

Redução do MELD em paciente na lista de transplante hepático após o uso de aminoácidos de cadeia ramificada: relato de caso

Reduction of MELD in patients on the liver transplant list after using chain amino acids: case report

LAIS AUGUSTI¹, FERNANDO GOMES ROMEIRO², LETÍCIA DE CAMPOS FRANZONI³, ALLES BAZEIA LIMA³, FÚBIO DA SILVA YAMASHIRO³, LÍVIA ALVES AMARAL SANTOS¹, MARIANA DE SOUZA DORNA¹, CARLOS ANTONIO CARAMOR⁴

RESUMO

A cirrose hepática (CH) é uma doença com altas taxas de mortalidade e que apresenta, como único tratamento definitivo, o transplante hepático (TH). Infelizmente, nem todos os pacientes têm acesso ao TH e muitos acabam morrendo ainda na lista de transplante. O uso de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) já é amplamente conhecido como tratamento eficaz para a melhora da qualidade de vida destes pacientes. Neste relato, pela primeira vez, documentou-se uma grande melhora clínica e laboratorial em um paciente após o tratamento com AACR, que permitiu ao paciente sair inclusive da lista de transplante. Além da diminuição do escore MELD, houve reestabilização do peso corporal e melhora da qualidade de vida, documentada pelo questionário SF-36.

Unitermos: Encefalopatia Hepática, Cirrose Hepática, Aminoácidos de Cadeia Ramificada, Transplante de Fígado.

ABSTRACT

Liver cirrhosis (LC) is a disease with high mortality rates and its only definitive treatment is the orthotopic liver transplantation (OLT). Unfortunately, not all patients have access to OLT and many of them end up dying on the

transplant waiting list. The use of branched chain amino acids (BCAA) is widely known as an effective treatment for improving the quality of life of these patients. For the first time, in this paper we documented a great improvement of clinical and laboratorial tests of a patient treated with BCAA, which allowed him to be out of the transplant waiting list. In addition to the increase of the MELD score, the patient achieved restabilization of body weight and recovery of the quality of life registered by the SF-36 questionnaire.

Keywords: Hepatic Encephalopathy, Hepatic Cirrhosis, Branched Chain Amino Acid, Hepatic Transplant.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática (CH) é hoje uma das principais causas de morte no mundo ocidental. Sua mortalidade está diretamente relacionada à hipertensão portal e suas complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE) e encefalopatia hepática (EH).

Para estimar a mortalidade por CH é utilizado o escore MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*), em que valores maiores indicam doença mais avançada. O único tratamento definitivo para a CH é o transplante hepático

1. Nutricionista Pós-Graduada em Fisiopatologia em Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - SP. **2.** Professor Doutor da Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição da Faculdade de Medicina de Botucatu - SP. **3.** Médico (a) Gastroenterologista, Pós-Graduando em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - SP. **4.** Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia e Nutrição da Faculdade de Medicina de Botucatu - SP. **Endereço para correspondência:** Lais Augusti - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Distrito de Rubião Jr. s/nº - CEP 18618-970 - Botucatu- SP/**e-mail:** lais_augusti@hotmail.com. **Recebido em:** 18/11/2013. **Aprovado em:** 15/02/2014.

(TH), porém a mortalidade durante sua espera é grande. Dessa forma, outros tratamentos são utilizados para aumento da sobrevida, mantendo os pacientes livres de complicações potencialmente fatais. Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) são recomendados para redução da mortalidade em casos graves de cirrose e também para a melhora da EH; porém, até o momento, não há relatos sobre pacientes que não necessitaram mais do transplante por terem recebido tratamento com AACR.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 60 anos, cirrótico por uso abusivo de álcool (abstinente há 3 anos), iniciou acompanhamento em nosso serviço com internações por quadros de EH graus II a III, ascite volumosa, icterícia e PBE.

Nessas ocasiões chegou a 20 pontos no escore MELD, enquanto na classificação de Child (*Child-Turcotte-Pugh*) chegou a 12 pontos (Child C). Em uma das internações atingiu valores de Gama glutamiltransferase (GGT) de 284 U/L, aspartato aminotransferase (AST) de 155 U/L e alanina aminotransferase (ALT) de 103 U/L.

Permaneceu em acompanhamento ambulatorial, inscrito em nossa lista de TH por 14 meses devido à presença de EH persistente, que o impedia de realizar as mais simples atividades de autocuidado.

No 8º mês de acompanhamento ambulatorial, momento em que o paciente apresentava MELD 17, Child B9 e EH grau II, foi prescrito o uso de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) na dose de 30g ao dia. Os AACR, compostos por leucina, valina e isoleucina, são aminoácidos essenciais que não são sintetizados endogenamente, ou seja, devem ter suas necessidades supridas por meio da dieta.

O uso de AACR no tratamento da EH já faz parte dos guidelines mundialmente utilizados sobre nutrição em cirrose, em que os autores recomendam o uso de AACR para casos de cirrose avançada e para indivíduos cirróticos que desenvolvam EH durante a terapia nutricional¹⁻².

Comparando valores obtidos em exames ambulatoriais, em cinco meses do uso de AACR, o paciente diminuiu sua pontuação do escore MELD para 13 pontos, saiu da lista de TH, sentiu-se significativamente melhor, manteve apenas EH mínima e sua GGT caiu para 123 U/L. Passado um ano do início do uso dos AACR, o paciente não teve mais crises de EH que precisassem de internação, manteve apenas EH mínima, obteve normalização da GGT e nítida melhora da qualidade de vida, permanecendo fora da lista de TH.

A melhora da qualidade de vida foi documentada pela diferença dos resultados do Questionário SF - 36 - *Medical Outcomes Study 36 Form Health Survey*, um instrumento genérico utilizado para avaliar de forma ampla e completa o termo qualidade de vida^{3,4}. O questionário foi aplicado pela primeira vez no início do seguimento do paciente em nosso serviço, em um de seus retornos ambulatoriais após internação e pela segunda vez, após 1 ano do uso dos AACR. Os dados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Valores do questionário SF-36 pré e pós-tratamento.

| Domínio | Pré-tratamento | Pós-tratamento |
|---|----------------|----------------|
| Capacidade Funcional (CF) | 0 | 70 |
| Limitação por aspectos físicos (AF) | 0 | 0 |
| Dor | 10 | 51 |
| Estado geral da saúde (EGS) | 25 | 67 |
| Vitalidade (VIT) | 0 | 35 |
| Aspectos sociais (AS) | 12,5 | 62,5 |
| Limitação por aspectos emocionais (AE) | 0 | 66,66 |
| Saúde mental (SF) | 48 | 72 |
| Componente Físico (CF + AF + Dor + EGS) | 35 | 188 |
| Componente Mental (VIT + AS + AE + SM) | 60,5 | 236,16 |

O valor zero (0) corresponde ao resultado mais negativo (pior qualidade de vida) e cem (100) corresponde ao resultado mais positivo (melhor qualidade de vida).

O paciente, apesar de continuar apresentando sobrepeso, também obteve melhora do estado nutricional, visto que havia perdido 7,5 kg durante o período mais crítico da doença. Após o início da suplementação, conseguiu recuperar o peso, normalizando sua ingestão alimentar.

DISCUSSÃO

Estima-se que a sobrevida dos indivíduos com cirrose, após o desenvolvimento da EH, seja de apenas 42%, chegando a aproximadamente 15% após três anos⁵⁻⁶. O TH, apesar de ser o único tratamento definitivo para pacientes cirróticos, é uma alternativa acessível apenas para uma pequena parte desses pacientes.

Para ser submetido ao transplante, o paciente tem que estar doente o bastante para atingir valores altos no escore MELD, sem chegar a ter nenhuma das contraindicações para o TH, situação que nem sempre é possível na prática.

Em 1997, o governo brasileiro lançou o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), que dividiu o país em diferentes regiões e estabeleceu regras para alocação de órgãos. No início, a alocação era baseada nos pacientes e dada prioridade ao tempo de espera na lista de TH; mas, ao ser demonstrada a alta mortalidade dos candidatos à espera do transplante, iniciou-se a adoção do sistema MELD para alocar os órgãos para transplante de forma mais adequada. A partir de então, só são inscritos na lista indivíduos com MELD maior que 157.

Em março de 2013, a lista de espera para TH incluía cerca de 1.500 pacientes, porém a mortalidade durante a espera ainda ou relativamente alta. Embora existam diferenças entre os diversos centros de TH no mundo, estudos revelam taxas de 20 a 30% de mortalidade em pacientes à espera de transplante⁷⁻⁹.

Considerando a falta de avanços no tratamento medicamentoso da EH e a mortalidade na lista de espera para TH, os tratamentos que possam melhorar a qualidade de vida desses pacientes são um grande objetivo a ser alcançado. Com essa finalidade, os AACR são uma alternativa que vem se provando cada vez mais eficaz no tratamento da EH.

Os principais benefícios dos AACR para esses pacientes são a melhora da EH e o ganho de massa muscular, que facilita a metabolização da amônia pela musculatura esquelética. Estudos demonstraram que os AACR podem aumentar a albumina sérica, levar à melhora clínica da EH e até mesmo à redução da mortalidade dos portadores de cirrose¹⁰⁻¹⁴.

Os AACR, em particular a leucina, estão relacionados ao ganho de massa muscular por ativarem a tradução do mRNA através da via do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), que representa importante alvo molecular para a prevenção da perda muscular¹⁵. Dessa forma, a suplementação com leucina estimula a síntese muscular e inibe a quebra proteica, tanto em pesquisas experimentais *in vitro* e *in vivo* como também em ensaios clínicos¹⁶⁻¹⁸.

A leucina é ainda responsável por ativar a síntese do fator de crescimento do hepatócito (HGF), uma substância pleiotrópica com atividade mitogênica, que atua através das células hepáticas estreladas. Assim, atribuem-se os benefícios dos AACR também à regeneração hepática que compensa a morte progressiva de hepatócitos¹⁹.

Após sua ingestão, os AACR são absorvidos no tubo digestivo, transportados pela circulação e inicialmente metabolizados na musculatura esquelética, onde são convertidos a cetoácidos. A partir de então podem ter efeitos sistêmicos,

como a restauração de estoques de glutamato e a participação na detoxificação da amônia²⁰.

A isoleucina, outro componente dos AACR, possui importante papel na síntese de glutamina, conseqüentemente diminuindo a hiperamoniemia nos neurônios²¹⁻²². Além disso, um estudo recente encontrou concentrações de isoleucina abaixo das normais em pacientes cirróticos com EH, sugerindo que a falta deste aminoácido também possa apresentar um papel importante na EH²³.

A valina, terceiro componente dos AACR, vem sendo avaliada em relatos de caso e estudos experimentais que sugerem sua relação com a diminuição da carga viral em portadores de hepatite C e também com a redução da fibrose hepática e restauração de níveis plaquetários em ratos cirróticos²⁴⁻²⁵.

Outro motivo para a suplementação de AACR é que suas concentrações séricas estão abaixo do normal em pacientes cirróticos, sugerindo uma escassez relativa desses substratos, enquanto concentrações de aminoácidos de cadeia aromática (AAA), como fenilalanina, tirosina e metionina, estão aumentadas.

Estas mudanças resultam de uma combinação da função hepática prejudicada, shunts porto-sistêmicos, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia e hiperamoniemia^{19, 26-27}.

As quantidades de AACR utilizadas nos ensaios clínicos com portadores de cirrose variam bastante, de 11 a 57 g nos estudos principais, sendo a média 28 g e, como a disponibilidade desses aminoácidos nos alimentos é muito baixa, essa quantidade só pode ser suprida por meio da suplementação¹⁹.

Em nosso relato de caso, observamos o aumento da albumina (de 2,6 g/L para 3,4 g/L) e a melhora da qualidade de vida em quase todos os domínios avaliados pelo SF-36. Apenas a limitação por aspectos físicos permaneceu a mesma, resultado esperado visto que, mesmo estável, o paciente ainda apresenta uma doença bastante debilitante (tabela 1).

Observamos também que o Componente Mental com relação à qualidade de vida aumentou consideravelmente após o tratamento com AACR, benefício esse já relatado em outros estudos^{12-13,20}.

Outro aspecto interessante é o fato do paciente ter relatado dores durante a doença mais grave, provavelmente decorrente do mal-estar crônico enfrentado durante as crises de EH, com drásticas mudanças do padrão de sono, possivelmente interferindo com os limiares a estímulos algícos.

Um ponto fundamental do caso relatado é que o paciente já havia deixado de ingerir álcool há 3 anos; portanto, a melhora clínica pela abstinência já não era mais esperada nessa fase. Muitos pacientes com cirrose pelo uso nocivo do álcool melhoram bastante da EH e recuperam parcialmente algumas funções hepáticas ao deixarem de ingerir bebidas alcoólicas, mas essa melhora geralmente ocorre apenas nos primeiros meses de abstinência, e não depois de tanto tempo, como no caso relatado.

Neste caso, a melhora clínica e laboratorial coincidiu nitidamente com o uso de AACR e o próprio paciente notou a associação de sua melhora com o uso do suplemento.

Finalmente, é importante salientar que não são todos os casos em que o uso de AACR pode atingir a eficácia documentada no caso apresentado. Tivemos muitos outros pacientes com EH refratária que acabaram falecendo antes de chegar ao TH, alguns deles também recebendo suplementação com AACR.

Uma das diferenças entre o caso apresentado e estes outros é que, neste caso, o paciente teve condições de comprar o suplemento e usá-lo em dose plena. Outra diferença é que esse paciente não tinha desnutrição.

Embora mais estudos sejam ainda necessários, o caso apresentado pode ser um indício de que o uso de AACR deve ser introduzido em uma fase em que ainda haja boas chances de recuperação, sem deixar que o paciente atinja a desnutrição, o que piora muito a mortalidade em portadores de cirrose.

CONCLUSÕES

Apesar dos benefícios já reconhecidos do uso dos AACR na cirrose e, principalmente em casos de EH, pela primeira vez foi documentada uma melhora clínica e laboratorial tão intensa a ponto de permitir a retirada de um paciente da lista de transplante.

Além do preço desse suplemento ser um obstáculo, ressaltamos que nem todos os pacientes apresentam esse mesmo grau de melhora, mas para casos selecionados de EH grave, a suplementação pode ser bastante vantajosa visto que ainda enfrentamos grandes dificuldades até conseguir que os pacientes com cirrose avançada e EH refratária cheguem ao TH.

Encorajamos a realização de novos estudos documentando adequadamente o grau de melhora que pode ser obtido

através do uso de AACR, para que, no futuro, possamos avaliar quais são os pacientes que respondem melhor a esse tratamento e por quanto tempo devem usar esse suplemento.

REFERÊNCIAS

1. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 285–294.
2. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin. Nutr.* 2009;28: 436–444.
3. Ware JE Jr & Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992; 30: 473–483.
4. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. [Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36)]. *Rev. Bras. Reumatol.* 1999; 39:143–150
5. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navassa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999; 30:890–95.
6. Lewis M, Howdle PD. The neurology of liver failure. *Q J Med.* 2003;96:623–633
7. Salvalaggio P, Afonso, RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. O sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. *Einstein* 2012;10(3):278–285.
8. Boin IFSF, Leonardi MI, Pinto AO, Leme RSR, Udo E, Stucchi RSB, Soares EC, Leonardi LS. Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. *Transplant Proc.* 2004;36:920–922.
9. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) [Internet]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/home/home.aspx>. Acesso em: 20/08/2013.
10. Ueki Y, Isozaki E, Miyazaki Y, Koide R, Shimizu T, Yagi K, et al. Clinical and neuroradiological improvement in chronic acquired hepatocerebral degeneration after branched-chain amino acid therapy. *Acta Neurol Scand.* 2002;106:113–116.
11. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Rossi Fanelli F, Abbiati R; Italian BCAA Study Group Gastroenterology. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003;124(7):1792–1801.
12. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A et al. Effects of Oral Branched-Chain Amino Acid Granules on Event-Free Survival in Patients With Liver Cirrhosis. *Y. Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2005;3:705–713.
13. Les I, Doval E, García-Martínez R, Mercè P, Cardenas G, Gómez P et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A Randomized Study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1081–1088.
14. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic

- review with meta-analyses of randomized controlled trials. *The Journal of Nutrition*. 2013;143(8):1263-8.
15. Van Loon, L. J. C. Leucine as a pharmacconutrient in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012, 15:71-77.
 16. Anthony JC, Anthony TG, Layman DK. Leucine supplementation enhances skeletal muscle recovery in rats following exercise. *J Nutr*. 1999;129:1102-06.
 17. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E381-E387.
 18. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B, Fujita S, Glynn EL, Chinkes DL et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(2): E392-E400.
 19. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *The Journal of Nutrition*. 2005 Jun;135(6):1596S-601S.
 20. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition*. 2010;26(5):482-90.
 21. Johansen ML, Bak LK, Schousboe A, Iversen P, Sørensen M, Keiding S, Vilstrup H, Gjedde A, Ott P, Waagepetersen HS. The metabolic role of isoleucine in detoxification of ammonia in cultured mouse neurons and astrocytes. *Neurochem Int*. 2007; 50:1042-1051.
 22. Bak LK, Iversen P, Sørensen M, Keiding S, Vilstrup H, Ott P et al. Metabolic fate of isoleucine in a rat model of hepatic encephalopathy and in cultured neural cells exposed to ammonia. *Metab. Brain Dis*. 2009; 24, 135-145.
 23. Montoliu C, Cauli O, Urios A, EIMlili N, Serra MA, Giner-Duran R et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1629-37.
 24. Kawaguchi T, Torimura T, Takata A, Satomi S, Sata M. Valine, a branched-chain amino Acid, reduced HCV viral load and led to eradication of HCV by interferon therapy in a decompensated cirrhotic patient. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6(3):660-7.
 25. Nakanishi C, Doi H, Katsura K, Satomi S. Treatment with L-valine ameliorates liver fibrosis and restores thrombopoiesis in rats exposed to carbon tetrachloride. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221(2):151-9.
 26. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr*. 2006;136(Suppl 1):295S-8S.
 27. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Córdoba J, Kato A, Montagnese S, Uribe M, Vilstrup H, Morgan MY. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325-36.