reduzir as complicações e permitir uma recuperação mais rápida.

- A nutrição deve ser iniciada logo que possível, de preferência pela via enteral, porém, se necessário para atingir os objetivos nutricionais, suplementada pela via parenteral.
- Otimizar os benefícios e reduzir os riscos, evitando as complicações da nutrição artificial pelo uso de protocolos rigorosos e uma equipe de especialistas.
- As exigências nutricionais da maioria dos adultos queimados são preenchidas pela administração de 1,3 × GER estimado e 0,25 g de N/kg diários. Suplementos de micronutrientes e minerais são benéficos. O uso de substratos como, por exemplo, glutamina ou ornitina α-cetoglutarato também é útil.
- Em vigência de doença catabólica, os antigos esquemas de hiperalimentação foram abandonados em prol de uma abordagem mais conservadora, com aportes nutricionais mais elevados na convalescença e na reabilitação, quando é possível utilizar cargas mais elevadas de nutrientes.
- Insulina em altas doses e a manutenção da normoglicemia têm efeitos metabólicos e clínicos benéficos.

25.7 Disfagia

Quando ocorre alteração do mecanismo de deglutição como conseqüência de doença neuromuscular (p. ex., doença do neurônio motor) ou obstrução mecânica (p. ex., câncer das vias gastrintestinais superiores), está indicada nutrição enteral artificial. A avaliação precoce e a intervenção nutricional devem ser instituídas antes de haver perda de peso significativa. Uma vez que a função gastrintestinal encontra-se íntegra (exceto pela deglutição), a nutrição enteral por gastrostomia ou jejunostomia é o método de nutrição preferido, embora a nutrição por tubo nasogástrico possa ser usada durante curtos períodos.

Caso 9 – Doença do neurônio motor

Uma mulher de 60 anos procurou atendimento com disartria e disfagia conseqüentes a manifestações bulbares de doença do neurônio motor. De início, ela conseguia engolir alimentos semissólidos e manter o peso. Isso tornou-se cada vez mais difícil e a paciente começou a engasgar com líquidos e sólidos e a não conseguir engolir a medicação. O peso caiu de 55 kg para menos de 50 kg, sendo então encaminhada à unidade de nutrição pelos neurologistas.

Triagem

Altura de 1,63 m, peso de 49 kg, IMC de 19 kg/m^2 (pontuação 2). Perda de peso > 3 kg (pontuação 2). Redução do aporte alimentar (pontuação 1). Gravidade da doença (pontuação 2). Total 7.

Avaliação e decisão clínica

Tendo em vista o agravamento da disfagia, a paciente evidentemente morrerá de inanição ou pneumonia por aspiração se não receber alimentação artificial. Uma vez que, nesta fase, a paciente ainda tinha uma função de extremidades bem preservada, foi aconselhada a autorizar a implantação de uma gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) para viabilizar a auto-administração de nutrição enteral domiciliar e uma qualidade de vida razoável.

Exigências nutricionais

O GER estimado (calculado por Schofield, ver Quadro 25.1) foi de 4,7 MJ (1.120 kcal). Visto que a paciente mantinha-se ativa e precisava ganhar peso, foi estabelecida uma meta de 1,5 × GER, em 7 MJ (1.670 kcal). As exigências de proteína foram inicialmente estimadas em 1,5 g/kg para permitir ganho de peso, caindo para 1,0 g/kg para a manutenção. Foi necessário cuidado para assegurar que a dose da fórmula enteral comercial para atingir essas metas também contivesse micronutrientes suficientes para atender às necessidades da paciente.

Tratamento

O tubo de GEP foi introduzido sem complicações e segundo nossos protocolos rigorosos de conduta. Na semana seguinte, a paciente foi treinada em auto-administração de nutrição enteral noturna à velocidade de 100 e 125 mL/h. Velocidades superiores a essas podem induzir refluxo, principalmente na posição horizontal, e aumentar a termogênese induzida pela dieta e a demanda de troca gasosa. Quando existe fraqueza da musculatura respiratória (como na doença do neurônio motor), esses efeitos podem induzir dispnéia. Também era administrada alimentação adicional em bolo durante o dia, com água suplementar. Era preciso tomar cuidado para evitar a obstrução do tubo, sendo realizada lavagem do tubo com água depois de cada período de alimentação.

Progresso e monitoramento

A paciente conseguiu se alimentar muito bem durante 18 meses, até surgir fraqueza muscular e ser necessário recorrer a um cuidador para administrá-la. O peso retornou para 53 kg e manteve-se nesse nível até a fase terminal. A paciente morreu da doença dois anos após ter procurado atendimento nutricional.

Pontos de aprendizado

A nutrição enteral domiciliar por gastrostomia ou jejunostomia pode preservar uma qualidade de vida razoável em pacientes disfágicos. É comprovadamente benéfica em cerca de 25% dos pacientes com doença do neurônio motor, sobretudo quando predominam sintomas bulbares.

Recomenda-se combinar a nutrição enteral noturna por bomba e durante o dia em bolo, evitando velocidades que ultrapassem 125 mL/h, para prevenir o refluxo com aspiração ou a termogênese excessiva induzida pela dieta.

Os melhores resultados são obtidos por equipes especializadas, utilizando protocolos rigorosos e programas de treinamento, contato por *hot-line* e acompanhamento de pacientes e cuidadores.

25.8 Obesidade

Caso 10

Um homem de 23 anos com dificuldade de aprendizagem é internado em um hospital com uma infecção respiratória.

Ao exame

Obesidade mórbida (altura 1,60 m, peso 180 kg, IMC 62 kg/m^2). Febre de 37,8ºC. Tosse e escarro purulento. Cianótico. Edema postural e elevação da pressão venosa jugular, indicando insuficiência cardíaca direita.

Investigação

- Hemoglobina de 18 g/L.
- PaO_2 de 9 kPa.
- PCO_2 de 7,3 kPa.
- HCO_3 de 32 mmol/L.
- Glicemia de 15,0 mmol/L.

Os exames foram interpretados como evidências de anóxia crônica (policitemia compensatória) e retenção crônica de CO_2 (aumento compensatório do HCO_3). A glicemia aleatória > 11,0 mmol (15 mmol) demonstrou que o paciente já estava desenvolvendo diabetes melito do tipo 2 por resistência à insulina provocada pela obesidade.

Triagem e avaliação

O IMC de 62 kg/m^2 identificado na triagem demonstrava obesidade mórbida. (Obesidade é definida como IMC > 30 kg/m^2 e obesidade mórbida > 40 kg/m^2.) A história colhida com a mãe revelou que o paciente comia constantemente.

Problemas

- Obesidade mórbida provocando dificuldades de ventilação, com insuficiência respiratória (síndrome de Pickwick) e hipertensão pulmonar secundária com insuficiência cardíaca direita.
- Exacerbação de problemas respiratórios por bronquite infecciosa aguda.
- Enorme aporte alimentar.

Tratamento e progresso

Ciclo de antibióticos de cinco dias e fisioterapia para bronquite aguda.

Restrição alimentar a longo prazo e programa de exercícios. Uma vez que o paciente não tinha acesso independente a alimentos e a única cuidadora era a mãe, foi possível garantir a adesão à dieta, o que não costuma ser fácil em pacientes com obesidade mórbida. Outras medidas poderiam incluir fármacos como, por exemplo, sibutramina (supressor do apetite) ou orlistat (inibidor da lipase intestinal para causar desabsorção da gordura). A forma de tratamento mais bem-sucedida é a cirurgia bariátrica, que pode ser realizada em casos adequados se todas as outras medidas fracassarem (ver Cap. 3).

O paciente conseguiu perder 50 kg em nove meses como conseqüência da restrição dietética e da prática supervisionada de exercícios físicos. A glicemia caiu para níveis normais e a insuficiência respiratória e cardíaca regrediu ao ponto de sua tolerância aos esforços ficar praticamente normal.

Pontos de aprendizado

- A obesidade mórbida (IMC > 40 kg/m^2) é uma condição perigosa, com muitas complicações, que incluem diabetes melito, hipertensão arterial, doença arterial, insuficiência cardiorrespiratória, aumento do risco de câncer e artrite incapacitante.
- Qualquer grau de obesidade é identificado por um rastreamento de rotina, permitindo encaminhamento e tratamento apropriados.
- É difícil tratar a obesidade apenas com dieta, salvo em pacientes muito motivados. O mesmo se aplica à prática de exercícios físicos. O suporte medicamentoso adicional é efetivo. A cirurgia bariátrica, quando utilizada de forma apropriada, é a abordagem mais efetiva.
- A prevalência de obesidade no Reino Unido aumentou de 6% para 20% nos últimos 20 anos e representa um importante problema de saúde para o futuro.

Links úteis da internet para periódicos fundamentais em nutrição

American Journal of Clinical Nutrition.
www.ajcn.org
British Journal of Nutrition.
www.nutsoc.org.uk/Publications/bjn.htm
Clinical Nutrition.
www.harcourt-international.com/journals/clnu/
European Journal of Clinical Nutrition.
www.nature.com/ejcn/
Journal of Human Nutrition and Dietetics.
www.blackwellpublishing.com/journal
Journal of Nutrition. www.nutrition.org
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.
www.jpgn.org
Journal of the American Dietetic Association.
www2.adajournal.org
Nutrition in Clinical Practice.
www.clinnutr.org/publications/ncpabstracts/ncpabs.htm
Nutrition Research.
www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/NTR
Nutrition.
www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/nut
Proceedings of the Nutrition Society.
www.nutsoc.org.uk/Publications/bjn.htm
PubMed.
www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed

Referências

Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and a review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39C (Suppl 1): 5–41.

Índice Alfabético

A

Absorciometria de raios X de dupla energia (DXA), 19, 20, 168, 274, 298
Acetaldeído, 155
Acetato
- de medroxiprogesterona, 338
- de megestrol, 206, 302
- - ganho de peso e, 42
Acidente vascular cerebral, 29, 129, 130, 414
- dieta e, 263
Ácido(s)
- ascórbico, 236, 237
- gama-aminobutírico (GABA), 166
- graxos de cadeia curta, 166
- graxos essenciais, 107
- - deficiência de, 9
- graxos n-3, 120
- - doença pulmonar obstrutiva crônica, 225
- graxos poliinsaturados de cadeia longa, 251
- linoléico conjugado, 242
- nicotínico, 255
- - deficiência de, 375
Acidose
- láctica, HIV e, 304
- metabólica, 190, 194, 195
Aconselhamento nutricional, no tratamento da emaciação, 301
Acrodermatite, 367
Adenocarcinoma, 136
Adenosina trifosfato (ATP), 24
Adipocinas, 37
Administração de alimentos por tubo, 377, 378
Adolescentes, nutrição de, 364-366
- transtornos alimentares, 365, 366
Adrenalina, secreção de, 357
Agentes
- anabólicos, 173, 206
- anticaquéticos, 338-340
- antiinflamatórios, 206, 401
- antioxidantes, 206
- farmacêuticos comumente utilizados na doença óssea, 274
Água, 402
- acidente vascular cerebral, 414
- distribuição, 403
- extracelular, 404
- - expansão absoluta da, 409, 410
- ictericia obstrutiva, 414
- inanição, 408, 409
- intracelular, 404, 409
- metabolismo da, 411
- na doença aguda, 409-411
- realimentação, 411-413
- retenção de, 411
- terceiro espaço, 402, 403
- transcelular, 403
AIDS (Ver Síndrome de imunodeficiência adquirida)
Albumina, 197
Alça de Henle, 189
Alcalose, 166
Álcool, 76, 77
- desidrogenase, 76
- diabetes tipo 1, 181
- doença arterial coronariana, 259
- e lipídios sangüíneos, 77
- e metabolismo da glicose, 77
- e peso corporal, 76, 77
- e pressão arterial, 77
- encefalopatia hepática, 166
Aleitamento e HIV, 305, 306
Alérgenos, 92
Alergia alimentar, 92, 93
- amendoins, 99
- critérios diagnósticos para, 95-97
- leite de vaca, 97, 98
- múltipla, 99, 100
- ovos, 98
- soja, 98
- tipos de, 93, 94
- trigo, 98, 99
Alho, 260
Alimentação
- complementar, 360, 361
- criança enferma, 382
- do lactente, 357-363
- e crescimento do lactente, 361, 362
- enteral, 108-113
- - características físicas dos tubos de, 111
- - contra-indicação de, 109, 111
- - fármacos e, 113-116
- - - produtos de liberação controlada, 113, 115
- - medicamentos
- - - citotóxicos, 115
- - - hormonais, 115
- - monitoramento e complicações de, 112, 113
- - opções de, 113
- - soluções de, 111, 112
- - velocidade de, 112
- - vias de, 111
- - - vantagens e desvantagens, 112
- forçada, 128
- jejunal, 8
- no complexo mitocondrial, 25
- no paciente gravemente traumatizado, 292, 293
- oral, 107, 108
- - opções de, 108
Alimento(s)
- exclusão simples de, 383
- isento de glúten, segundo o Codex Alimentarius, 140
- reações adversas a, 91-104
- redução da ingestão de, 194
Alteração(ões)
- da mucosa colônica, 141
- dentárias, na bulimia nervosa, 86, 87
- endócrinas
- - como conseqüência da obesidade, 37-39
- - e emaciação associada ao HIV, 300
- - na resposta inflamatória sistêmica, 232
- redox, 155, 156
Alzheimer, doença de, 130
Amadurecimento
- gastrintestinal, 354, 355
- metabólico, 356, 357
- neurológico, 353, 354
- renal, 356
Ambiente obesogênico, 39
Amendoins, alergia a, 99
Aminoácidos
- bloqueios metabólicos, 5
- de cadeia ramificada (BCAA), 338, 339
- função hepática, 151
- insuficiência renal crônica, 197
- não-essenciais nas funções de manutenção do corpo, 65
Amônia, 164-166
- estimulação do metabolismo da, 167
- fígado na homeostasia da, 152
Analgesia epidural contínua, 291
Análise de bioimpedância, 19
Anemia megaloblástica, 2
Angiotensina II, 407
Anorexia nervosa, 22, 41, 79-84
- alterações da pele e dos cabelos, 83
- caso ilustrativo, 419, 420
- com orgia alimentar compulsiva/purgação, 78
- complicações relacionadas ao peso corporal, 83
- critérios diagnósticos para a, 81
- efeitos sobre o sistema nervoso central, 83
- epidemiologia, 82
- etiologia, 79-81

- farmacoterapias, 83
- fatores
- - ambientais, 80, 81
- - biológicos, 80
- - culturais, 80, 81
- - de vulnerabilidade pessoal, 81
- fertilidade e função reprodutora, 84
- hematologia, 84
- icterícia obstrutiva, 414
- manejo da, 82-84
- manifestações clínicas, 81, 82, 281
- nutrientes importantes na, 84
- problemas
- - cardiovasculares, 83, 84
- - musculoesqueléticos, 83
- restritiva, 78
- sistema endócrino, 84
- tratamento da doença óssea associada a, 281, 282
- trato gastrintestinal, 84
Antidepressivos, na anorexia nervosa, 83
Antígenos, 227
- dietéticos, tolerância oral a, 103, 104
Antiinflamatórios não-esteróides, 225
Antioxidantes, 233-238
- influência antiinflamatória e imunopotencializadora dos, 235, 237
- mecanismos dos efeitos antiinflamatórios e imunopotencializadores dos, 237, 238
Antipsicóticos
- e ganho de peso, 41
- na anorexia nervosa, 83
Apatia, subnutrição e, 59
Apetite
- citocinas pró-inflamatórias, 228
- falta de, 11
- principais influências que afetam o sistema do, 30
Apolipoproteína B-48, 253
Apoproteínas, 252
Aporte energético, 30, 31
Arginina, 66, 120
Arsênico, doença cardiovascular e, 266
Ascite, 162, 163
- pancreática, 187
Astemizol, 41
Atenusato, 308
Aterosclerose, 245, 246, 270
Ativação
- de nêutrons/contagem corporal total, 20
- resposta do sistema imunológico à, 227
Atividade física, 32, 50
- diabetes tipo 1, 180
- função muscular e desempenho na, 220
Autonomia, na ética médica, 124
Avaliação
- antropométrica, 15
- - da composição corporal, 18, 19
- - das condições nutricionais, 17
- - do crescimento, 17
- - - circunferência cefálica, 17
- - - comprimento/altura, 17
- - - peso corporal e perda de peso, 17, 18
- clínica, da obesidade, 45, 46
- da função muscular, 15
- da subnutrição, 64
- Global Subjetiva (SGA), 16, 17, 25, 26
- - formulário de pontuação da, 16
- imunológica das condições nutricionais, 23
- laboratorial da composição corporal, 19, 20
- - absorciometria de raios X de energia dual, 19, 20
- - análise de bioimpedância, 19
- - ativação de nêutrons/contagem corporal total, 20
- - diluição de isótopos, 19
- - ressonância magnética, 20
- - tomografia axial computadorizada, 20
- nutricional, 14-26
- - ferramentas de, na tomada de decisão clínica, 25, 26
Aversão alimentar, 383
Avidinas, 137

B

Baixas concentrações séricas de albumina, 410, 411
Balanço nitrogenado, 21
Balão intragástrico, 54
Bardet-Biedl, síndrome de, 35
Barorreceptores, 407
Beneficência, na ética médica, 124
Benzoato de sódio, na encefalopatia hepática, 167
Beribéri, 264, 374
Betacaroteno, 214, 399
Bifosfonatos, 274
Bioética, 122
Bitot, manchas de, 16
Bloqueios metabólicos adquiridos, 5-7
Bócio, 367
Bronquite crônica, 219
Bulimia nervosa, 78, 85-87
- alterações dentárias, 86, 87
- co-morbidade com problemas físicos, 87
- complicações, 86, 87
- critérios diagnósticos para a, 86
- diagnóstico de, 78, 85
- epidemiologia, 86
- equilíbrio hídrico, 86
- etiologia, 85
- glândulas salivares, 87
- manejo, 86, 87
- manifestações clínicas, 85, 86
- rins, 87
- traumatismo intestinal, 87

C

Cabelos, na anorexia nervosa, 83
Caenorhabditis elegans, 71
Cálcio, 269, 270
- anorexia nervosa, 84
- doença cardiovascular, 265
- eficiência da absorção do, 270
- equilíbrio do, 270
- fatores dietéticos que comprometem a retenção do, 273
- fontes dietéticas de, 272
- ingestão diária recomendada para o, 270
- na "crise celíaca", 140
Calcitriol, 274
Calorimetria indireta, 285
Camada
- adventícia, 246
- íntima, 246
- média, 246
Câncer, 29, 130, 131, 314
- ácidos graxos poliinsaturados *n*-3, 342
- do esôfago, 136
- do estômago, 136
- esquema nutricional, 335
- estado nutricional, 327-331
- manipulação metabólica, 342, 343
- modulação de nutrientes, 340, 341
- nutrição parenteral
- - complicações, 331
- - domiciliar, 335
- prevalência da desnutrição no, 315
- síndrome de emaciação (Ver Caquexia do câncer)
- suplementação nutricional oral, 336
- suporte nutricional no, 327-343
- - e crescimento do tumor, 336, 337
- - imunonutrição pós-operatória, 332, 333
- - pacientes submetidos à cirurgia, 331, 332
- - pós-operatório, 332
- - pré-operatório, 332
Candidíase oral, 296
Caquexia, 314
- cardíaca, 264
- do câncer, 41, 314, 315
- - agentes anticaquéticos, 338-340
- - alterações das vias metabólicas, 316
- - ambiente hormonal, 321, 322
- - citocinas, 322-324
- - deficiências
- - - de minerais, 321
- - - de vitaminas, 321
- - desnutrição iatrogênica, 324-326
- - equilíbrio energético, 316, 317
- - fatores catabólicos, 324
- - fisiopatologia da, 315-327
- - má absorção, 326, 327
- - mecanismo sugerido para, 324
- - metabolismo
- - - das proteínas, 320, 321
- - - dos carboidratos, 317-319
- - - dos lipídios, 319, 320
- - resposta de fase aguda, 321
- - subnutrição, 316
- - teoria da competição metabólica, 315, 316
Carboidratos, 106
- caquexia do câncer, 317-319
- doença hepática, 172
- infecção pelo HIV, 300
- insuficiência renal crônica, 195
Cardiopatia, 180
Carga de soluto renal, 356
Carnitina, 203, 204, 266
- deficiência de, 379
Carpenter, síndrome de, 35
Catabolismo das proteínas, 190, 191
Catabolismo protéico máximo, 232
Catalase, 76
Cateteres, 292
- centrais de introdução periférica, 120
Causas da perda de peso, 221, 222
- alteração do metabolismo de substratos, 221
- metabolismo energético, 221
- redução do aporte dietético, 221, 222
Cegueira noturna, 399
Célula(s)
- de Kupfer, 152
- de reabsorção óssea, 268
- dendríticas, 227
- endoteliais, 246
- musculares lisas, 246
- T auxiliar, 227
Cérebro, edema no, 4
Chá, 260
Child-Turcotte-Pugh, escore de, 160, 162
Chinchonismo, 308
Chumbo, doença cardiovascular e, 266
Ciclo de Cori, 286, 318
Ciclofosfamida, 42
Cifose, 282
Cipro-heptadina, 41
Circunferência cefálica, na avaliação nutricional, 17
Cirrose, 5, 156, 159, 413, 414
- manifestações e complicações da, 159-167
Cirurgia, 284

- bariátrica, 52, 53
- - benefícios, 53
- - complicações, 52
- - eficácia, 52
- - objetivo, 52
- - técnicas
- - - de má absorção, 52
- - - de restrição, 52
- - - mistas, 52
- resistência à insulina, 287, 288
- sobrecarga hídrica, 292
- técnicas laparoscópicas na, 292
Cistina, 5
Citocinas, 227
- ácidos graxos sobre a biologia das, 238, 239
- auto-regulação, 230
- caquexia do câncer, 316, 322-324
- e emaciação associada ao HIV, 300
- efeitos adversos do genótipo do indivíduo, 230, 231
- efeitos de lesão e potencialmente fatais das, 230-232
- influência
- - da deficiência de vitamina A, 233
- - da desnutrição protéico-energética, 233
- lesão potencial da interação de oxidantes com a produção de, 232
- pró-inflamatórias, 62
- - alteração(ões)
- - - da temperatura corporal e apetite, 228
- - - na síntese hepática de, 229
- - - no metabolismo das proteínas e gorduras, 228
- - - no metabolismo dos oligoelementos, 228, 229
- - efeitos das, 228-230
- - na composição corporal, 231, 232
- sistemas de controle das, 230
Clofibrato, 255
Cloridrato de ciproeptadina, 338, 339
Cloroquina, 308
Cobre, 265
- deficiência de, 375
Coenzima Q_{10}, 266
Colecalciferol, 274
Colecistocinina, 178
Colestase, manejo nutricional da, 158
Colesterol, 22, 23, 240
- transporte
- - inverso do, 252
- - reverso do, 254
- transtorno de orgia alimentar, 88
Colestiramina, 254
Colite ulcerativa, 137
Colonopatia fibrosante, 394
Co-morbidades, associadas à obesidade, 44, 45
Compartimento plasmático, 407
Competência, 125
- diretrizes para, 125
Composição corporal, 17-20, 402, 403
- avaliação
- - antropométrica, 18, 19
- - laboratorial, 19, 20
- - - absorciometria de raios X de energia dual, 19, 20
- - - ativação de nêutrons/contagem corporal total, 20
- - - diluição de isótopos, 19
- - - ressonância magnética, 20
- - - tomografia axial computadorizada, 20
- citocinas pró-inflamatórias, 231
- diferenças sexuais na, 353
- e crescimento, 350-353
- efeito da desnutrição sobre a, 23, 24
- fibrose cística, 397
- infecção pelo HIV, 298, 299
- obesidade e, 42, 43
- subnutrição, 57, 58
- tuberculose, 307
Composição do leite materno, 358
Comprimento/altura, na avaliação nutricional, 17
Condições de hidratação, na avaliação nutricional, 15
Condições nutricionais, avaliação clínica das, 14-17
- exame
- - clínico, 14, 15
- - físico, 15, 16
- - - avaliação antropométrica, 15
- - - avaliação da função muscular, 15
- - - condições de hidratação, 15
- - - pesquisa de deficiência de nutrientes específicos, 15, 16
Condições nutricionais, avaliação imunológica das, 23
- contagem de linfócitos, 23
- hipersensibilidade cutânea tardia, 23
Conexões metabólicas, 407, 408
Constipação, no suporte nutricional, 119
Consumo de leite materno, 359
Consunção, 315
Contagem
- corporal total, 20
- de linfócitos, 23
Controle da glicemia, fígado no, 150, 151
Cor pulmonale, 218
Coração, 245
- doença do, incidência, 242
Corcunda de viúva, 282
Cori, ciclo de, 318
Coronariopatia, 29
Corticosteróides, 338, 339
- doença óssea induzida por, 279, 280
- - ações mediadas pelo paratormônio, 279
Craniotabes, 373
Crescimento
- composição corporal e, 350-353
- crianças, 344, 346-353
- e alimentação complementar, 361
- infecção, 231
- lactente, 361, 362
- pré-escolares, 363, 364
- retardo do, causa básica, 369
Cretinismo, 374
Crianças
- caso ilustrativo, 417-419
- crescimento, 344, 346-353
- deficiência de cálcio, 277
- raquitismo, 275, 276
Crise celíaca, 138
Critérios de Roma, para a síndrome do intestino irritável, 146, 147
Crohn, doença de, 2, 137
Cromossomo Philadelphia, 210
Cryptosporidium, infecção por, 298

D

Dapsona, 139
Debilitação
- ética médica, 130, 131
- na infecção pelo HIV, 296-298
- tuberculose, 307
Decanoato de nandrolona, 206, 339
Deficiência(s)
- de minerais associadas à anorexia nervosa, 84
- energética crônica, 59
Degeneração combinada subaguda da medula espinal, 2
Demência, 130
Densidade mineral óssea (DMO), 274
Derivação jejunoileal, 52
Derivados do ácido nicotínico, 255
Dermatite herpetiforme, 137
Dermatose, 367
Desfecho da intervenção nutricional, na DPOC, 222-224
- composição dos suplementos nutricionais, 222, 223
- implementação prática da suplementação nutricional, 223, 224
- momento apropriado para suporte nutricional, 223
Desidratação
- grave, 381
- leve, 381
- moderada, 381
Desnutrição
- caso ilustrativo, 420-422
- do muesli, 363
- em crianças, 366-375
- - avaliação, 366, 367
- - - anamnese, 366
- - - exame clínico, 366, 367
- - - investigações especiais, 367
- - causas, 366
- - deficiências de micronutrientes, 372-375
- - diagnóstico, 370
- - grave, 370
- - rastreamento, 367
- - restrição do crescimento linear, 370
- - retardo no desenvolvimento, 367, 369, 370
- - síndrome consuntiva, 370
- - tratamento, 370-372
- em pacientes hospitalizados, 131, 132
- - autonomia, 132
- - beneficência, 131
- - justiça, 132
- - não-maleficência, 131, 132
- iatrogênica, 324-327
- - hipofagia, 324-326
- - má absorção, 326, 327
- icterícia obstrutiva, 414
- na doença intestinal inflamatória, 142, 143
- na fibrose cística, 394
- prevalência da, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 221
Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise, na obesidade, 37
Desvio
- biliopancreático, 52
- dos cátions intracelulares, 411
Determinantes da massa óssea máxima, 269
Dexametasona, 339
Diabetes melito, 178-180
- após transplante renal, 205
- bulimia nervosa, 87
- complicações, 179, 180
- diagnóstico de, 179
- - métodos e critérios para, 179
- formas de, 179
- HIV, 304
- manejo nutricional, 180, 181
- pancreatite, 181
- sintomas do, 179
- subnutrição, 67
- transtorno de orgia alimentar, 88
- tratamento, 179
Diálise, 192, 204
- peritoneal, 9
- - ambulatorial contínua (DPAC), 200
Diarréia, 119, 310-313

- AIDS e, 310
- criança agudamente enferma, 380-382
- da criança pequena, 363
- dieta, 312, 313
- do viajante, 310
- epidemiologia, 310
- persistente, 382
Dieta(s)
- anorexia nervosa, 80
- bulimia nervosa, 85
- de exclusão, 383
- diarréia infecciosa aguda, 312, 313
- e acidente vascular cerebral, 263
- e doença vascular periférica, 263
- e hipertensão arterial, 262, 263
- e insuficiência cardíaca crônica, 263, 264
- empíricas, 383
- hipoalergênicas, 383
- isenta de glúten, 139
- Mediterrânea, 261
- oligoantigênicas, 383
- rica em fibras, 149
Diferenças sexuais na composição corporal, 353
Dificuldades de deglutição, no suporte nutricional, 119
Dilemas éticos freqüentes, 127
Diluição de isótopos, 19
Diminuição da ingestão dietética, na fibrose cística, 394
Diretriz(es)
- nos cuidados éticos, 132-134
- para o controle nutricional de crianças desnutridas, 10
Disfagia, 135, 136, 414
- caso ilustrativo, 428
- causas mais comuns de, 136
- principais objetivos do manejo da, 136
Disfunção
- dos músculos esqueléticos, 220
- hepática, 152
Disgeusia, 316
Dislipidemia, 29
- causas secundárias de, 254
- resistência à insulina e, 75
- tipos de, 254
Dismotilidade alérgica alimentar, 99
Dismotilidade intestinal alérgica alimentar, 94
Dispnéia, 220
Distribuição
- da água corporal, 403
- da gordura, 43, 44
Doença(s)
- arterial coronariana (DAC), 245
- - ácidos graxos *trans*, 252
- - álcool, 259
- - alho, 260
- - antioxidantes, 258, 259
- - chá, 260
- - colesterol dietético e, 250, 251
- - dieta Mediterrânea, 261, 262
- - esteróis e estanóis vegetais, 259, 260
- - fármacos modificadores dos lipídios e, 254-257
- - fatores de risco de, 246
- - fibras, 259
- - gorduras, 245
- - - monoinsaturadas, 251, 252
- - - poliinsaturadas, 251
- - - saturadas, 248-250
- - lipídios dietéticos e, 247-252
- - peixe, ácidos graxos *n*-3 e morte súbita, 260, 261
- - proteína da soja, 259
- catabólica, caso ilustrativo, 425, 426
- celíaca, 5, 137-140
- - alimentos permitidos na, 139
- - alimentos proibidos na, 139
- - diagnóstico e triagem, 138, 139
- - doenças associadas à, 138
- - epidemiologia, 137
- - espectro da sensibilidade ao glúten, 137, 138
- - fracasso terapêutico, 140
- - latente, 138
- - patogenia, 137
- - sinais e sintomas da, 138
- - testes sorológicos para, 139
- - tratamento, 139, 140
- com herança mendeliana, e obesidade, 36
- da vesícula biliar, 29
- de Alzheimer, 130
- de armazenamento de glicogênio, 10
- de Crohn, 2, 137
- - nutrição enteral, 146
- de Kashin-Bech, 401
- de Keshan, 266, 401
- de Wilson, 158
- diverticular, 148, 149
- - definição, 148
- - epidemiologia, 148
- - fibras dietéticas e, 149
- do fígado, nutrição nas, 150-176
- do tecido conjuntivo, 281
- dos pés negros, 266
- enxerto-*versus*-hospedeiro, 213, 214
- hepática
- - parâmetros bioquímicos utilizados na avaliação da, 160
- - relacionada à fibrose cística, 394
- - sinais clínicos de, 159, 160
- infecciosas, 295-313
- intestinal inflamatória, 141-146
- - caso ilustrativo, 422-424
- - conseqüências da nutrição deficiente na, 145
- - conseqüências da nutrição inadequada na, 144, 145
- - deficiências de micronutrientes na, 144
- - - minerais e oligoelementos, 144
- - - vitaminas, 144
- - definição, 141, 142
- - desnutrição na, 142, 143
- - - aumento das perdas intestinais de proteínas, 143, 144
- - - ingestão precária de nutrientes, 143
- - - má-absorção de nutrientes, 144
- - - metabolismo aumentado, 143
- - epidemiologia, 142
- - manifestações clínicas e diagnóstico, 142
- - nutrição artificial como terapia adjuvante na, 145, 146
- - nutrição enteral como tratamento primário na, 146
- - patogenia, 142
- - suporte nutricional na, 145, 146
- - tratamento, 142
- óssea
- - agentes farmacêuticos na, 274
- - induzida por corticosteróides, 279, 280
- - nos prematuros, 278
- - pós-transplante, 280, 281
- por refluxo gastroesofágico, 136
- pulmonar inflamatória, 230
- pulmonar obstrutiva crônica, 218-221
- - morbidade na, 220, 221
- - mortalidade na, 220, 221
- - práticas dietéticas para, 222
- - prevalência da desnutrição na, 221
- que afetam o esqueleto, aspectos nutricionais, 268-283
- renal, tipos de, 190
- respiratórias, 218
- terminal, 130, 131
- utilizadas nos estudos de custo da obesidade e riscos relativos, 29
- vascular periférica, dieta e, 263
- venoclusiva do fígado, 215
Drenos, 292
Dronabinol, 303, 338, 339
DSM-IV, critérios do, para anorexia nervosa, 82
DXA (Ver Absorciometria dos raios X de dupla energia)

E

Edema, 162
- da fome *versus* marasmo, 408, 409
- no cérebro, 4
- problemas provocados por, 4
Efeito de Gibbs-Donnan, 403
Eicosanóides, 251
Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT), 38
Eletrólitos, 402
- conteúdo corporal de, 403, 404
- metabolismo dos, 411
- necessidades de, 3, 4
- realimentação, 411-413
Encefalopatia hepática, 163-167
- classificação da, 163, 164
- fatores precipitantes da, 164-166
- - ácidos graxos de cadeia curta, 166
- - alcalose, 166
- - álcool, 166
- - amônia, 164-166
- - *Helicobacter pylori*, 166
- - manganês, 166
- - mercaptanos, 166
- - neurotransmissores falsos, 166
- - zinco, 166
- tratamento da, 166, 167
- - assistência de suporte, 166
- - estimulação do metabolismo da amônia, 167
- - identificação e remoção dos fatores precipitantes, 167
- - limpeza do intestino, 167
Endocrinopatias, 37
Endotélio, 246
Energia
- caquexia do câncer, 316, 317
- doença hepática, 169
- DPAC, 204
- fibrose cística, 394, 395, 397
- hemodiálise, 203
- infecção pelo HIV, 299, 300
- insuficiência renal aguda, 191, 192
- insuficiência renal crônica, 199
- necessidades de, 4, 5
- obesidade, 30, 31
- restrição de, 71
- subnutrição, 58, 59
Enfisema, 219
Enterocolite neutropênica, 211
Enteropatia
- da AIDS idiopática, 310
- sensível a alimentos, 97
- tropical, 140, 141
- - conceito, 140, 141
- - epidemiologia, 140, 141
- - patogenia, 141
- - patologia, 141
- - relevância clínica, 141
- - tratamento, 141
Enterostomia, 111

Envelhecimento, 71
Enzimas produzidas pelo pâncreas, 178
Eosinófilos, nas alergias alimentares, 103
Epidemiologia
- genética, 33, 34
- molecular, 34-37
Equação(ões)
- de gasto de energia de Ireton-Jones, 107
- de Harris-Benedict, 64, 107
- de Schofield, 107
- do balanço energético, 30
Equilíbrio hídrico, na bulimia nervosa, 86
Equipe de suporte nutricional, 119
Ergocalciferol, 274
Ergosterol, 275
Eritromicina, 111
Eritropoetina, síntese de, 6
Erros inatos do metabolismo, 383-387
- exigências nutricionais e, 5
Escala de Coma de Glasgow, 164
Escolares, nutrição de, 366
- transtornos alimentares, 365, 366
Escorbuto, 375
Escore
- de Child-Turcotte-Pugh, 160, 162
- de Glasgow, 182
- de Ranson, 182
Esofagite, 136
Esôfago, câncer do, 136
Espaço intersticial, 404, 405
Espectroscopia
- de bioimpedância, 19
- por ressonância magnética nuclear, 24
Espironolactona, 162
Espru tropical, 140, 141
- conceito, 140, 141
- epidemiologia, 140, 141
- patogenia, 141
- patologia, 141
- relevância clínica, 141
- tratamento, 141
Esqueleto, 268
- aspectos nutricionais das doenças que afetam o, 268-283
- avaliação diagnóstica por imagem do, 274, 275
Esquemas de alimentação, nas exigências nutricionais, 10
Essencialidade condicional, 65
Estabelecimento da amamentação, 359
Estado catabólico, 228
Estanóis vegetais, 259
Estatinas, 255, 257
Esteato-hepatite, 76
Esteatorréia, 163
Esteatose hepática não-alcoólica, 156, 157
Ésteres de colesterol, 246
Esteróides anabólicos, 302, 339
Estirão puberal, 348
Estômago, câncer do, 136
Estresse
- anorexia nervosa, 80
- oxidante, 156
- resposta de, ao traumatismo, 284-288
- subnutrição, 61, 62
Estria gordurosa, 246
Estrogênios, 280
Etanol
- consumo excessivo de, 76
- hipóxia, 156
- oxidação do, 155, 156
Ética médica
- e nutrição, 122-134
- histórico da, 123, 124
- os quatros princípios da, 124
Excreção urinária de hidroxiprolina, 21
Exercício(s), 50
- de resistência progressivos, 302
- doença pulmonar obstrutiva crônica, 223
- intolerância ao, 220
Exigências nutricionais, 3-11
- alimentação gástrica e jejunal, 8
- bloqueios metabólicos adquiridos, 5-7
- efeito da via de alimentação sobre as, 7, 8
- energia, 4, 5
- erros inatos do metabolismo, 5
- esquemas de alimentação, 10, 11
- estrutura e função, 11
- líquido e eletrólitos, 3, 4
- nutrição parenteral, 8
- pele, 9
- peritoneal, 9
- proteína, 4
- retal, 8, 9
- subcutânea, 8
Expansão absoluta da água extracelular, 409, 410
Explosão da tecnologia médica, 122

F

Faixas de referência bioquímicas apropriadas para a idade, 273
- fator de crescimento semelhante à insulina 1, 273
- fosfatase alcalina, 273
- fosfato, 273
- osteocalcina, 273
Falência de múltiplos órgãos, 181, 182
Farmacoterapia, para obesidade, 50-52
Fator(es)
- ambientais, obesidade e, 39, 40
- de crescimento semelhante à insulina 1, 273
- de mobilização
- - das proteínas, 324
- - dos lipídios, 324
- de necrose tumoral, 227, 410
- de vulnerabilidade pessoal, nos transtornos alimentares, 81
- genéticos, obesidade e, 33
- nutricionais envolvidos na regulação da pressão arterial, 262, 263
- que afetam o metabolismo da glicose, 395
- transformador do crescimento beta, 100
Fenilalanina hidroxilase, deficiência da, 5
Fenilcetonúria, 5, 92, 385-387
Fenilpropanolamina, 51
Fenitoína, 115, 116
Feridas, edema nas, 4
Ferramentas de avaliação nutricional na tomada de decisão clínica, 25, 26
- Avaliação Global Subjetiva (SGA), 25, 26
- Indicador Prognóstico Hospitalar (HPI), 25
- Índice Nutricional Prognóstico (PNI), 25
Ferro, 66
- deficiência de, 372, 373, 400
- efeitos adversos do, 84
Fertilidade
- anorexia nervosa e, 84
- fibrose cística, 396
Fezes disentéricas, 310
Fibras, 259
- doença diverticular, 149
Fibratos, 255
Fibrose
- cística, 277, 281, 391
- - aumento
- - - das necessidades energéticas, 394
- - - das perdas de energia, 394, 395
- - colonopatia fibrosante, 394
- - definição, 391
- - desnutrição na, 394, 395
- - diabetes relacionado à, 395, 396
- - diminuição da ingestão dietética, 394
- - distúrbios alimentares na, 396
- - doença hepática relacionada à, 394
- - estado dos minerais na, 400, 401
- - insuficiência pancreática, 393
- - manejo nutricional, 397, 398
- - manifestação respiratória, 392, 393
- - manifestações clínicas, 392-394
- - novos tratamentos, 401
- - osteoporose relacionada à, 396
- - pancreatite, 394
- - patologia, 391
- - problemas de fertilidade na, 396
- - refluxo gastroesofágico, 394
- - síndrome de obstrução intestinal distal, 393
- - suplementação vitamínica na, 398-400
- - suporte nutricional na, 398
- - transplante de pulmão na, 397
- pulmonar, 218
Fígado, 150
- anatomia, 150
- armazenamento de nutrientes, 152
- controle da glicemia, 150, 151
- doenças do, 152-159
- - ascite, 162, 163
- - cirrose, 159
- - - manifestações e complicações da, 159-167
- - de Wilson, 158
- - encefalopatia hepática, 163-167
- - escore de Child-Turcotte-Pugh para, 160, 162
- - esteatorréia, 163
- - esteatose hepática não-alcoólica, 156, 157
- - hemocromatose, 158, 159
- - hepatite crônica, 154
- - hepatite viral aguda, 152-154
- - hepatopatia alcoólica, 155, 156
- - hepatopatia colestática, 157, 158
- - hereditárias, 158, 159
- - hipertensão porta, 161, 162
- - icterícia, 163
- - insuficiência hepática aguda, 154, 155
- - manejo nutricional, 167-176
- - venoclusiva, 215
- edema no, 4
- função(ões), 150-152
- - anabólicas, 150-152
- - catabólicas, 152
- - homeostática, 152
- lesão oxidativa do, 156
- metabolismo
- - das proteínas e dos aminoácidos, 151
- - dos lipídios, 151, 152
- transplante de, 167, 174, 176
Fístulas enterocutâneas, suporte parenteral e, 116
Fístulas pancreáticas, 187
Fitomenadiona, 362
Fitosterol, 259
Flunarizina, 41
Fluorouracil, 42
Folato, doença cardiovascular e, 264, 265
Fórmulas alimentares, 359, 360
Fosfatase alcalina, 273
Fosfato, 273
- anorexia nervosa, 84
- insuficiência renal crônica, 193
- suporte nutricional, 118
Fosfoenolpiruvato-carboxicinase, 340
Fósforo, 270, 271

Fração
- facultativa, 32
- intercambiável, 404
- não-intercambiável, 404
Fraturas
- de vértebras, 282
- do colo do fêmur, 282
- do punho, 282
Função
- imunológica, na subnutrição, 61
- muscular, avaliação da, 15, 24
- - efeito da desnutrição, 23, 24

G

GABA (Ver Ácido gama-aminobutírico)
Gasto energético, 32
- diário total (GEDT), 221
- em repouso (GER), 221
- total (GET), 221
Gastrite, consumo de álcool e, 76
Gastroplastia, 52
Gastrostomia, 111
- endoscópica percutânea, 377
Gêmeos
- dizigóticos, 33
- monozigóticos, 33
Genfibrozila, 255
Giba de búfalo, 303
Gibbs-Donnan, efeito de, 403
Glândulas salivares, na bulimia nervosa, 87
Glasgow, Escore de, 182
Gliadinas, 137
Glicocorticóides, 158
- e ganho de peso, 42
Gliconato de cálcio, 158
Gliconeogênese, 60
Glicose
- crianças, 378, 379
- fatores que afetam o metabolismo da, 395
- resposta inflamatória sistêmica, 232
- sistema imunológico, 228
- transporte da, 407
Glitazonas, e ganho de peso, 42
Glucagon, 62
- produção de, 178
Glutamina, 120
- caquexia do câncer, 341, 342
- doença hepática, 167
- subnutrição, 65
Glutationa, na defesa antioxidante, 233, 234
Glúten, 5, 137
- dieta isenta de, 139
Gordura(s), 107
- da dieta, na insuficiência renal crônica, 193
- doença hepática, 172, 173
- e função imunológica, 241
- infecção pelo HIV, 300
- nas respostas a agentes inflamatórios e doenças, 239-241
Gota, 29
Gotas de vitamina, 362
Gravidez, obesidade e, 40, 41

H

HAART (Ver Terapia anti-retroviral altamente ativa)
Hamwi, tabelas de, 17
Harris-Benedict, equação de, 107
HDL-colesterol, 252
Helicobacter pylori, 166
Hematologia, anorexia nervosa e, 84
Hemocromatose, 158, 159
- evolução clínica e o estado do ferro na, 158
Hemodiálise, 202, 206
Hemoglobina
- glicosilada, 181
- síntese de, 6
Hemolipodiálise, 206
Hepatite
- alcoólica, 156
- crônica, 154
- viral aguda, 152-154
- - classificação da, 153
- - sinais e sintomas da, 153, 154
Hepatopatia alcoólica, 155, 156
- patogenia e complicações da, 155, 156
- - acetaldeído, 155
- - alteração redox, 155, 156
- - estresse oxidante, 156
- - hipóxia, 156
Hepatopatia colestática, 157, 158
Hidroxiprolina, 21
Hiperalimentação, 107
Hiperamonemia, 164
Hipercalemia, 203
Hipercatabolismo, 190
Hipercolesterolemia, 193
Hiperfosfatemia, 193
Hiperglicemia, 210, 243
Hiperinsulinemia, 72
- característica da obesidade, 39
Hiperlipidemia, 206, 304, 305, 319
Hipermetabolisno, 221, 285
Hiperparatireoidismo, 278
- na insuficiência renal aguda, 190
Hipersegmentação colônica, 149
Hipersensibilidade
- citotóxica, 93
- cutânea tardia, 23
- imediata ou anafilaxia, 93
- por imunocomplexos, 93
- tardia, 93
Hipertensão, 29
- dieta e, 262
- insuficiência renal crônica, 193
- porta, 161, 162
- resistência à insulina e, 75, 76
- transtorno de orgia alimentar, 88
Hipertrigliceridemia, 255
Hipertrofia muscular do cólon, 149
Hiperuricemia, 72
Hipoalbuminemia, 320, 411
Hipodipsia, 414
Hipofagia, 324-326
Hipofosfatemia, 411
Hipoglicemia, 156
Hipogonadismo, 300
Hipopotassemia, 411
Hipovolemia, 407
Hipóxia, 156
Histidina, 5
HIV (Ver Vírus da imunodeficiência humana)
Hodgkin, linfoma de, 210
Homeostasia dos íons minerais, 269-273
- cálcio, 269, 270
- em prematuros, 278, 279
- fósforo, 270, 271
- metabolismo da vitamina D, 271-273
Hordeínas, 137
Hormônio(s)
- do crescimento, 6, 302, 303
- - caquexia do câncer, 340
- - recombinante, 206
- do sistema imunológico, 227
- sexuais, 280

I

Ibuprofeno, 340
Icterícia obstrutiva, 414
Idoso, subnutrição no, 63, 64
Íleo paralítico, 9
- alimentação enteral e, 111
- pós-operatório, 293
Ileotiflite, 211, 212
Ilhotas de Langerhans, 178
Impedância bioelétrica, 168
Impulso antidiurético, 409
Imunoglobulinas, 227
Imunomodulação, 235, 238-242
Imunonutrição, 120
Inanição crônica, compartimentos de água corporal na, 408, 409
Indicador Prognóstico Hospitalar (HPI), 25
Índice(s)
- bioquímicos das condições nutricionais, 20-23
- creatinina-altura (ICA), 20, 21
- de massa corporal, 11, 17, 27, 28, 387
- - classificação de risco de saúde segundo o, 18
- de Quetelet, 27
- glicêmico, 181
- imunológicos, 197
- nutricional prognóstico (PNI), 25
Infecção(ões)
- crescimento, 231
- defesas antioxidantes, 233
- - depleção das, 234
- gastrintestinais, 309-313
- - definição, 309, 310
- - dieta, 312, 313
- - epidemiologia, 310
- - etiopatogenia, 309, 310
- - manejo nutricional e metabólico das, 311, 312
- - soluções de reidratação oral, 312
- - terapia específica das, 311
- - vírus responsáveis por, 310
- pelo vírus da imunodeficiência humana, 296-306
Inflamação, 196
Influências psicossociais, na obesidade, 40
Infusão(ões)
- de emulsão lipídica, 74
- retal, 8
- subcutâneas, 8
Ingestão precária de nutrientes, na doença intestinal inflamatória, 143
Inibidores
- da monoamina oxidase
- - e ganho de peso, 41
- - intolerância alimentar, 92
- específicos da recaptação de serotonina, e ganho de peso, 41
- metabólicos, 340
Insuficiência
- cardíaca congestiva, 413, 414
- cardíaca crônica, dieta e, 263, 264
- hepática aguda, 154, 155
- pancreática, 393
- renal aguda, 189-192
- - alterações metabólicas, 190, 191
- - catabolismo das proteínas, 190, 191
- - demandas
- - - de nitrogênio, 192
- - - de vitaminas, 192
- - - energéticas, 191, 192
- - metabolismo
- - - das proteínas, 191

- - - dos lipídios, 191
- - prevalência da, 189
- - tratamento nutricional na, 191, 192
- renal crônica, 192-200
- - avaliação do estado nutricional, 196-198
- - - índices bioquímicos, 197
- - - índices imunológicos, 197
- - - medidas antropométricas, 196, 197
- - - medidas da composição corporal, 197, 198
- - - métodos subjetivos, 196
- - - nutrientes, 196
- - causas de desnutrição, 194-196
- - - acidose metabólica, 194, 195
- - - redução da ingestão de alimentos, 194
- - controle dos sintomas de uremia, 194
- - desnutrição protéico-energética, 194
- - evitar a desnutrição, 193, 194
- - fosfato, 193
- - gordura dietética, 193
- - hiperglicemia, 193
- - hipertensão, 193
- - metabolismo
- - - das proteínas, 195, 196
- - - dos carboidratos, 195
- - - dos lipídios, 195
- - papel da inflamação, 196
- - princípios básicos e metas da terapia nutricional, 192-194
- - proteínas, 192, 193
- - proteinúria, 193
- - retardo na progressão da, 192
- - terapia nutricional clínica, 198-200
- - - energia, 199
- - - minerais, 199, 200
- - - proteínas, 198, 199
- - - vitaminas, 199, 200
Insulina
- caquexia do câncer, 340
- deficiência de, 179
- diabetes do tipo 1, 179
- diabetes do tipo 2, 179
- obesidade, 37-39
- produção de, 178
- subnutrição, 61
Interação entre os nutrientes, nutrição e, 2
Interferons, 227
Interleucinas, 227
Intolerância
- alimentar, 91, 92, 383
- - formas de, 93
- ao exercício, 220
Intoxicação alimentar, 310
Iodo, deficiência de, 374
Íons minerais, homeostasia dos, 269-273
Ireton-Jones, equações de gasto de energia de, 107
Isótopos, diluição de, 19

J

Jejum pré-operatório, 291
Justiça, na ética médica, 124

K

Kashin-Bech, doença de, 401
Keshan, doença de, 266, 401
Kupfer, células de, 152
Kwashiorkor, 22, 370, 408, 409

L

Lactente, alimentação do, 357-363
Lactulose, 172
Langerhans, ilhotas de, 178
Lanugem, 83
Laurence-Moon, síndrome de, 35
LDL-colesterol, 252
Lei de Starling, 404
Leite de vaca, alergia ao, 97, 98
Leite materno
- composição do, 358
- consumo de, 359
Lentidão do esvaziamento gástrico, 9
Leptina, 30, 228, 316
- anorexia nervosa, 80
Lesão pulmonar aguda, 224
Leucemia
- linfocítica aguda, 210
- linfocítica crônica, 210
- mielóide aguda, 209, 210
- mielóide crônica, 210
Leucoplaquia pilosa oral, 296
Limpeza do intestino, na encefalopatia hepática, 167
Linfadenopatia generalizada persistente, 296
Linfócitos, 227
- contagem de, 23
Linfoma
- de Hodgkin, 210
- não-Hodgkin, 211
Lipídios
- caquexia do câncer, 319
- crianças, 379
- doença inflamatória, 241, 242
- efeitos imunomoduladores dos, 238-242
- insuficiência renal aguda, 191
- insuficiência renal crônica, 195
- metabolismo, 151, 152
Lipoproteína(s), 245
- de alta densidade, 257
- de baixa densidade (LDL), 246
- de densidade intermediária (IDL), 252
- de densidade muito baixa (VLDL), 252
- estrutura das, 252
- metabolismo das, 253-258
- plasmáticas, 252
- - composição das, 253
Líquido(s)
- administração excessiva de, 3
- desvios de, 406
- hemodiálise, 203
- necessidades de, 3, 4
- retenção de, 3, 173
Loratadina, 41

M

Má absorção
- caquexia do câncer, 326, 327
Macrocefalia, 17
Macrófagos, 227
Macromoléculas, 405
Magnésio, 119
- doença cardiovascular, 265
- na "crise celíaca", 140
Malária, 308, 309
- desnutrição protéico-energética na, 308, 309
- epidemiologia e importância, 308
- micronutrientes e, 309
- quadro clínico, 308
- tratamento, 308
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), 12, 13
Manchas de Bitot, 16
Manejo nutricional na doença hepática, 167-176
- agentes anabólicos, 173
- avaliação do estado nutricional, 167, 168
- carboidratos, 172, 173
- energia, 169
- gorduras, 172, 173
- minerais, 173
- nutrição
- - enteral, 173, 174
- - no transplante de fígado, 174, 176
- - parenteral total, 174
- prevalência e causas da desnutrição, 168, 169
- proteína, 169, 172
- sódio e líquido, 173
- suporte nutricional, 173, 174
- vitaminas, 173
Manganês, 166
- doença cardiovascular, 265
Manipulação metabólica, 342, 343
Marasmo, 370, 408, 409
Marcapasso gástrico, 54
Marcos do desenvolvimento, 354
Massa
- celular corporal, 107, 404
- magra, 18
- muscular, 11
Mastócitos, nas alergias alimentares, 103
Mecanismos básicos da resposta imune a antígenos dietéticos, 100-104
- apresentação do antígeno pelo epitélio, 101
- células T auxiliares, 101, 102
- controle das respostas das células B, 102
- distribuição das células T no intestino, 101
- importância da produção de IgA da mucosa, 102
- linfócitos
- - diferenciação no intestino, 100, 101
- - primitivos, 100
- mastócitos e eosinófilos nas alergias alimentares, 103
- mudança para a IgE nas células B, 102, 103
- tolerância oral a antígenos dietéticos, 103, 104
Mediadores hormonais, na subnutrição, 61
Medidas antropométricas, 196, 197
Medidas da composição corporal, 197, 198
Mefloquina, 308
Melatonina, 340
Mercaptanos, 166
Metabolismo
- aumentado, na doença intestinal inflamatória, 143
- da glicose, álcool e, 77
- da vitamina D, 271-273
- das lipoproteínas, 253-258
- das proteínas, 286, 287
- energético, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 221
- erros inatos do, 383-387
- ósseo, 268, 269
Metformina, 42
3-Metil-histidina, 21
Metilprednisolona, 339
Metionina, 265
Metoclopramida, 111
Métodos para avaliação do excesso de peso e da obesidade, 42
Metronidazol, 167
Microcefalia, 17
Micronutrientes
- crianças, 372-375
- doença intestinal inflamatória, 144
- e doença cardiovascular, 264-266
- e HIV, 305
- malária, 309
- manifestações clínicas das deficiências de, 66

- tuberculose, 308
Mieloma múltiplo, 323
Minerais
- deficiência de, e anorexia nervosa, 84
- doença
- - cardiovascular, 265
- - hepática, 173
- - intestinal inflamatória, 144
- fibrose cística, 400, 401
- insuficiência renal crônica, 199
Miochose, 149
Miopatia proximal, na anorexia nervosa, 83
Modelagem, osso, 268
Modelo
- ICP do crescimento humano, 348
- psicossomático, de obesidade, 40
Modificadores da resposta biológica, 142
Moléculas de adesão, 246
Mucosite do trato gastrintestinal, 211, 212
Mudança na relação médico-paciente, 122
Mudanças no estilo de vida, obesidade e, 47
Mycobacterium avium, infecção por, 296

N

Não-maleficência, na ética médica, 124
Náuseas, no suporte nutricional, 119, 120
Necrobiose, 285
Néfron, 189
Nefropatia diabética, 200
Neomicina, 167
Neoplasias malignas hematológicas, 209-211
- alteração do metabolismo, 214, 215
- leucemia linfocítica
- - aguda, 210
- - crônica, 210
- leucemia mielóide
- - aguda, 209, 210
- - crônica, 210
- linfoma
- - de Hodgkin, 210
- - não-Hodgkin, 211
- princípios básicos de intervenção nutricional nas, 211-215
- - alteração do metabolismo, 214, 215
- - doença
- - - de enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH), 214
- - - venoclusiva do fígado, 215
- - mucosite do trato gastrintestinal, 211, 212
- - transplante de
- - - células progenitoras do sangue periférico, 213
- - - células-tronco hematopoéticas, 212
- - - medula óssea alogênica, 212, 213
- - - medula óssea autóloga, 213
- - - sangue do cordão, 213
- riscos nutricionais relacionados com a doença e seu tratamento nas, 209
- síndrome mielodisplásica, 209
- transtornos
- - linfoproliferativos, 210, 211
- - mieloproliferativos, 209, 210
Neuropatia diabética, 180
Neurotransmissores falsos, 166
Niacina, 255
Nitrogênio
- crianças, 379, 380
- e proteína corporal total, 20
- insuficiência renal aguda, 192
Nível de atividade física (NAF), 32
Nutrição
- artificial, 125
- - doença intestinal inflamatória, 145, 146
- - pancreatite, 183
- como tratamento, 375-387
- complicações associadas à (CAN), 14
- e caquexia cardíaca, 264
- e hidratação
- - artificiais, 125
- - orais, 125
- e o pâncreas, 178-187
- e sistemas imunológico e inflamatório, 226-244
- enteral, 108-113, 120
- - câncer, 328
- - crianças, 376, 377
- - doença de Crohn, 146
- - doença hepática, 173, 174
- - domiciliar, 335
- - função imune, 242, 243
- - HIV, 302
- - no pós-operatório, 293
- - pancreatite, 184, 185
- - tipos de, 377
- ética e, 122-134
- excessiva, 2, 27-55
- insuficiente, efeitos físicos e psicossociais da, 2
- intravenosa, 9
- nas doenças do fígado, 150-176
- no transplante de fígado, 174
- parenteral, 8, 116-118
- - acesso para, 378
- - acesso por cateter, 116, 117
- - administração de, 378-380
- - crianças, 378
- - domiciliar, 335
- - HIV, 302
- - intradialítica, 120
- - lesão oxidante e, 234, 235
- - monitoramento e complicações da, 117, 118
- - pancreatite, 183, 184
- - parâmetros a serem avaliados na, 117
- - sistema imune, 242, 243
- - soluções de, 117
- - total
- - - efeitos adversos, 243
- - - problemas associados à, 243, 244
- pediátrica, 344-346
- - aplicações da ciência nutricional, 345
- - aporte inadequado de nutrientes, 345
- - crescimento, 346-353
- - - desvios fisiológicos das referências de, 349, 350
- - - ideal, 349
- - - referências e tabelas de crescimento, 346
- - - tabelas de distância e de velocidade, 346-348
- - demandas, 344
- - relevância a longo prazo da, 345, 346
- princípios da, 1-13
Nutrientes
- alterações no metabolismo dos, 195, 196
- armazenamento de, 152
- crescimento, 350-353
- ingestão precária de, 143
- modulação de, 340, 341
- na anorexia nervosa, 84

O

Obesidade
- alterações endócrinas como conseqüência da, 37-39
- aporte energético, 30, 31
- apresentação clínica, 42-45
- - co-morbidades, 44, 45
- - composição corporal, 42, 43
- - distribuição da gordura, 43, 44
- avaliação clínica, 45, 46
- características dos métodos de estimativa da gordura corporal para, 43
- caso ilustrativo, 429
- causas diversas, 40-42
- central ou abdominal, 44
- custos econômicos da, 29
- de tipo andróide ou masculino, 43, 44
- de tipo ginóide ou feminino, 43
- definições e classificação, 27, 28
- epidemiologia
- - genética, 33, 34
- - molecular, 34-37
- equação do balanço energético, 30
- escala do problema, 28
- estudos que efetuaram análise de genoma da, 37
- etiologia, 29-42
- exigências energéticas na, cálculo das, 107
- fatores ambientais, 39, 40
- fatores genéticos, 33
- gasto energético, 32
- hiperinsulinemia característica da, 39
- impacto econômico e carga global, 28, 29
- influências psicossociais, 40
- manejo dietético na, 47-50
- modelo
- - psicobiológico, 40
- - psicossomático, 40
- na infância, 387
- - complicações, 387, 388
- - prevenção, 388, 389
- - tratamento, 388
- prevenção, 54, 55
- - iniciativas em contextos-chave, 55
- - na infância, 54, 55
- transtornos endócrinos, 37-39
- - endocrinopatias, 37
- tratamento, 46-54
- - atividade física, 50
- - balão intragástrico, 54
- - cirurgia bariátrica, 52, 53
- - farmacoterapia, 50-52
- - manejo dietético, 47-50
- - marcapasso gástrico, 54
- - mudanças no estilo de vida, 47
- - princípios gerais, 47
Oligoelementos, 144
- alterações no metabolismo dos, 228, 229
- crianças, 380
Ondansetrona, 338, 339
Orlistate, 50, 51
Ornitina, 167
Osmolaridade dos líquidos corporais, controle da, 406
Osmorreceptores, 407
Osso
- crescimento, 268
- metabolismo, 205, 268, 269
Osteoartrite, 29
Osteoblastos, 268
Osteocalcina, 273
Osteócitos, 269
Osteoclastos, 268
Osteomalacia, 275-278
- deficiência dietética grave de cálcio, 277
- distúrbios genéticos, 278
- doença renal crônica, 277
- em adultos, 277
Osteoporose, 11
- anorexia nervosa, 83, 84
- associada a doença crônica, 281
- induzida por esteróides, 279
- - prevenção e tratamento da, 280
- relacionada à fibrose cística, 396
- senil, 282, 283

- - estratégias preventivas, 282, 283
- - fisiopatologia, 282
Ovos, alergia a, 98
Oxandrolona, 339
Óxido nítrico, 246
- liberação endotelial de, e insulina, 75

P

Paciente
- gravemente traumatizado, alimentação no, 292, 293
- pletórico azulado, 219
- soprador rosado, 219
Padrões de respostas alérgicas a alimentos, 94, 95
- sintomas de início
- - rápido, 94
- - tardio, 94, 95
Palidez, 367
Pâncreas, 178
Pancreatectomia, 326
Pancreatite, 181
- aguda
- - conseqüências metabólicas da, 183
- - escores de gravidade, 182, 183
- - falência de múltiplos órgãos, 181, 182
- - fases, 181
- - patogenia da, 181, 182
- - síndrome de resposta inflamatória sistêmica, 181, 182
- crônica, 185-187
- - estado nutricional e deficiências, 186
- - manejo nutricional das complicações relacionadas à, 187
- - nutrição artificial na, 186, 187
- diretrizes práticas para suporte nutricional, 185, 186
- grave, 181
- micronutrientes, 185
- necessidades
- - de proteínas, 185
- - energéticas, 185
Pé diabético, 180
Pediatria, 344
Pelagra, 375
Pele
- irradiação da, 9
- na anorexia nervosa, 83
Pentoxifilina, 323, 340
Perda de peso
- causas da, 221, 222
- doença pulmonar obstrutiva crônica e, 219
- na avaliação nutricional, 17, 18
- prevalência e conseqüências da, 219-221
Pesagem subaquática, 43
Peso corporal
- complicações relacionadas ao, na anorexia nervosa, 83
- consumo de álcool e, 76, 77
- diabetes tipo 1, 180
- infecção pelo HIV, 298
- na avaliação nutricional, 17
Pesquisa de deficiência de nutrientes específicos, 15, 16
Pizotifeno, 41
Placa aterosclerótica, 246
Pletismografia de deslocamento de ar (BOD-POD), 43
Pneumocystis carinii, pneumonia por, 296, 298
Polimorfismos de nucleotídio único, 230
Polipeptídeo
- intestinal vasoativo, 178
- pancreático, 178
Potássio, 9, 118
- anorexia nervosa, 84
- doença cardiovascular, 265
Potencialização da absorção do sódio pela glicose, 2
Prader-Willi, síndrome de, 35
Pré-albumina, 22, 197
- de ligação da tiroxina, 22
Prednisolona, 339
Prematuros, doença óssea nos, 278, 279
- alterações
- - bioquímicas, 278
- - radiológicas, 279
- aporte de substratos, 279
Preocupações sobre contenção de custos, 122
Prescrição dietética
- na diálise peritoneal ambulatorial contínua, 204
- na hemodiálise, 202-204
Pressão arterial
- álcool e, 77
- redução da, pela dieta, 262
Prevenção
- da obesidade, 54, 55
- - iniciativas em contextos-chave, 55
- - na infância, 54, 55
- subnutrição, 67, 68
Princípio ético da justiça, 127, 128
Princípios da nutrição clínica, 1-13
- espectro dos problemas nutricionais, 1-3
- exigências nutricionais, 3-11
- perspectivas futuras, 12
- vias de manejo, 11, 12
Problemas
- cardiovasculares, na anorexia nervosa, 83, 84
- nutricionais, espectro dos, 1-3
Produtos de liberação controlada, na alimentação enteral, 113, 115
Programa de rastreamento (*screening*), 12
Prolaminas, 137
Proteína(s)
- alterações na síntese hepática de, 229, 230
- C reativa, 230
- caquexia do câncer, 320, 321
- da soja, 259
- de ligação do retinol, 22
- do choque térmico, 230
- doença hepática, 169
- doença intestinal inflamatória, 143, 144
- DPAC, 204
- função hepática, 151
- hemodiálise, 202, 203
- infecção pelo HIV, 300
- insuficiência renal aguda, 190, 191
- insuficiência renal crônica, 192, 193, 197
- ligadora do retinol, 399
- metabolismo das, 286, 287
- necessidades de, 4
- subnutrição, 59-61
Proteinúria, 193
Provas funcionais de desnutrição, 23-25
- avaliação da função muscular, 24
- efeito da desnutrição sobre a composição corporal e a função muscular, 23, 24
- formas de avaliar o efeito da realimentação na energética mitocondrial, 24
- mecanismos de mudanças na função muscular, 24, 25
Provas terapêuticas por tempo limitado, 125, 126
Pseudocistos, 187
Puberdade, 349
Pulmão, 218
- de fazendeiro, 231
- doença pulmonar obstrutiva crônica, 218, 219
- lesão aguda do, 224

Q

Qualidade de vida relacionada com a saúde, 221
Quebec Family Study, 33, 34
Queilose, 367
Quetelet, índice de, 27, 28
Quilomícrons, 252

R

Radicais livres, 9
Ranson, Escore de, 182
Raquitismo, 275-278
- deficiência dietética grave de cálcio, 277
- distúrbios genéticos, 278
- doença renal crônica, 277
- em lactentes e crianças de pouca idade, 275, 276
- - características
- - - bioquímicas, 276
- - - radiológicas, 276
- - manifestações clínicas, 276
- - prevenção, 276
- familiar hipofosfatêmico, 373
- fatores de risco, 275
Rastreamento (*screening*) nutricional, 12
Razão cintura-quadril, 18
Reações adversas a alimentos, 91-104
Reagentes de fase aguda negativos, 229
Receptores TNF solúveis, 221
Redução do aporte dietético, na doença pulmonar obstrutiva crônica, 222
Refluxo gastroesofágico, 94, 95, 394
- doença por, 136
Regressão do coeficiente de inteligência, 10
Regulação dos compartimentos de água corporal, 406, 407
Regulador transmembrana da fibrose cística, 391
Relação da circunferência cintura-quadril (RCCQ), 44
Remanescentes de quilomícrons, 252
Remodelagem, osso, 268
Reposição
- de líquidos, 381, 382
- hidroeletrolítica intravenosa, na "crise celíaca", 140
- tecidual, 9
Resinas, 254, 255
Resistência à insulina, 72, 73, 287, 288
- ácidos graxos na, 74
- caquexia do câncer, 321
- e dislipidemia, 75
- e hipertensão, 75, 76
- esteatose hepática não-alcoólica, 156
- fisiopatologia da, 72, 73
- HIV, 304
- no diabetes melito tipo 2, 29
Resistina, 67
Resposta imunológica, 227
Restrição do crescimento linear, 352
Retardo
- na progressão da doença renal, 192, 193
- no desenvolvimento, nutrição e, 367
Retinopatia diabética, 179
Riboflavina, deficiência de, 375
Rim(ns), 189
- na bulimia nervosa, 87
Rosário raquítico, 276, 373

S

Schofield, equação de, 107
Secalinas, 137

Secretina, 178
Sede
- icterícia obstrutiva, 414
- regulação, 407
Selênio, 144, 401
- deficiência de, 375
- doença cardiovascular, 266
Sepse, 118, 231
Serotonina, anorexia nervosa e, 80
Sibutramina, 50, 51
Síndrome(s)
- de alimentação noturna, 89
- de angústia respiratória do adulto, 224
- de Bardet-Biedl, 35
- de Carpenter, 35
- de debilitação por HIV, 296
- - definição da, 296
- - epidemiologia da, 296, 297
- de dismotilidade alérgica alimentar, 99
- de "dumping", 112, 118
- de imunodeficiência adquirida (AIDS), 130, 131, 296
- de Laurence-Moon, 35
- de lipodistrofia associada ao HIV, 303, 304
- de obstrução intestinal distal, 393
- de Prader-Willi, 35
- de realimentação, 9, 118, 119
- de resistência à insulina, 262
- de resposta
- - antiinflamatória compensatória, 230
- - inflamatória sistêmica, 181, 182, 230
- de Summit, 35
- de Wernicke-Korsakoff, 16
- do intestino curto, 10, 116, 136, 137
- do intestino irritável, 146-148
- - conseqüências nutricionais da, 148
- - definição da, 146
- - epidemiologia da, 147
- - intolerância a alimentos e, 147, 148
- - manejo dietético da, 148
- - patogenia da, 147
- do refresco, 363
- mendelianas de obesidade, 35
- metabólica, 71, 72
- - manejo dietético da, 75
- mielodisplásica, 209
- nefrótica, 200
- X, 72
Sistema
- de infusão basal, 181
- de oxidação do etanol microssomial, 76
- endócrino, na anorexia nervosa, 84
- imunológico, 226
- - ativação, 227
- - defesas antioxidantes, 233
- - nutrição, 227
Sódio, 403, 404
- doença
- - cardiovascular, 265
- - hepática, 173
- fígado, 152
- regulação da pressão arterial, 262
- retenção de, 411
Soja, alergia à, 98
Soluções de reidratação oral, 312
Somatostatina, 178
Sondas, 292
Starling, lei de, 404
Subnutrição, 57-68
- avaliação da, 64
- caquexia do câncer, 316
- complicada por estresse, fisiopatologia da, 61, 62
- - mediadores hormonais, 62
- - metabolismo
- - - das proteínas, 61, 62
- - - energético, 61
- conseqüências funcionais da, 58
- crônica, 62, 63
- - suplementação nutricional na, 67
- fisiopatologia da, 57-61
- - composição corporal, 57, 58
- - constituição genética do indivíduo, 58
- - mediadores hormonais, 61
- - metabolismo
- - - das proteínas, 59-61
- - - energético, 58, 59
- função imunológica na, 61
- no indivíduo idoso, 63, 64
- pré-escolares, 363, 364
- prevenção da, 67, 68
- problemas potenciais com a suplementação nutricional na, 66, 67
- síndrome de realimentação, 67
- tratamento da, 64-66
- - avaliação das necessidades de energia e proteína, 64-66
- - necessidades de outros nutrientes, 66
Substâncias antianorexigênicas, 338-340
Substratos, alteração do metabolismo de, 221
Sulfato de hidrazina, 340
Sulfonas, 139
Summit, síndrome de, 35
Suplementos
- dietéticos no lactente, 362, 363
- - circunstâncias especiais, 362, 363
- - gotas de vitamina, 362
- - vitamina K, 362
- glutamina, 341, 342
- orais, 107, 108
- - câncer, 336
- - tratamento da emaciação, 301, 302
- problemas com, na subnutrição, 66, 67
- vitamina A, 400
- vitamina E, 399
Suporte nutricional, 106-120
- ácidos graxos n-3, 120
- alimentação
- - enteral, 108-113
- - - fármacos e, 113-116
- - oral e suplementos nutricionais orais, 107, 108
- - parenteral, 116-118
- - - intradialítica, 120
- - pós-pilórica, 118
- arginina, 120
- atendimento das necessidades nutricionais, 106, 107
- cateteres centrais de introdução periférica, 120
- de pacientes com câncer, 314-343
- diarréia e constipação, 119
- dificuldades de deglutição, 119
- doença hepática, 173, 174
- doença pulmonar obstrutiva crônica, 223
- em pacientes submetidos a terapia renal substitutiva, 204, 205
- equipe de, 119
- glutamina, 120
- imunonutrição, 120
- métodos selecionados para estimar necessidades de energia, 107
- na criança enferma, 375-380
- na doença intestinal inflamatória, 145
- na fibrose cística, 398
- náuseas e vômitos, 119, 120
- nos cuidados perioperatórios, 288-292
- síndrome da realimentação, 118, 119
- - diretrizes práticas para evitar a, 119
- TCTH, 213, 214

T

Tabelas de Hamwi, 17
Talassemia, 281
Talidomida, 303, 340
Tamoxifeno, e ganho de peso, 42
Taurina, 209
Taxa
- de filtração glomerular, 189
- de metabolismo
- - basal, 4, 32
- - em repouso, 64
TCQ (Ver Tomografia computadorizada quantitativa)
Teores eletrolíticos de algumas secreções corporais, 3
Terapia
- anticitocina, 340
- antimicrobiana na diarréia infecciosa, 311
- anti-retroviral altamente ativa (HAART), 296
- gênica, 401
- nutricional clínica, 189
- - para pacientes submetidos a terapia renal substitutiva, 202-205
- para transporte de íons, 401
- substitutiva renal, 200-205
- - avaliação nutricional de pacientes submetidos a, 201, 202
- - causas de desnutrição, 200, 201
- - índices nutricionais, 201
- - - relevância dos, 202
- - início da, e estado nutricional, 202
- - suporte nutricional em pacientes submetidos a, 204, 205
Terceiro espaço, 402, 403
Termogênese
- adaptativa, 32
- de atividade sem exercício, 32
- facultativa, 32
- induzida pela dieta, 32
- pós-prandial, 32
- termorreguladora, 32
Teste(s)
- de rastreamento (*screening*), 12
- sorológicos para a doença celíaca, 139
Testosterona, 38, 302
Tetania, 140
Tetraciclina, 141
Tiamina, 264
- deficiência de, 16, 374
Tiramina, 92
Tirosina, 5
Tocoferol, 214
Tomografia computadorizada quantitativa (TCQ), 274
Transferrina sérica, 22
Transplante
- de células progenitoras do sangue periférico, 213
- de células-tronco hematopoéticas (TCTH), 212
- - suporte nutricional e metabólico no, 213, 214
- - tipos de, 212
- de medula óssea
- - alogênica, 212, 213
- - autóloga, 213
- de pulmão, na fibrose cística, 397
- de sangue do cordão, 213
- renal, 205, 206
- - manejo nutricional, 205, 206
Transporte
- inverso do colesterol, 252
- reverso do colesterol, 254
Transtorno(s)
- alimentar não especificado, 78

- alimentares, 78-89
- - anorexia nervosa, 79-84
- - bulimia nervosa, 85-87
- - genes como fator de risco para os, 80
- - prevenção dos, 89
- - prognóstico dos, 89
- da alimentação noturna, 78
- de orgia alimentar, 78, 87-89
- - cardiopatia, 88
- - complicações, 88
- - critérios diagnósticos para, 88
- - diabetes melito, 88
- - epidemiologia, 88
- - etiologia, 87
- - hipertensão arterial, 88
- - manifestações clínicas, 88
- - problemas relacionados ao colesterol, 88
- - tratamento, 88, 89
- endócrinos, na obesidade, 37-39
- inflamatórios, albumina e, 22
- linfoproliferativos, 210, 211
- metabólicos, 70-77
- - álcool, 76, 77
- - - e lipídios sangüíneos, 77
- - - e metabolismo da glicose, 77
- - - e peso corporal, 76, 77
- - - e pressão arterial, 77
- - aporte de energia, saúde e longevidade, 71
- - diabetes melito tipo 2, 74, 75
- - resistência à insulina, 73
- - - e dislipidemia, 75
- - - e hipertensão, 75, 76
- - - fisiopatologia da, 72, 73
- - síndrome metabólica, 71, 72
- - - manejo dietético da, 75
- mieloproliferativos, 209, 210
Trato gastrointestinal, 135-149
- anorexia nervosa, 84
- bulimia nervosa, 87
- principais condições associadas ao, 135
Traumatismo, 284
- defesas antioxidantes, 234
- intestinal, na bulimia nervosa, 87
- resposta de estresse ao, 284-288
Triacilgliceróis, 257, 258
- causas de elevação dos, 258
Trigo, alergia ao, 98, 99
Trombose venosa, 29
Tuberculose, 231, 306-308
- agente etiológico, 306
- composição corporal na, 307
- defeitos nutricionais e metabólicos da, 306
- epidemiologia e importância, 306
- etiologia da desnutrição na, 307
- evolução, 306
- importância das interações entre desnutrição e, 307
- manifestações clínicas, 306
- suplementação de micronutrientes, 308
- terapia nutricional para a consunção da, 307, 308
- transmissão, 306
- tratamento, 306
- tratamentos farmacológicos, 308
Tubos de alimentação enteral, características físicas dos, 111
Tubos de cloreto de polivinil, 376
Tumores
- metabolismo dos carboidratos, 318
- suporte nutricional, 336, 337

U

Ubiquinona, 266
Ultra-sonografia óssea, 274
Uremia, controle dos sintomas de, 194

V

Varfarina, 116
Vasopressina, 406
Vasos sangüíneos, 245, 246
Velocidade de alimentação enteral, 112
Ventilação mecânica, 285
Vias gastrointestinais, edema nas, 4
Vírus da imunodeficiência humana (HIV), 295
- acidose láctica, 304
- aleitamento e, 305, 306
- causas de redução da ingestão de alimentos na infecção pelo, 299
- composição corporal, 298, 299
- debilitação na infecção pelo, 296-298
- epidemiologia, 296
- hiperlipidemia, 304, 305
- hipogonadismo, 300
- importância clínica da emaciação associada ao, 297, 298
- manifestações clínicas, 296
- metabolismo
- - das gorduras, 300
- - das proteínas, 300
- - dos carboidratos, 300
- - energético, 299, 300
- micronutrientes e, 305
- perda de peso, 298
- resistência à insulina, 304
- síndrome de lipodistrofia e, 303, 304
- transmissão, 296
- tratamento da doença por, 296
Vitamina(s)
- A, 264
- - deficiência de, 373, 374
- - funções da, 399
- - suplementação de, 400
- anorexia nervosa, 84
- B_1, 264
- B_{6} 237, 264, 265
- B_{12} 2, 264, 265
- C, 236, 237, 265
- - deficiência de, 375
- crianças, 380
- D, 265
- - anorexia nervosa, 84
- - bloqueio metabólico, 5
- - deficiência de, 275-278
- - - na má-absorção de gordura, 277
- - - no indivíduo institucionalizado e idoso, 277
- - doença cardiovascular, 265
- - fibrose cística, 400
- - fontes dietéticas de, 273
- - ingestão diária recomendada para, 273
- - irradiação da pele e, 9
- - metabolismo da, 271-273
- - síntese, 271
- doença hepática, 173
- doença intestinal inflamatória, 144
- DPAC, 204
- E, 235, 236, 265, 399
- - funções da, 399
- - suplementação de, 399
- fibrose cística, 398-400
- hemodiálise, 203
- hidrossolúveis, 400
- insuficiência renal
- - aguda, 192
- - crônica, 199, 200
- K, 362, 400
- lipossolúveis, monitoração, 400

W

Wernicke-Korsakoff, síndrome de, 16
Wilson, doença de, 158

X

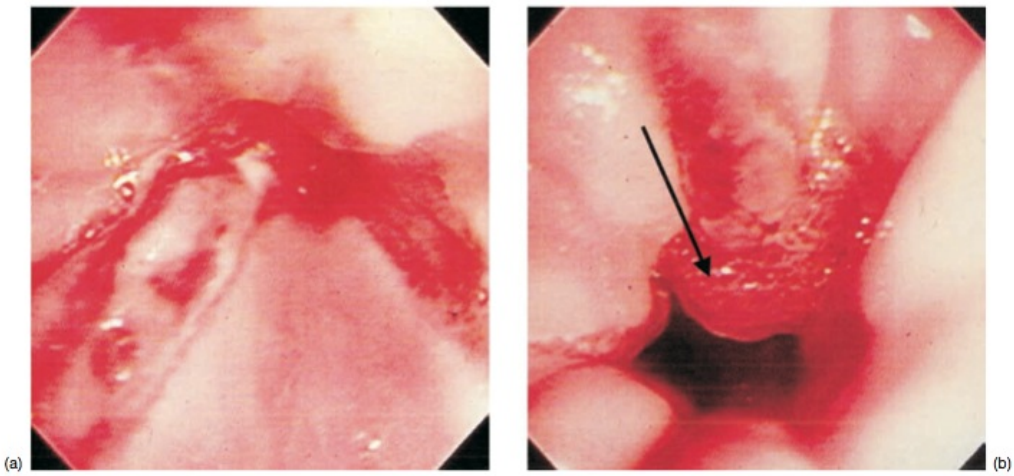
Xeroftalmia, 367

Z

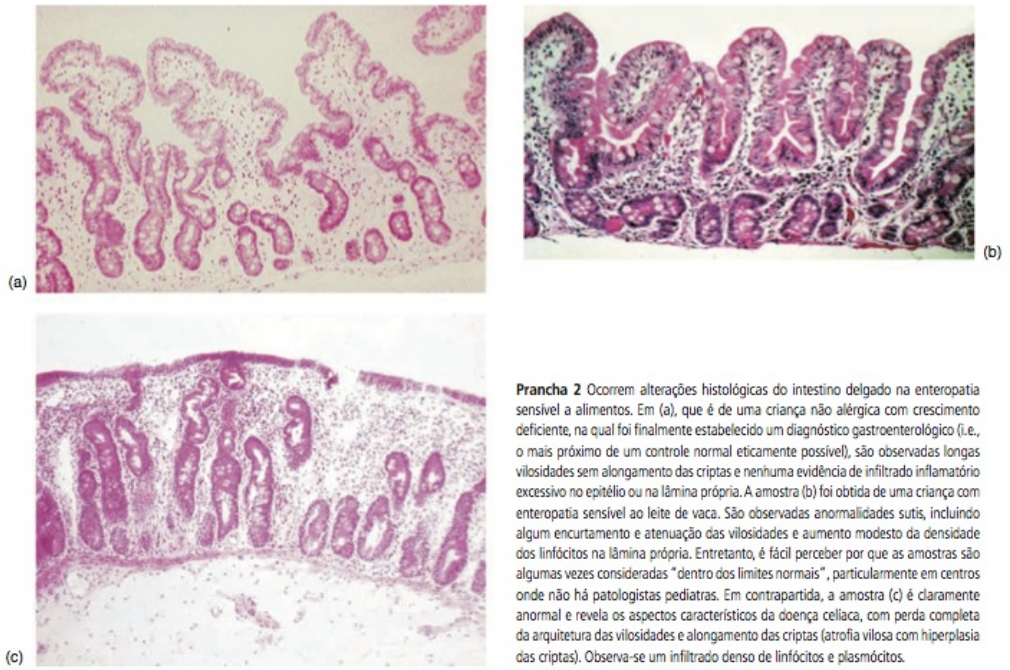
Zinco
- deficiência de, 2, 144, 374
- doença cardiovascular, 265, 266
- encefalopatia hepática, 166
- fibrose cística, 400
- subnutrição, 66

Serviços de impressão e acabamento
executados, a partir de arquivos digitais fornecidos,
nas oficinas gráficas da EDITORA SANTUÁRIO
Fone: (0XX12) 3104-2000 - Fax (0XX12) 3104-2016
http://www.redemptor.com.br - Aparecida-SP

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

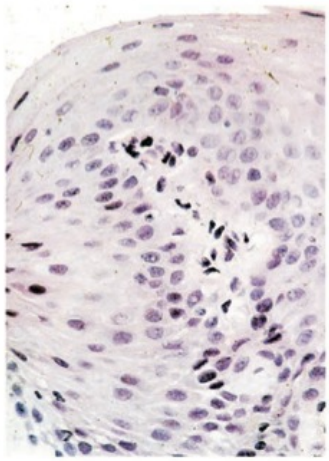


Prancha 1 Aspecto endoscópico no refluxo gastroesofágico de alergia em lactentes. Ambos os casos mostram evidências endoscópicas de esofagite, com vermelhidão linear da mucosa e sangramento de contato. O caso à direita revela uma "pérola" esofágica (seta), que, ao exame histológico, contém múltiplos eosinófilos. Ambos os casos não regrediram com terapia clínica convencional, porém normalizaram-se com uma dieta de exclusão.

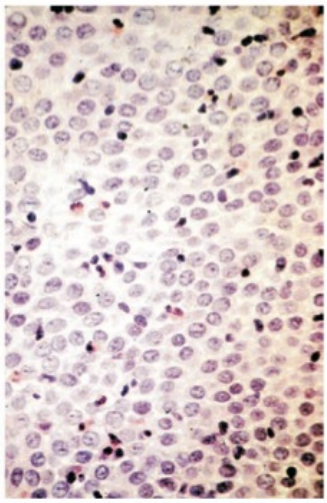


Prancha 2 Ocorrem alterações histológicas do intestino delgado na enteropatia sensível a alimentos. Em (a), que é de uma criança não alérgica com crescimento deficiente, na qual foi finalmente estabelecido um diagnóstico gastroenterológico (i.e., o mais próximo de um controle normal eticamente possível), são observadas longas vilosidades sem alongamento das criptas e nenhuma evidência de infiltrado inflamatório excessivo no epitélio ou na lâmina própria. A amostra (b) foi obtida de uma criança com enteropatia sensível ao leite de vaca. São observadas anormalidades sutis, incluindo algum encurtamento e atenuação das vilosidades e aumento modesto da densidade dos linfócitos na lâmina própria. Entretanto, é fácil perceber por que as amostras são algumas vezes consideradas "dentro dos limites normais", particularmente em centros onde não há patologistas pediatras. Em contrapartida, a amostra (c) é claramente anormal e revela os aspectos característicos da doença celíaca, com perda completa da arquitetura das vilosidades e alongamento das criptas (atrofia vilosa com hiperplasia das criptas). Observa-se um infiltrado denso de linfócitos e plasmócitos.

(a)



(b)



Prancha 3 Achados histológicos no esôfago de um paciente com dismotilidade alérgica alimentar. (a) Infiltração de linfócitos nas papilas da lâmina própria subjacente ao epitélio. (b) Numerosos eosinófilos no epitélio, mostrando seu citoplasma vermelho característico.

(a)

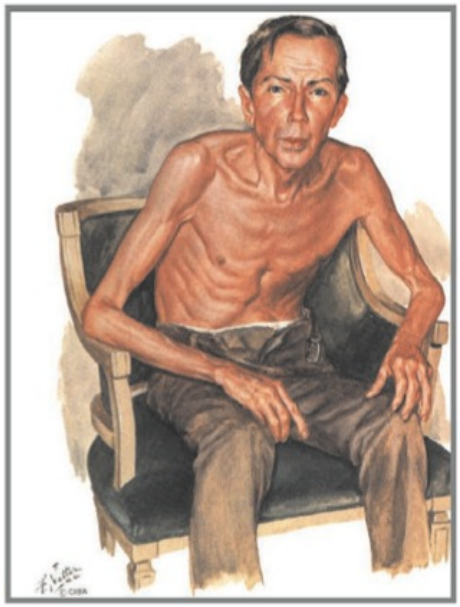




(b)

Prancha 4 Conseqüências nutricionais graves potenciais das alergias alimentares. A criança à esquerda, que sofreu enteropatia sensível ao leite de vaca, apresenta emaciação grave sem distensão abdominal. A criança da direita, que possui doença celíaca, apresenta uma acentuada emaciação com protuberância abdominal clássica. A maioria dos casos de doença celíaca exibe anormalidades muito menos óbvias, daí a expressão "o iceberg celíaco" – a maioria dos casos está escondida da vista.

(a)



(b)



Prancha 5 Descrição clássica do soprador rosado (tipo enfisematoso) e do pletórico azulado (tipo bronquítico).



Prancha 6 Menino de 18 meses de idade com raquitismo por deficiência de vitamina D, mostrando uma pigmentação cutânea moderada e edema do punho.

(a)



(b)



Prancha 7 Deficiência de zinco. Pode-se observar descamação característica nas mãos, boca e ânus. O exantema cicatrizou rapidamente com suplementação de zinco.

Nutrição Clínica

Editado, em nome da Nutrition Society, por

Michael J Gibney, Marinos Elia,
Olle Ljungqvist e Julie Dowsett

GUANABARA KOOGAN

NOTA DA EDITORA: A área da saúde é um campo em constante mudança. As normas de segurança padronizadas precisam ser obedecidas; contudo, à medida que as novas pesquisas ampliam nossos conhecimentos, tornam-se necessárias e adequadas modificações terapêuticas e medicamentosas. Os autores desta obra verificaram cuidadosamente os nomes genéricos e comerciais dos medicamentos mencionados, bem como conferiram os dados referentes à posologia, de modo que as informações fossem acuradas e de acordo com os padrões aceitos por ocasião da publicação. Todavia, os leitores devem prestar atenção às informações fornecidas pelos fabricantes, a fim de se certificarem de que as doses preconizadas ou as contra-indicações não sofreram modificações. Isso é importante, sobretudo em relação a substâncias novas ou prescritas com pouca freqüência. Os autores e a editora não podem ser responsabilizados pelo uso impróprio ou pela aplicação incorreta do produto apresentado nesta obra.

No interesse de difusão da cultura e do conhecimento, os autores e a editora envidaram o máximo esforço para localizar os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Os direitos dos autores, aqui identificados como autores desta obra, foram-lhes assegurados de acordo com a lei de Direitos Autorais, Projetos e Patentes de 1988.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.

N97

Nutrição clínica / editado em nome da Nutrition Society, por Michael J. Gibney... [et al.] ; [revisão técnica Miguel Carlos Riella ; tradução Maria Angelica Borges dos Santos, Patricia Lydie Voeux]. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2007
il. - (The human nutrition) ;

Tradução de: Clinical nutrition, 1st ed
Inclui bibliografia
ISBN 85-277-1252-0

1. Dietoterapia. 2. Nutrição. 3. Dietética. 4. Dieta na doença. I. Gibney, Michael J. II. Nutrition Society (Grã-Bretanha). III. Série.

06-2963. CDD 615.854
CDU 615.874

15.08.06 18.08.06 015773

Traduzido de
Michael J. Gibney, Marinos Elia, Olle Ljungqvist, Julie Dowsett, 1st edition, Clinical Nutrition
© 2005 The Nutrition Society
All rights reserved

Esta edição é uma publicação por acordo com a **Blackwell Publishing Ltd**, Oxford.
Traduzida pela **Editora Guanabara Koogan S.A.** da versão original na língua inglesa.
A responsabilidade pela exatidão da tradução é somente da **Editora Guanabara Koogan S.A.**, não tendo a **Blackwell Publishing Ltd** nenhuma responsabilidade pela mesma.

Editoração Eletrônica: ANTHARES

Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2007 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN S.A.
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ — CEP 20040-040
Tel.: 21–3970-9480
Fax: 21–2221-3202
gbk@editoraguanabara.com.br
www.editoraguanabara.com.br

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação
ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios
(eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia,
distribuição na Web, ou outros),
sem permissão expressa da Editora.

Revisão Técnica

Miguel Carlos Riella
Professor Titular de Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
Professor Titular de Clínica Médica e Diagnóstico da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.
Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
Ex-Research Fellow em Nefrologia na University of Washington (Seattle, U.S.A.).
Doutor em Medicina pela UNIFESP

Tradução

Maria Angelica Borges dos Santos
Caps. 1, 2, 8, 9, 22 e 25

Patricia Lydie Voeux
Caps. 3 a 7, 10 a 21, 23 e 24