**Livro a ser publicado: A Saúde Pública e o Bem-Estar da Sociedade.**

# JEJUM INTERMITENTE COMO MÉTODO DE EMAGRECIMENTO E COM VISTA A EFEITOS DA PERCEPÇÃO DA OBESIDADE QUE PODE CAUSAR ANSIEDADE E DEPRESSÃO

 **Sob Autoria de Paulo Giorgini**

Depressão é uma doença mental séria e requer cuidados médicos e terapêuticos especializados, pesquisas sugerem que certos micronutrientes podem estar relacionados ao desenvolvimento ou tratamento da depressão relacionados a obesidade.
Depressão,micronutrientes,inercia emocional,tristeza profunda devido a obesidade.

**INTRODUÇÃO**

A partir do final dos anos 70, a noção de pós-modernidade fez sua entrada no palco intelectual trazendo consigo a rápida expansão do consumo e da comunicação em massa. Hoje o cotidiano é preenchido por inúmeras atividades que exigem uma organização em relação ao tempo, que é cada vez mais vivido como uma preocupação maior, trazendo uma aceleração do ritmo de vida. A sociedade está cada dia mais hiperativa e hiperconsumista tornando o indivíduo mais isolado (LIPOVETSKY; CHARLES, 2004).

Não há tempo para refletir, relembrar, rememorar, assim como não há espaço para a dor, o sofrimento e a angústia, o indivíduo é convidado a reagir rapidamente às experiências o que acaba dificultando o processo do luto. Uma cultura que supervaloriza o individualismo, o consumo, o culto ao corpo e o mundo das imagens, propiciando o surgimento das patologias narcísicas, sinalizando um descompasso entre as exigências sociais como a valorização da hiperatividade e do consumo desenfreado, podendo levar à depressão que é considerada o mal-estar do século XXI (MENDES; VIANA; BARA, 2014).

A depressão é um distúrbio mental comum que se apresenta com humor deprimido, redução da energia, perda de interesse ou prazer e diminuição da atividade. Observa-se em geral problemas de sono e diminuição do apetite, além de sentimento de culpa e indignação, baixa autoestima, baixa autoconfiança e ansiedade (WHO, 2016; WHO, 2007).

O humor depressivo pouco varia de dia para dia, podendo acompanhar-se de sintomas somáticos, como o despertar matinal precoce, lentidão psicomotora acentuada, agitação, perda de peso e perda da libido (WHO, 2007). Segundo dados da WHO (2001), o transtorno depressivo será o segundo fator mais importante para a diminuição da expectativa de vida em 2020.

No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (2013), 7,6% das pessoas de 18 anos de idade ou mais receberam o diagnóstico de depressão por um profissional de saúde mental, representando 11,2 milhões de pessoas.

De acordo com a pesquisa referida, a maior prevalência de depressão é em mulheres, com 10,9% contra 3,9% nos homens. Pessoas entre a faixa etária de 60-69 anos de idade apresentaram a maior proporção com 11,1%, enquanto o menor percentual foi obtido entre a faixa etária de 18-29 anos de idade, 3,9% (BRASIL, 2013).

Dependendo do número e da gravidade dos sintomas, um episódio depressivo pode ser classificado como leve, moderado ou grave. Um indivíduo com um episódio depressivo leve terá alguma dificuldade em continuar com o trabalho normal e atividades sociais, mas provavelmente não deixará de funcionar completamente. Durante um episódio depressivo grave, é muito improvável que o sofredor seja capaz de continuar com o social, trabalho ou atividades domésticas, senão de modo muito limitado. Ambos os tipos podem ser crônicos, durante um período prolongado de tempo, com recaídas, especialmente se não forem tratados (WHO, 2016).

Além disso, a depressão e outras condições de saúde mental são conhecidas por afetar as escolhas nutricionais, os relacionamentos interpessoais, e os hábitos de estilo de vida tais como fumar, beber e o autocuidado, e cada um destes fatores influencia as escolhas alimentares. Durante a fase de depressão, a ingestão alimentar pode cessar completamente, os pacientes podem apresentar perda do apetite e perda de peso não intencional ou comportamento anoréxico. A nutrição é crucial para a reabilitação dos problemas de saúde mental (MAHAN; STUMP; RAYMOND, 2012).

A inadequação nutricional é importante na saúde mental e pode contribuir para a patogênese da depressão . O papel promissor da intervenção nutricional vem sendo muito estudado, como agente adjuvante na melhoria da qualidade de vida, aumentando resultados terapêuticos, assim como retardamento do aparecimento e progressão da depressão. Estudos têm demonstrado que o ômega 3, as vitaminas do complexo B e a suplementação com polifenóis podem ser usados na terapia antidepressiva por suprimirem a neuroinflamação e o estresse oxidativo (NABAVI et al., 2015).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é verificar quais nutrientes contribuem na patogênese e na melhora da depressão.

**Estudo**

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica.

# Metodologia

 Para seleção da amostra, optou-se pela utilização de artigos científicos, publicados no período de 2000 a 2017. A pesquisa foi realizada em língua portuguesa e inglesa, nas bases de dados PubMed, Scielo e Bireme, com os descritores: depressive symptoms; nutrients; depression; micronutrients; depressão; micronutrientes provenientes da percepção de obesidade..

# Análise de dados

 Foram analisados artigos coletados, primeiramente pelo ano de publicação, àqueles com mais de 10 anos foram excluídos. Após o primeiro momento, os títulos foram analisados e foram excluídos aqueles: repetidos, realizados em animais, relacionados à depressão pós-parto, com patologias associadas, com associação de terapias, com idioma diferente de português e inglês, com o tema não relacionado aos micronutrientes e revisões.

 Restando 60 artigos, onde foi feita leitura dos resumos e aqueles estudos realizados em crianças, em pacientes com outras doenças associadas, com medicações associadas, realizados em única estação do ano e que não citavam a colaboração de um nutriente específico para a depressão foram excluídos.

 Após a leitura dos resumos, restaram 22 artigos que foram lidos na íntegra e definidos como método desse estudo. Em seguida, com uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções.

# REVISÃO DA LITERATURA

1) Caracterizar os mecanismos de adaptação, sobrevivência e regulação metabólica em situações de restrição calórica rigorosa ou jejum absoluto, descrevendo:

* A ação do hormônio glucagon
* A glicogênese hepática e renal
* O aumento da proteólise muscular (ciclo da alanina-glicose)
* O balanço nitrogenado negativo
* O aumento da lipólise
* A síntese (cetogênese) e utilização dos corpos cetônicos
* A intensificação do ciclo Lynen e da cetogênese (cetoacidose)
* A adaptação cerebral ao uso de corpos cetônicos

METABOLISMO ENERGÉTICO

Carboidratos e lipídeos são utilizados como substratos energéticos durante o repouso e atividade física. A contribuição relativa de cada substrato para a manutenção da demanda energética durante o exercício é determinada pela intensidade e duração do esforço, treinamento, ação hormonal e estado nutricional. Durante o exercício de baixa intensidade (~ 40% do VO2 max) a demanda energética é satisfatoriamente suprida por mecanismos oxidativos (ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa), através da degradação preferencial de ácidos graxos. No entanto, a produção de energia por estes mecanismos é dependente da contínua conversão de glicogênio a oxaloacetato. A condensação de quantidades proporcionais de oxaloacetato e acetil-CoA em citrato, regulada pela enzima citrato sintase, controla diretamente a atividade do ciclo de Krebs e, em conseqüência, a oxidação do acetil-CoA derivado tanto do piruvato como dos ácidos graxos. O ciclo de Krebs apresenta como característica a geração de precursores e produtos com a liberação de dióxido de carbono e metabólitos, como citrato e glutamina. Há, portanto, uma perda contínua de esqueletos de carbono (cataplerose) que precisa ser reposta. A síntese de oxaloacetato é a etapa de inserção de novas moléculas no ciclo. Os principais substratos utilizados na reposição (anaplerose) dos intermediários do ciclo de Krebs durante o exercício são o piruvato e aminoácidos como aspartato, asparagina e glutamato. A manutenção da atividade oxidativa, portanto, é dependente da contínua produção de oxaloacetato. A redução dos estoques hepático e muscular de glicogênio, possível de ocorrer através do jejum e/ou durante o exercício prolongado, limitaria a síntese de oxaloacetato, a atividade oxidativa e a oxidação de ácidos graxos. Com o aumento da intensidade do exercício (~ 40% a 75% do VO2max) a oxidação de ácidos graxos em relação à oxidação de glicogênio diminui progressivamente, inibida principalmente pelo maior fluxo de substratos através da via glicogenolítica/glicolítica, aumento da atividade da enzima piruvato desidrogenase, aumento da concentração de malonil-CoA e diminuição da atividade do complexo carnitina acil.

Após a transição exercício moderado-intenso (~ 75% do VO2max) a demanda energética passa a ser suprida predominantemente pela glicogenólise hepática/muscular e glicólise muscular com subseqüente acúmulo muscular e sanguíneo de lactato e íons H+. A alteração do pH intramuscular afeta a atividade das enzimas fosforilase e fosfofrutoquinase e, em conseqüência, diminui a produção de energia pela via glicolítica, gerando fadiga. Entretanto, parte da energia derivada da oxidação de glicogênio/glicose resulta do transporte de equivalentes reduzidos à mitocôndria, por meio de sistemas de lançadeira. A lançadeira malato-aspartato é o principal mecanismo para a regulação da concentração citoplasmática de NADH, interferindo diretamente na síntese de ácido lático, atividade do ciclo de Krebs e oxidação de ácidos graxos.

INTENSIDADE DE EXERCÍCIO, LIMIARES ANAERÓBIOS E OXIDAÇÃO DE SUBSTRATOS

 Há 40 anos Wasserman e Mcilroy estabeleceram o conceito “Limiar Anaeróbio” (LAn), definido como a intensidade crítica para a atividade oxidativa máxima e manutenção do exercício cardio-respiratório, caracterizado pela relação causal entre acidose lática e alterações ventilatórias. Em termos práticos, a aplicação deste conceito permite a identificação de modo não invasivo, através de parâmetros ventilatórios, da intensidade de exercício em que o metabolismo glicolítico complementa a energia produzida por mecanismos oxidativos e o conseqüente posterior desenvolvimento de fadiga pelo acúmulo de íons H+ sugeriram um modelo hipotético composto por três fases distintas para justificar a ocorrência de múltiplos limiares ao longo da transição repouso-exercício (esforço) máximo, relacionando-os com a oxidação de substratos, entre outros fatores. De acordo com os autores, durante a FASE I (< 40% do VO2max) o recrutamento predominante de fibras musculares do tipo I, com elevada atividade oxidativa, determina a oxidação preferencial de ácidos graxos e limita o fluxo de substratos através da via glicolítica. Com o aumento da intensidade do exercício ocorre elevação do recrutamento de fibras do tipo II e da demanda energética e, em conseqüência, aumento das concentrações de ADP, AMP, Pi e NH4 + , estimulando a atividade glicogenolítica e glicolítica. Na FASE II (~ 40% a 75% do VO2max) a oxidação de ácidos graxos em relação à oxidação de glicogênio/glicose diminui, inibida, principalmente, pelo aumento da atividade glicolítica e, parcialmente, pelo aumento da produção e acumulação de íons H+ . A partir da FASE III (> 75% VO2max), a oxidação de glicogênio/glicose e a re-esterificação de ácidos graxos aumentam progressivamente e a demanda energética passa a ser suprida quase que exclusivamente pelos carboidratos. A transição da fase I à fase II corresponde ao primeiro limiar (LAn1) e a transição da fase II à fase III ao segundo limiar (LAn2), em particular, referem-se ao primeiro e segundo limiares como aeróbio e anaeróbio, respectivamente (figura 1)

FIGURA

Brooks e Mercier (1994) propuseram o conceito do “crossover” da oxidação de substratos durante o exercício (figura 2), afirmando que a partir de 75% do VO2max o padrão de oxidação de substratos é alterado, com predomínio da degradação de carboidratos.

O EXERCÍCIO

O estado nutricional per se constitui um dos fatores mais importantes para a oxidação de substratos, tanto em repouso como durante o esforço. No período pós-absortivo (que tem seu início ao final da absorção intestinal e pode variar conforme a composição da refeição) a oxidação de ácidos graxos é aumentada em resposta às adaptações metabólicas/hormonais ocorridas, como diminuição da concentração sanguínea de glicose, redução da síntese e secreção de insulina, aumento da concentração plasmática de glucagon e aumento da atividade da enzima lipase hormônio sensível (LHS). Estas adaptações diminuem a captação e oxidação de glicose pelos tecidos periféricos (muscular e adiposo) e, em consequência, aumentam a oxidação de ácidos graxos nestes tecidos, poupando glicose para aqueles que dependem exclusivamente deste substrato, tais como cérebro e células nervosas O aumento da oxidação de lipídeos durante o período pós-absortivo é acompanhado pela inibição da síntese de ácidos graxos, através da diminuição da atividade da enzima acetil-CoA carboxilase no tecido adiposo e fígado, responsável por converter acetil-CoA em malonil-CoA, intermediário da síntese de ácidos graxos. Além disto, o efeito inibidor do malonil-CoA sobre a enzima carnitina acil transferase (responsável pelo transporte de ácidos graxos a mitocôndria) é removido, favorecendo os processos de beta-oxidação. Por outro lado, após a redução inicial da glicemia, a concentração de glicose é mantida relativamente estável ao longo das horas que se seguem em restrição alimentar, através da neoglicogênese (a partir de lactato, glicerol e aminoácidos) e glicogenólise hepática. Inicialmente a glicemia é mantida à custa da mobilização dos estoques de glicogênio hepático, tendo seus níveis reduzidos drasticamente durante as primeiras 12 horas de jejum. De fato, a taxa de degradação do glicogênio é de aproximadamente 3g/hora enquanto que as taxas de utilização de glicose pelo cérebro e pelos tecidos glicolíticos são de, respectivamente, 4g e 1,5g/hora. Vários estudos sugerem que a manipulação dietética e a suplementação de nutrientes podem melhorar o desempenho, alterar a taxa de oxidação de substratos e reduzir as concentrações muscular e sanguínea de lactato durante o exercício. O aumento da ingestão de lipídeos e a suplementação de agentes que estimulam a lipólise e oxidação dos ácidos graxos têm sido utilizados como estratégia para melhorar o desempenho no exercício. Dietas ricas em lipídeos, porém, apresentam resultados controversos; em alguns casos apontando aumento e em outros, diminuição do desempenho físico, em comparação com dietas balanceadas ou ricas em carboidratos. Dietas hiperlipídicas aumentam a atividade da liproteína lipase, que catalisa a degradação do triacilglicerol circulante, aumentando a disponibilidade de ácidos graxos para os músculos ativos. No entanto, o exercício agudo por si só estimula a liproteína lipase . Também se menciona que há elevada metabolização de triacilglicerol durante o exercício com intensidade de 50% do VO2max após o consumo de dietas ricas em gordura por apenas alguns dias. Entretanto, este pode simplesmente resultar de um efeito da diminuição na disponibilidade de carboidratos. A oxidação de lipídeos é regulada pela intensidade e duração do exercício e sensível ao intervalo decorrido entre a ingestão de carboidratos e início da atividade. Este fato é devido, em parte, à elevação da insulina plasmática em resposta à ingestão de carboidratos e conseqüente inibição da lipólise no tecido adiposo, com redução da concentração sanguínea de ácidos graxos e ocorre por pelo menos 4 horas após a ingestão de 140 gramas de carboidratos com alto índice glicêmico. Dietas ricas em carboidratos reduzem a oxidação da gordura corporal e a concentração sanguínea de ácidos graxos durante os primeiros 50 minutos do exercício com intensidade de 70% do VO2max. Entretanto, a supressão da oxidação das gorduras torna-se reversível com o aumento da duração do exercício; após 100 minutos de exercício, a proporção de oxidação de gordura é similar à dos carboidratos, mesmo quando estes são ingeridos antes do exercício. Vários autores sugerem que o aumento da atividade glicolítica, associada ou não à maior ingestão de carboidratos, regula diretamente a oxidação de lipídeos no músculo esquelético durante o exercício. De acordo com estes autores a regulação da oxidação de lipídeos ocorre da seguinte maneira: a glicose, ao ser metabolizada pela via glicolítica, gera piruvato, o qual forma acetil-CoA através da piruvato desidrogenase. Acetil-CoA condensa-se ao oxaloacetato pela ação da citrato sintase, formando citrato. Este é exportado da mitocôndria ao citoplasma e, pela ação da ATP-citrato liase, gera novamente acetil-CoA, o qual é convertido em malonil-CoA pela acetil-CoA carboxilase. O citrato também é um ativador importante da acetil-CoA carboxilase. Portanto, este metabólito, além de precursor, também ativa a produção de malonil-CoA. O malonil-CoA é um potente inibidor do complexo carnitina acil transferase, induzindo a uma inibição da oxidação de ácidos graxos na mitocôndria. Os ácidos graxos que permanecem no citoplasma na forma de acil-CoA são, desta forma, re-esterificados em triacilgliceróis, fosfolipídios ou ésteres de colesterol. Este mecanismo da interação entre glicose e ácidos graxos leva à redução da oxidação de ácidos graxos e o seu acúmulo como macromoléculas lipídicas. Por outro lado, o jejum tem sido utilizado (associado ou não a dietas de restrição de carboidratos) como estratégia para aumentar a oxidação de lipídeos durante o exercício e promover alterações da composição corporal em indivíduos praticantes de atividades físicas. Porém, a literatura apresenta resultados inconsistentes em relação aos seus efeitos. Enquanto alguns autores observaram aumento da oxidação de lipídeos e diminuição da oxidação de carboidratos após diferentes períodos de jejum, outros verificaram que a diminuição da disponibilidade de carboidratos limita a oxidação de ácidos graxos, além da alteração da composição corporal obtida estar relacionada à redução da massa magra, em sua maior parte, e as variações de peso observadas à perda de água principalmente, assim como sensível diminuição do desempenho, por exemplo, observaram que o jejum prolongado (com duração de 72 horas), ao contrário do jejum noturno (com duração de 13 horas), é capaz de promover aumento significativo da oxidação de lipídeos em relação à oxidação de carboidratos, em homens sadios não obesos durante o repouso. Por outro lado, De Bock e colaboradores (2005) e Van Loon e colaboradores (2003) observaram que o jejum noturno com duração de 11 horas aumenta a degradação de triacilglicerol intramuscular durante o exercício em cicloergômetro, entre 50 e 75% do VO2max. Entretanto, outros autores sugerem, como discutido anteriormente, que a diminuição dos estoques hepático e muscular de glicogênio decorrentes da manipulação dietética e jejum ou exercício prolongado limita a produção de oxaloacetato, reduzindo a atividade do ciclo de Krebs e, em conseqüência, a oxidação de lipídeos.

 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As adaptações metabólicas decorrentes do jejum e/ou restrição de carboidratos, relacionadas ao metabolismo dos lipídeos, são provocadas pelo aumento da secreção dos hormônios lipolíticos (adrenalina, cortisol e hormônio do crescimento) em resposta à diminuição da glicemia e insulinemia, que associados estimulam a lipólise no tecido adiposo e, em conseqüência, aumentam a disponibilidade de ácidos graxos circulantes e pré-cursores neoglicogênicos, como glicerol e aminoácidos. A utilização de lipídeos pelos músculos esqueléticos durante o exercício, entretanto, depende de outros fatores além do aumento da mobilização dos ácidos graxos via lipólise, tais como transporte através da corrente sangüínea, passagem pelas membranas plasmática e mitocondrial, β-oxidação e atividade do ciclo de Krebs e cadeia respiratória.

GLUCAGON

Principal hormônio contra-regulatório da insulina. Diminui em resposta a ingestão de carboidratos e aumenta durante o jejum. Promove a síntese de gligose mantendo sua disponibilidade (glicogenólise e gliconeogênese). Níveis elevados de glucagon também estimulam a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo.



É um peptídeo formado pó 29 AA, produzido nas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Sua liberação é estimulada por baixos níveis plasmáticos de glicose promovendo a formação do AMPc que leva à fosforilação de enzimas. Seus efeitos são: degradação de glicogênio, lipídeos (principalmente no fígado e no tecido adiposo).

Estímulo da secreção do glucagon:

- Baixa glicemia: principal estímulo para liberação do glucagon, durante o jejum prolongado, previne a hipoglicemia.

- AA: estimulam a liberação de insulina e glugagon.

- Adrenalina: elevados níveis de adrenalina estimulam a liberação de glucagon, independente da glicemia.

Inibição da secreção do glucagon: diminui com o aumento da glicemia e da insulina no sangue.

Ação do glucagon:

- Aumento da quebra do glicogênio hepático (Glicogênio 🡪 glicose) = aumento da enzima glicogênio-fosforilase;

- Redução da síntese do glicogênio no fígado 🡪 (menos glicose para formação de glicogênio) = redução da enzima glicogênio sintase;

- Redução de glicólise no fígado (pouca glicose para ser utilizada como combustível no fígado) = redução da enzima fosfofrutoquinase-1;

- Aumento da gliconeogênse no fígado (AA, glicerol e oxalacetato 🡪 glicose) = aumenta a enzima frutose-1,6-bifosfatase e diminui a piruvato quinase;

- Aumento da mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo (pouca glicose para ser utilizada no fígado e no músculo) = aumento da enzima triacilglicerol-lipase.

Estado de jejum: glucagon

Metabolismo de lipídeos: oxidação hepática de ácidos graxos e formação de corpos cetônicos

Metabolismo de carboidratos: degradação do glicogênio hepático e aumento da gliconeogênese

Metabolismo de proteínas: maior captação de AA pelo fígado para gliconeogênese.

GLICONEOGÊNESE HEPÁTICA E RENAL

O nefron, a unidade funcional do rim, é heterogê- neo no que diz respeito ao metabolismo da glicose (figura 1). A reabsorção de glicose e a gluconeogênese são atividades quase exclusivas do túbulo renal proximal, onde a glucose não pode ser metabolizada e a oxidação de ácidos graxos serve como fonte exclusiva de energia celular. Em contraste, a utilização de glicose, ou seja, a síntese e o armazenamento de glicogênio renal, e a oxidação de glicose com formação de lactato (metabolismo anaeróbico), ocorre somente nas células do túbulo distal e na medula renal. Estas diferenças são decorrentes da distribuição diversificada de enzimas nos túbulos renais proximal, distal e na célula da medula renal. Os sistemas de co-transporte ativo de sódio e glicose e de sódio e aminoácidos estão localizados na membrana plasmática das células do túbulo proximal, e têm enorme capacidade funcional (figura 2). Em média, cerca de 1.000mg de glicose passam pelo rim por minuto (ou 5.500 micromoles por minuto). Aproximadamente 200mg (1100 micromoles), ou 20% da carga total de glicose que passa pelo rim, são filtrados pelo glomérulo e completamente reabsorvidos no túbulo proximal a cada minuto. A carga de glicose reabsorvida no túbulo proximal passa pelo citoplasma intracelular sem sofrer qualquer alteração bioquímica e é transportada na íntegra para o espaço intersticial peri-tubular. Esta glicose se mistura com o restante da carga de glicose proveniente diretamente do fluxo de sangue renal (cerca de 800mg por minuto), que escapa ao processo de filtração glomerular. Visto que no túbulo proximal a atividade enzimática da “glucokinase” (enzima indispensável para a utilização intracelular de glicose) é mínima, quase inexistente, o transporte transcelular favorece a secreção de glicose para o espaço extracelular. Por outro lado, a abundante atividade enzimática da “glucofosfatase”, enzima capaz de desfosforilar a glicose, permite o transporte passivo da glucose para o espaço extracelular e facilita, assim, a saída da glicose formada no túbulo proximal pelo processo de gluconeogênese. Neste processo, a glicose é formada a partir de substratos precursores, como o lactato, a glutamina e o glicerol. Após ser desforforilada, a glicose adicional formada no túbulo proximal é transportada para o espaço intersticial peri-tubular juntamente com a glicose reabsorvida e se soma ao restante da carga de glicose circulante. O fluido peri-tubular é, portanto, rico em glicose e responsável pela perfusão dos túbulos distais e da medula renal, onde a glicose vem a ser utilizada. O nefron distal, que inclui o ramo ascendente da alça de Henle, o túbulo distal, os túbulos coletores e a medula renal, se caracteriza pela presença de enzimas capazes de promover a utilização, armazenamento e oxidação de glicose e pela total ausência de enzimas capazes de sintetizar a glicose (figura 3). A pequena quantidade de glicose que escapa à reabsorção tubular proximal atinge o túbulo distal, onde o sistema de co-transporte de sódio/glicose, que tem capacidade reduzida, mas grande afinidade pela glicose, garante a reabsorção total da glicose filtrada pelo glomérulo. Em condições normais, este sistema impede que a glicose filtrada apareça na urina. Entretanto, na presença de hiperglicemia que ultrapassa o limiar de reabsorção renal (em torno de 180mg/dl no plasma), tanto o sistema tubular proximal como o distal estão sobrecarregados e são incapazes de impedir a excreção urinária de glicose. Toda a glicose extraída nas diversas regiões do nefron distal serve de fonte de energia celular e pode ser parcialmente (glicólise anaeróbica com formação de lactato) ou completamente oxidada no ciclo de Krebs, com liberação de CO2 e H2O. A glicose em excesso é armazenada como glicogênio no túbulo distal e serve como fonte constante de glicose para oxidação na medula renal, região que tem necessidade obrigatória de glicose (as células da medula renal não têm capacidade enzimática para oxidar ácidos graxos). A atividade enzimática da “glicofosfatase” nos diversos segmentos do nefron distal é mínima, o que facilita a utilização de glicose intracelular, pois, sem o processo de desfosforilação, a glicose não pode ser exportada para fora da célula. Em conseqüência, o balanço entre a produção de glicose (gluconeogênese) no túbulo proximal e a utilização de glicose no nefron distal determina a quantidade e a concentração de glicose que aparece na veia renal e alcança a circulação sistêmica. Esta enorme capacidade bioquímica do rim, no que diz respeito ao metabolismo (produção, utilização e armazenamento) e transporte de glicose, tem repercussões de importância fisiológica e fisiopatológica. Por volta de 1966, George Cahill Jr. e seus colaboradores, na Universidade de Harvard, publicaram as primeiras observações feitas em uma série de estudos envolvendo indivíduos voluntários submetidos a períodos variados de jejum. Utilizando-se de técnicas baseadas na diferença de concentração arterio-venosa para tentar estabelecer a verdadeira contribuição do rim na manutenção da glicose plasmática, estes investigadores demonstraram que, pela manhã, depois do período de jejum noturno (12 horas), a diferença entre a concentração de glicose na artéria e na veia renal é zero, ou seja, o rim nem acrescenta nem subtrai glicose da circulação. Nestas condições, os níveis de glicose plasmática são mantidos essencialmente pelo fígado, que produz glicose tanto através da degradação de glicogênio como pelo processo de gluconeogênese. A produção hepática de glicose neste período de 12 horas de jejum foi estimada em 10 micromoles por kilo de peso corporal por minuto (ou ~2mg/kg.min), dos quais ~60% são provenientes da degradação de glicogênio e ~40% da gluconeogênese. A participação do rim foi considerada nula, visto que a diferença arteriovenosa na concentração de glicose é zero, o que indica que a quantidade de glicose produzida é idêntica à quantidade de glicose utilizada pelo rim. Com o prolongamento do período de jejum, entretanto, a quantidade de glicose produzida pelo fígado decresce, enquanto a produzida pelo rim aumenta. Segundo dados deste mesmo estudo, depois de 3 semanas de jejum completo, a gluconeogênese renal passa a contribuir com cerca de 20% e, ao final de 7 semanas, o rim é responsável por cerca de 50% da produção total de glicose corporal. Com estes resultados, ficou estabelecido que o rim, na maioria das circunstâncias, não participa da homeostase da glicose e que, somente em condições de jejum prolongado, o rim teria importância na preservação da glicemia plasmática dentro de valores normais. É preciso ressalvar, entretanto, que a diferença arteriovenosa é zero, porque a produção e a utilização de glicose pelo rim têm valor idêntico, o que não significa necessariamente que a produção renal de glicose é zero.

Hipoglicemia e o Rim

O metabolismo renal da glicose se adapta ao estado de hipoglicemia iminente de forma diferente: há um aumento na produção e uma queda na utilização renal de glicose. Com esta adaptação, o rim desempenha uma importante função na proteção do organismo contra a queda de glicose plasmática. Conforme demonstra a figura 4, quando o estado de hiperinsulinemia vem acompanhado de hipoglicemia, mesmo que moderada com glicose plasmática em torno de 50mg/dl (ou 3 milimoles/ litro), a produção renal de glicose aumenta de forma significativa e, com uma simultânea redução na utilização de glicose, o balanço renal de glicose se inverte e passa de neutro a uma produção positiva de cerca de 4 micromoles por kilo por minuto. Esta contribuição positiva do rim à glicose circulante não só ajuda a atenuar a queda da glicemia, como também é fundamental na recuperação da glicemia de volta a níveis normais. O acréscimo de glicose à circulação proveniente do rim soma-se ao aumento da produção hepática de glicose e, conjuntamente, o fígado e o rim ajudam a prevenir a hipoglicemia e restaurar a normoglicemia de forma rápida e eficiente. Portanto, quando o risco de hipoglicemia é alto, como, por exemplo, na presença de um excesso de insulina circulante, o rim tem um papel fundamental na prevenção e na recuperação da queda da glicose plasmática. Pode-se prever que, em indivíduos com insuficiência renal, a contribuição do rim na manutenção da normoglicemia é reduzida ou inexistente, o que pode explicar os freqüentes episódios de hipoglicemia tão comuns e duradouros na “uremia”. O aumento na produção hepática de glicose na hipoglicemia é 3 vezes superior ao aumento na produção renal de glicose, mas a compensação hepática é insuficiente. Sem a contribuição renal, a resposta metabólica carece de cerca de 25% da capacidade total, o que pode perfeitamente explicar os freqüentes e severos episódios de hipoglicemia que ocorrem em pacientes portadores de insuficiência renal. Estudos realizados recentemente d e m o n st r a m que a atividade do sistema nervoso autônomo, particularmente a secreção de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), é o maior estímulo responsável pela produção renal de glicose. Nossos dados também indicam que, semelhante à produção hepática, a gluconeogênese renal a partir de lactato, glicerol, alanina e glutamina extraídos da circulação depende de dois fatores:

1) a disponibilidade destes substratos precursores circulantes;

2) a atividade enzimática intra-tubular.

As catecolaminas são capazes de aumentar a disponibilidade de substratos por promover a lipólise no tecido adiposo (ácidos graxos e glicerol), a degradação de glicogênio muscular com glicólise anaeróbica (lactato) e pela ação proteolítica com liberação de aminoácidos (alanina, glutamina). Embora a ação direta das catecolaminas na atividade enzimática do túbulo proximal renal não esteja de todo esclarecida, o aumento na gluconeogênese renal que acompanha a hipoglicemia parece depender essencialmente do estímulo proveniente da epinefrina circulante. Estudo publicado em 1981 demonstrou nitidamente que o bloqueador beta-adrenérgico propranolol impede a resposta metabólica renal adequada ao grau de hipoglicemia, o que pode tornar alguns indivíduos mais vulneráveis a episódios de hipoglicemia. O processo de defesa do organismo contra a hipoglicemia é inadequado em pacientes diabéticos, particularmente em pacientes do tipo 1, ou seja, insulino-dependentes. Estes pacientes têm episódios constantes de hipoglicemia, especialmente durante o período noturno e sem qualquer manifestação clínica (hypoglyc emia unawareness). Acredita-se que o sistema nervoso central se adapta a repetidos episódios de hipoglicemia e se torna incapaz de montar uma resposta neuro-hormonal apropriada. Assim, a percepção da hipoglicemia, que depende inteiramente do sistema adrenérgico, acontece tardiamente quando os níveis plasmáticos de glicose estão extremamente baixos. Neste pacientes, a hipoglicemia se manifesta freqüentemente com crises convulsivas ou com alterações do nível de consciência, inclusive podendo levar indivíduos ao “estado de coma” (manifestacões de neuroglicopenia). Sem o “alerta” do sistema adrenérgico, em parte devido à insuficiente elevação plasmática de catecolaminas, a compensação hepática e renal não acontece. Em conseqüência, a queda da glicose plasmática ocorre sem a resposta neuro-hormonal e a restauração dos níveis normais de glicemia não ocorre em tempo normal nestes pacientes diabéticos. Nosso trabalho publicado recentemente estabeleceu a importante contribuição do rim na defesa do organismo contra a queda dos níveis plasmáticos de glicose. Na ausência de uma resposta hepática e renal coordenada e adequada, o risco de hipoglicemia aumenta de forma substancial. Em uma série de estudos realizados em pacientes diabéticos do tipo, nós demonstramos que a resposta renal, assim como a hepática, é defeituosa e o organismo carece de proteção contra a hipoglicemia. Em virtude da diminuída atividade adrenérgica durante a queda da glicemia, a elevação compensatória na produção hepática e renal de glicose não ocorre até que os níveis de glicose plasmática estejam muito baixos. Mesmo assim, a resposta é lenta, o que tende a prolongar o estado de hipoglicemia. Este controle neuro-hormonal integrado da função metabólica do rim e do fígado é, portanto, essencial na prevenção da hipoglicemia. Por outro lado, qualquer alteração que leve à perda de função renal, mesmo se a atividade do sistema nervoso autônomo é adequada, tende a reduzir tanto a capacidade do organismo se proteger contra a hipoglicemia como a de restaurar os valores normais de glicemia.

Tecido muscular

Aumento da proteólise

 No músculo, a utilização de corpos cetônicos e ácidos graxos livres pode substituir a de glicose. No entanto, em situações de intensa atividade física, o metabolismo anaeróbico é favorecido, o que significa, que nesses momentos, o músculo será mantido principalmente pela utilização anaeróbica da glicose. Isto justifica, a necessidade do músculo esquelético e cardíaco, manterem uma reserva de glicose, o glicogênio. O glicogênio muscular, diferentemente do hepático, somente alimenta o próprio músculo, pois há ausência da enzima glicose-6- fosfatase nas células musculares, de tal modo que a glicose liberada pelo glicogênio muscular mantenha-se fosforilada e seja incapaz de ser transportada para fora da célula . A contribuição do glicogênio armazenado no músculo é fundamental para garantir a eficiência do trabalho muscular, principalmente quando é exigida do organismo uma atividade física intensa num período muito curto de tempo , como por exemplo, em exercícios de explosão, corridas de 400 metros ou provas de natação de 100 metros, ou ainda, em exercícios de força (musculação). A captação de glicose no músculo ocorre pelos transportadores GLUT4, os mesmos que aparecem no tecido adiposo, e é extremamente dependente da ação da insulina . A insulina aumenta o número de receptores GLUT4 expostos nas membranas celulares musculares e do tecido adiposo, porque estimula a mobilização destes receptores dos locais de armazenamento e sua migração para a membrana plasmática . Outra ação da insulina no tecido muscular é a inibição da degradação protéica com favorecimento da síntese de proteínas , de tal modo que dietas adequadas em aminoácidos e carboidratos tornam-se importantes coadjuvantes para a obtenção de hipertrofia muscular induzida pelo exercício físico [16]. No músculo esquelético em alta atividade a velocidade da glicólise é maior do que a do ciclo do ácido cítrico, então, uma grande parte do piruvato será convertido a lactato, o qual é captado pelo fígado, tornando-se substrato para a gliconeogênese . Nesta situação fígado e músculo estabelecem uma relação de interdependência, o músculo consome glicose de maneira importante, produzindo lactato, o lactato é levado ao fígado pela corrente circulatória e lá é novamente convertido em glicose , este ciclo de reações, é conhecido como ciclo de Cori, conforme ilustrado na Figura 1.

IMAGEM

Parte do piruvato produzido no músculo é convertido em alanina por reação de transaminação, e esta alanina, também irá alimentar a via de gliconeogênese hepática. Em períodos de trabalho muscular intenso, ou ainda, durante o jejum prolongado, ocorre uma proteólise importante, e liberação do aminoácido alanina que funciona como importante substrato da gliconeogênese nestas situações . Nos primeiros dias de jejum, a proteólise muscular é intensa, cerca de 75 g/dia, e após 3 ou 4 dias de jejum, passa a ocorrer em menor escala, cerca de 20 g/dia. As proteínas musculares devem ser poupadas após alguns dias de jejum, pois a reserva protéica é limitada, corresponde a 6 Kg de massa muscular, para um indivíduo adulto de 70 Kg, e seria insuficiente para manter a glicemia por períodos maiores que duas semanas . Assim, após um período de 3 ou 4 dias de jejum, o SNC vai substituindo o uso de glicose pelo de corpos cetônicos o que permite uma menor velocidade da proteólise muscular e conseqüentemente da gliconeogênese . Em todo o caso, o músculo é a principal fonte de aminoácidos durante a inanição e será o grande alimentador da gliconeogênese nos períodos prolongados de jejum.

Nos períodos de exercício físico moderado e de longa duração, o principal combustível para o tecido muscular passa a ser os lipídeos, e nesse sentido, os depósitos de triglicerídeos do próprio músculo assumem especial importância . Em todo o caso, o músculo cardíaco parece dar prioridade aos corpos cetônicos, preferindo-os inclusive à glicose. Como foi discutido acima, o tecido muscular pode utilizar vários substratos energéticos para garantir a eficiência do trabalho muscular. O tipo de substrato energético utilizado pelo músculo é determinado primariamente pela intensidade e duração do exercício, mas pode ser influenciado pelo nível de treinamento, dieta e fatores externos que poderiam modificar a resposta metabólica ao exercício. Isto não significa que qualquer que seja o combustível preferencialmente utilizado haja exclusão dos demais, e sim, que há uma combinação de diferentes fontes de energia para um mesmo tecido.

Balanço nitrogenado negativo

Tecido adiposo

Aumento da lipólise

Tecido adiposo O tecido adiposo distribui-se sob o tecido subcutâneo, porém com tendência de acumular-se na cavidade abdominal e no músculo esquelético, e atinge cerca de 15 % do peso de um indivíduo normal, isto é, cerca de 15 kg para um indivíduo adulto de 70 kg . Este grande volume lipídico é sem sombra de dúvida a maior reserva energética do organismo, e é caracterizado pelo acúmulo de grandes quantidades de triglicerídeos (TG) nas células adiposas [1,3,6]. A grande parte dos ácidos graxos que constituirão a moléculas de TG, chegam ao tecido adiposo transportados pelas lipoproteínas plasmáticas . A síntese de TG, a partir de moléculas de glicerol-3- fosfato e ácidos graxos ou a hidrólise, da molécula de TG são processos regulados pela disponibilidade de glicose nas células do tecido adiposo . A entrada de glicose no tecido adiposo é feita pelos receptores GLUT4 dependentes da ação da insulina , e, assim, quando a razão insulina/glucagon for alta, o glicerol-3-fosfato é produzido no tecido adiposo pela redução da di-hidroxiacetona fosfato, intermediária da via glicolítica e novas moléculas de TG podem ser armazenadas . No entanto, quando a razão insulina/glucagon diminui, a disponibilidade de glicose diminui. Com a diminuição da produção de glicerol-3-fosfato, a síntese de TG no tecido adiposo será dificultada. Por outro lado, quando a presença de insulina está diminuída e a de glucagon aumentada, as enzimas lipases que promovem a quebra de TG em ácido graxo e glicerol, serão ativadas, e assim, tanto ácidos graxos como glicerol, serão liberados para a corrente circulatória e serão captados pelo fígado . Os hormônios T3 e T4, o hormônio do crescimento (GH) e o cortisol também acionam a via lipolítica por aumento do AMPc, de modo semelhante ao glucagon e às catecolaminas. De um modo geral podemos afirmar que a oferta de nutrientes garante uma série de condições que culminam na ativação das vias anabólicas, é o momento propício para o armazenamento. No entanto, no período de jejum que se segue a uma refeição as células passam ter um metabolismo predominantemente catabólico. Os principais, reservatórios energéticos, como glicogênio, triglicerídeos e proteínas serão mobilizados para suprir a carência energética do organismo. Vimos também que, em casos de jejum prolongado, uma série de adaptações metabólicas ocorre para garantir o funcionamento do organismo, sendo que a produção e utilização de corpos cetônicos passa ter uma importância ímpar na manutenção da vida.

**METABOLISMO DE LIPÍ**DEOS NO JEJUM

• Ativação da lipase sensível a hormônio e hidrólise subseqüente do TAG armazenado são aumentadas pela elevação das catecolaminas, especialmente a adrenalina

• Ácidos graxos obtidos dessa hidrólise são liberados no sangue e o glicerol é conduzido ao fígado

•Podem também ser convertidos em acetil-CoA e entrarem no ciclo de Krebs





A síntese (cetogênese) e autilização dos corpos cetonicos

A CETOGÊNESE OCORRE QUANDO HÁ UMA ELEVADA TAXA DE OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS NO FÍGADO

 Em condições metabólicas associadas a uma elevada taxa de oxidação nos ácidos graxos, o fígado produz quantidades con- sideráveis de acetoacetato e d(􏰱)-3-hidroxibutirato (􏰞-hi- droxibutirato). O acetoacetato sofre descarboxilação contínua e espontânea, produzindo acetona. Essas três substâncias são coletivamente conhecidas como corpos cetônicos (também denominados corpos de acetona ou [incorretamente\*] “cetonas”) (Figura 22-5). O acetoacetato e o 3-hidroxibutirato sofrem inter- conversão pela enzima mitocondrial, a d(–)-3-hidroxibutirato- -desidrogenase; o equilíbrio é controlado pela razão [NAD􏰊]/ [NADH] mitocondrial, isto é, pelo estado redox. A concentração total de corpos cetônicos no sangue de mamíferos bem ali- mentados normalmente não ultrapassa 0,2 mmol/L, exceto nos ruminantes, nos quais ocorre formação contínua de 3-hidroxi- butirato a partir do ácido butírico (um produto da fermentação no rúmen) na parede do rúmen. Em animais não ruminantes, o fígado parece constituir o único órgão a adicionar quantidades significativas de corpos cetônicos ao sangue in vivo. Os tecidos extra-hepáticos os utilizam como substratos respiratórios. O flu- xo efetivo de corpos cetônicos do fígado para os tecidos extra- -hepáticos resulta da síntese hepática ativa acoplada a uma uti- lização muito baixa. A situação reversa é observada nos tecidos extra-hepáticos (Figura 22-6)

O 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) é um intermediário na via da cetogênese

As enzimas responsáveis pela formação dos corpos cetônicos es- tão associadas, principalmente, às mitocôndrias. Duas molécu- las de acetil-CoA formadas durante a -oxidação condensam-se para formar o acetoacetil-CoA mediante reversão da reação da tiolase. O acetoacetil-CoA, que constitui o material inicial para a cetogênese, também se origina diretamente dos quatro carbo- nos terminais de um ácido graxo durante a -oxidação (Figu- ra 22-7). A condensação do acetoacetil-CoA com outra molécula de acetil-CoA pela 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-sintase for- ma o 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Em seguida, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liase atua na clivagem da acetil- -CoA do HMG-CoA, deixando o acetoacetato livre. Os átomos de carbono retirados da molécula de acetil-CoA provêm da mo- lécula original de acetoacetil-CoA. Ambas as enzimas precisam estar presentes nas mitocôndrias para que ocorra a cetogêne- se. Esse processo só ocorre no fígado e no epitélio do rúmen. O d-3-hidroxibutirato é a cetona que predomina quantitativa- mente no sangue e na urina na presença de cetose.

Os corpos cetônicos servem de combustível para os tecidos extra-hepáticos

Embora o acetoacetato seja produzido por um mecanismo enzi- mático ativo a partir de acetoacetil-CoA no fígado, o acetoaceta- to, uma vez formado, não pode ser diretamente reativado, exceto no citosol, onde é usado em uma via muito menos ativa como precursor na síntese de colesterol. Isso explica a produção efetiva de corpos cetônicos pelo fígado. Nos tecidos extra-hepáticos, o acetoacetato é ativado para acetoacetil-CoA pela succinil-CoA-acetoacetato-CoA-transfe- rase. A CoA é transferida do succinil-CoA para formar o ace- toacetil-CoA (Figura 22-8). Com o acréscimo de uma CoA, o acetoacetil-CoA é clivado em duas acetil-CoA pela tiolase e oxi- dado no ciclo do ácido cítrico. Se houver elevação dos níveis san- guíneos, a oxidação dos corpos cetônicos aumenta até que, em uma concentração de 􏰎12 mmol/L, o mecanismo de oxidação torna-se saturado. Quando isso ocorre, grande parte do consumo de oxigênio pode ser atribuída à oxidação dos corpos cetônicos. Na maioria dos casos, a cetonemia é causada pela produção aumentada de corpos cetônicos pelo fígado, e não por uma de- ficiência de sua utilização pelos tecidos extra-hepáticos. Embora o acetoacetato e o d(􏰖)-3-hidroxibutirato sejam prontamente oxidados pelos tecidos extra-hepáticos, a acetona é difícil de ser oxidada in vivo e, em grande parte, é volatilizada nos pulmões. Na cetonemia moderada, a perda de corpos cetônicos pela urina corresponde apenas a um pequeno percentual da produção total e da utilização dos corpos cetônicos. Como existem efeitos semelhantes ao limiar renal (não há um verdadeiro limiar) que variam de acordo com as espécies e os indivíduos, a determina- ção da cetonemia, e não da cetonúria, constitui o método preferi- do para avaliar a gravidade da cetose.

 A CETOGÊNESE É REGULADA EM TRÊS ETAPAS CRUCIAIS 1. A cetose não ocorre in vivo, a não ser que haja um aumen- to nos níveis de AGL circulantes provenientes da lipólise do triacilglicerol no tecido adiposo. Os AGL são os precursores dos corpos cetônicos no fígado. No estado alimentado e também em jejum, o fígado extrai 􏰎30% dos AGL que pasque passa pelo fígado é substancial. Então, os fatores que regulam a mobilização dos AGL do tecido adiposo são im- portantes no controle da cetogênese (Figuras 22-9 e 25-8). Apósasuacaptaçãopelofígado,osAGLsão􏰞-oxidadosem CO2 ou corpos cetônicos, ou esterificados em triacilglicerol e fosfolipídeos. A entrada dos ácidos graxos na via oxidativa é regulada pela carnitina-palmitoil-transferase-I (CPT- -I), e o restante dos ácidos graxos captados é esterificado. A atividade da CPT-I é baixa no estado alimentado, levan- do à diminuição da oxidação dos ácidos graxos, enquanto apresenta-se alta no jejum prolongado, permitindo um au- mento na oxidação dos ácidos graxos. A malonil-CoA, o intermediário inicial na biossíntese dos ácidos graxos (Figu- ra 23-1) formado pela acetil-CoA carboxilase no estado ali- mentado, é uma potente inibidora da CPT-I (Figura 22-10). Nessas condições, os AGL entram no hepatócito em baixas concentrações e são quase todos esterificados a acilglicerois e transportados para fora do fígado nas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Entretanto, à medida que a concentração de AGL aumenta no jejum prolongado, a ace- til-CoA-carboxilase é inibida diretamente pela acil-CoA, e o malonil-CoA diminui, interrompendo a inibição da CPT-I e possibilitando a 􏰞-oxidação de mais acil-CoA. Esses eventos são intensificados no jejum prolongado por uma redução da razão (insulina)/(glucagon). Por conseguinte, a 􏰞-oxidação dos AGL é controlada pela CPT-I, o portal para a entrada no interior das mitocôndrias, com esterificação da parte dos AGL captados e não oxidados. Por sua vez, a acetil-CoA formado durante a 􏰞-oxidação é oxidado no ciclo do ácido cítrico ou entra na via da cetogêrico de AGL aumenta, uma quantidade proporcionalmente maior de AGL é convertida em corpos cetônicos, enquanto uma menor quantidade é oxidada pelo ciclo do ácido cítri- co em CO2. A distribuição de acetil-CoA entre a via da ce- togênese e a via da oxidação a CO2 é regulada de tal modo que a energia livre total captada no ATP, que resulta da oxi- dação dos AGL, permanece constante à medida que a sua concentração sérica é alterada. Essa situação pode ser reco- nhecida quando se pensa que a oxidação completa de 1 mol de palmitato envolve uma produção efetiva de 106 mols de ATP por meio da -oxidação e produção de CO2 no ciclo do ácido cítrico (ver anteriormente), enquanto são produzidos apenas 26 mols de ATP quando o acetoacetato é o produto final, e apenas 21 mols quando o produto final é o 3-hidro- xibutirato. Dessa forma, a cetogênese pode ser considerada como um mecanismo que permite ao fígado oxidar quanti- dades crescentes de ácidos graxos dentro das limitações de um sistema rigidamente acoplado da fosforilação oxidativa. Uma queda na concentração de oxalacetato, particularmente no interior das mitocôndrias, pode comprometer a capacidade do ciclo do ácido cítrico de metabolizar a acetil-CoA, desviando a oxidação dos ácidos graxos para a cetogênese. Essa queda pode ocorrer devido a uma elevação da razão (NADH)/(NAD􏰊) cau- sada pelo aumento da -oxidação dos ácidos graxos, o que afeta o equilíbrio entre o oxalacetato e o malato, levando a uma redução estão representados por setas pontilhadas, e o fluxo de substratos, por na concentração de oxalacetato, bem como quando a gliconeogê- nese está elevada, o que ocorre quando os níveis de glicemia estão baixos. A ativação da piruvato-carboxilase, que catalisa a conver- são do piruvato em oxalacetato pela acetil-CoA, alivia parcial- mente esse problema; todavia, em condições como a inanição e o diabetes melito não tratado, ocorre produção excessiva de corpos cetônicos, causando cetose.

ASPECTOS CLÍNICOS

O comprometimento da oxidação dos ácidos graxos dá origem a doenças que frequentemente estão associadas à hipoglicemia Pode ocorrer deficiência de carnitina, particularmente no re- cém-nascido – e, em particular, em lactentes prematuros –, devi- do à biossíntese inadequada ou à perda renal. Além disso, podem ocorrer perdas durante hemodiálise. Isso sugere uma necessida- de dietética de carnitina em alguns indivíduos, semelhante à ne- cessidade de vitamina. Os sintomas de deficiência incluem hipo- glicemia, que constitui uma consequência do comprometimento da oxidação dos ácidos graxos, e acúmulo de lipídeos com fra- queza muscular. O tratamento consiste em suplementação oral de carnitina.

A deficiência hereditária de CPT-I afeta apenas o fígado, resultando em diminuição da oxidação dos ácidos graxos e ce- togênese, com hipoglicemia. A deficiência de CPT-II afeta prin- cipalmente o músculo esquelético e, quando severa, o fígado. As sulfonilureias (gliburida [glibenclamida] e tolbutamida), usadas no tratamento do diabetes melito do tipo 2, reduzem a oxidação dos ácidos graxos e, portanto, a hiperglicemia ao inibir a CPT-I. Os defeitos hereditários das enzimas da 􏰞-oxidação e da cetogênese também levam à hipoglicemia não cetótica, ao coma e à esteatose hepática. Sabe-se da existência de defeitos na 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase de cadeias longas e curtas (a deficiência da enzima para cadeias longas pode constituir uma causa da esteatose hepática aguda da gravidez). As deficiên- cias de 3-cetoacil-CoA-tiolase e de HMG-CoA-liase também afetam a degradação da leucina, um aminoácido cetogênico (Capítulo 29).

̂m a toxina hipoglicina. Essa toxina inativa a acil-CoA-de- sidrogenase de cadeias médias e curtas, inibindo a -oxidação e causando hipoglicemia. A acidúria-dicarboxílica caracteriza-se pela excreção de ácidos -dicarboxílicos C6 a C10 e por hipogli- cemia não cetótica, sendo causada pela ausência de acil-CoA- -desidrogenase de cadeia média nas mitocôndrias. A doença de Refsum é um distúrbio neurológico raro, devido a um defeito metabólico que leva ao acúmulo de ácido fitânico, encontrado em laticínios, bem como na gordura e na carne dos ruminantes. Acredita-se que o ácido fitânico tenha efeitos patológicos sobre a função das membranas, a prenilação das proteínas e a expressão gênica. A síndrome de Zellweger (cérebro-hepatorrenal) ocor- re em indivíduos com ausência hereditária rara de peroxissomos em todos os tecidos. Esses indivíduos acumulam ácidos polienoicos C26 a C38 no tecido cerebral e também exibem uma perda generalizada das funções peroxissomais. A doença causa graves sintomas neurológicos, e a maioria dos pacientes morre no primeiro ano de vida.

Intensificação do Ciclo de Lynen (beta-oxidação) e da cetogênese (cetoacidose).

A cetose prolongada resulta em cetoacidose Quantidades de corpos cetônicos acima do normal no sangue e na urina constituem a cetonemia (hipercetonemia) e cetonú- ria, respectivamente. A condição global é denominada cetose. A forma básica da cetose ocorre na inanição e envolve a depleção dos carboidratos disponíveis, juntamente com a mobilização dos AGL. Esse padrão geral de metabolismo é exagerado, produzin- do os estados patológicos observados no diabetes melito, e o diabetes tipo II é cada vez mais comum nos países ocidentais; na doença dos cordeiros gêmeos; e na cetose do gado leiteiro. Formas não patológicas de cetose são encontradas na alimenta- ção com alto teor de gorduras e após exercício físico intenso no estado pós-absortivo.

Tanto o ácido acetoacético quanto o ácido 3-hidroxibutíri- co são ácidos moderadamente fortes e tamponados quando pre- sentes no sangue ou em outros tecidos. Todavia, a sua excreção contínua em grandes quantidades provoca depleção progressiva da reserva alcalina, causando cetoacidose. Isso pode ser fatal no diabetes melito não controlado.



Adaptação cerebral ao uso de corpos cetônicos

As informações existentes sugerem que o transporte dos corpos cetônicos (ácidos acetoacético e beta-hidroxibutírico), através da BHE, seja feito por carreadores estereoespecíficos e saturáveis. Competem para o mesmo sistema transportador dos corpos cetônicos, os ácidos láctico, pirúvico, propiônico e butírico . Transposta a BHE, o cérebro tem condições enzimáticas para metabolizar os corpos cetônicos. Basicamente, para que haja formação da AcCoa a partir do acetoacetato, há necessidade das enzimas 3-cetoácido Coa transferase e acetoacetil Coa tiolase. A utilização do D-beta-hidroxibutirato requer a enzima D-beta-hidroxibutirato desidrogenase, na formação do acetoacetato. Embora estudos demonstrem a importância dos corpos cetônicos como substrato energético cerebral, alternativo à glicose, é importante salientar que, nestas condições, o consumo cerebral de glicose pode se encontrar reduzido, mas nunca ausente. Não há de evidências de que os corpos cetônicos possam substituir totalmente a glicose; pelo contrário, existem dados mostrando detereoração rápida das funções cerebrais quando da substituição da glicose por D-beta-hidroxiburítato na perfusão de cérebro isolado de rato . A impossibilidade dos corpos cetônicos, em substituir a glicose no metabolismo energético cerebral, pode ser justificada pela diferenciação das vias metabólicas. O D-beta-hidroxibutirato precisa ser convertido inicialmente a acetoacetato, o qual é metabolizado mediante o deslocamento do radical succinil da SucCoA para oxigenar a AcetoAcCoA. Parece haver uma exceção a esta assertiva, nos lactentes, em que o acetoacetato mostra ser um precursor preferencial na síntese de ácidos graxos e colesterol, presumivelmente porque pode ser utilizado diretamente no citosol neste processo. Em condições normais, a glicose supriria somente 23% dos carbonos de colesterol recém sintetizado. Este nível de contribuição não se altera quando existe suplementação adicional na dieta láctea, de carboidratos 5 . Em condições normais, a hidrólise da SucCoA está acoplada à produção de GTP (guanosina trifosfato), substância participante direta de funções cerebrais importantes, como síntese proteica e neoglicogênese ou, indiretamente, como precursora da cGMP (guanosina monofosfato cíclica), fundamental na mediação sináptica colinérgica Existem experimentos mostrando maior utilização de acetoacetato por mg de tecido cerebral, quando incubados em presença de glicose. Isto se deve, provavelmente, a maior oferta de SucCoA, pois sabe-se que as duas moléculas de AcCoA, originárias da molécula de glicose, formam duas moléculas de SucCoA no ciclo de Krebs. A oxidação do acetoacetato, via ciclo de Krebs, também origina duas moléculas de SucCoA sendo, entretanto, uma delas consumida no processo de formação de AcCoA. Assim, a oxidaçào dos corpos cetônicos produz metade da SucCoA gerada pela oxidação da glicose. É possível, portanto, que o uso exclusivo dos corpos cetônicos resulte em depleção do conteúdo cerebral de SucCoA e, consequentemente, de GTP, com sérias repercussões anatômicas e funcionais . Em função disto, os corpos cetônicos devem ser considerados apenas como substratos cerebrais suplementares, não alternativos à glicose (Fig 2). O mecanismo pelo qual a oxidação dos corpos cetônicos inibe a utilização de glicose cerebral ainda permanece obscuro. Presume-se que seja de modo semelhante ao que ocorre no músculo, ou seja, via elevação da Acetil CoA e citrato, e conseqüente inibição da piruvato desidrogenase e fosfofrutoquinase, respectivamente.

2) Relacionar as adaptações metabólicas ocorridas no jejum prolongado com as manifestações clínicas.

Como consequência das mudanças fisiológicas que ocorrem durante o jejum acontecem algumas manifestações clínicas tais como: perda progressiva de peso, sensação de fraqueza, anemia, inchaço, maior suscetibilidade a infecções, comprometimento da fase alimentar, intolerância a alimentos, alteração do humor com acentuada irritabilidade e mau hálito, entre outros.

Calcula-se que seja possível permanecer, em média, 60 dias sem comer. Caso mais de um terço das reservas de proteínas corporais sejam utilizadas para geração de energia, o indivíduo em jejum corre sérios riscos de entrar em óbito, pois suas funções vitais podem ser fatalmente prejudicadas por uma possível falência de diversos órgãos.

Para que as atividades do corpo voltem ao estado normal de funcionamento vários dias são necessários, sendo que nos primeiros dias deve ser ingerida uma quantidade de calorias baixas e gradativamente deve ser aumentada até atingir o valor necessário de calorias que um indivíduo normal deve ingerir diariamente.

3) Identificar os transtornos relacionados à imagem corporal e apresentar seus dados epidemiológicos.

Os transtornos alimentares são doenças psiquiá- tricas caracterizadas por graves alterações do comportamento alimentar e que afetam, na sua maioria, adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, podendo originar prejuízos biológicos, psicológicos e aumento da morbidade e mortalidade. Os dois principais transtornos alimentares são a anorexia e bulimia nervosas. A anorexia nervosa é caracterizada pela perda de peso à custa de dieta extremamente restrita, a busca desenfreada pela magreza, distorção da imagem corporal e alterações do ciclo menstrual. A bulimia nervosa caracteriza-se por episódios repetidos de grande ingestão alimentar (episódios bulímicos, do inglês “binge eating”) e uma preocupação excessiva com o controle do peso corporal. O paciente chega a adotar medidas extremas, a fim de evitar o ganho de peso, devido à ingestão exagerada de alimentos.1 Essas duas doenças estão intimamente relacionadas por apresentarem alguns sintomas em comum: uma idéia prevalente envolvendo a preocupação excessiva com o peso, distorção da imagem corporal e um medo patológico de engordar. Estudos epidemiológicos demonstram que há dificuldades relacionadas ao diagnóstico correto dos transtornos alimentares, como por exemplo, a recusa do paciente em procurar ajuda profissional ou por não admitir que está doente ou por achar que conseguirá se tratar sozinho. Com isso somente os casos mais graves procuram tratamento, o que pode implicar em incidência e prevalência subestimadas. A incidência de novos casos de anorexia nervosa em mulheres jovens, de acordo com trabalhos nos Estados Unidos e Europa, pode variar de 1,432 a 503 por 100 mil pessoas anualmente. A incidência de bulimia nervosa é de 2 a 4% em países de primeiro mundo3 . Existe uma tendência ao aumento de incidência, em parte pela realização de um diagnóstico mais preciso por parte dos médicos ou da familiaridade com a doença por parte dos pais dos pacientes e por outro lado pela apologia atual do culto ao “corpo perfeito”, inatingível pela maior parte da população. A prevalência dos transtornos alimentares pode variar se considerarmos as síndromes parciais, isto é, pacientes que não apresentam a doença totalmente desenvolvida seja pela presença dos ciclos menstruais, seja pelo fato de a perda de peso não ser tão intensa quanto esperada. Embora a anorexia se inicie na adolescência (geralmente entre 13 a 17 anos), casos com início na infância e após 40 anos têm sido observados. Na bulimia nervosa o início dos sintomas ocorre nos últimos anos da adolescência ou até os 40 anos, estando a idade média de início por volta dos 20 anos de idade.1,4 Geralmente, o perfil dos pacientes portadores de transtornos alimentares é: adolescentes do sexo feminino, raça branca, e alto nível sócio econômico cultural. Porém, o que se tem observado, é que esse grupo é cada vez mais heterogêneo, sendo realizado diagnóstico em adolescentes do sexo masculino, raça negra, pré-adolescentes e pacientes com nível sócio econômico cultural baixo. Quanto à etiopatogenia, não há uma etiologia única responsável pela anorexia nervosa. Acredita-se no modelo multifatorial, com contribuição de fatores biológicos, genéticos, psicológicos, socioculturais e familiares. São ditos fatores de predisposição: sexo feminino, história familiar de transtorno alimentar, baixa auto-estima, perfeccionismo, dificuldade em expressar emoções. Fatores precipitantes: dieta, separação e perda, alterações da dinâmica familiar, expectativas irreais, proximidade da menarca. Fatores mantenedores: alterações endócrinas, distorção da imagem corporal, distorções cognitivas, práticas purgativas.

2.1- Anorexia nervosa

 O início do quadro clínico ocorre freqüentemente a partir da elaboração de uma dieta, em que o paciente inicia a restrição de grupos alimentares, eliminando aqueles que julga mais calóricos. Essa restrição alimentar aumenta progressivamente, com diminuição do número de refeições, podendo evoluir drasticamente, até o jejum. O paciente tem como meta emagrecer, cada vez mais, desejando a todo custo ficar cada vez mais magro. Geralmente os pacientes relatam que o início do quadro se deu após um fator estressante como algum comentário sobre seu peso, ou o término de relacionamento, ou perda de ente querido. Paulatinamente o paciente passa a viver exclusivamente em função da dieta, do peso, da forma corporal, das atividades físicas, de tabela de calorias e do medo patológico de engordar. Concomitantemente esses pacientes apresentam traços de personalidade como preocupações e cautela em excesso, medo de mudanças, hipersensibilidade e gosto pela ordem. Existem dois tipos de apresentação da anorexia nervosa: o restritivo e o purgativo. No primeiro, os pacientes utilizam comportamentos restritivos associados à dieta. Na anorexia tipo purgativa, acontecem episódios de compulsão alimentar, seguidos de métodos compensatórios, como vômitos auto induzidos e o uso de laxantes e diuréticos. Entre os sintomas que podem ser referidos pelos pacientes estão: intolerância ao frio, fadiga, queda de cabelos, constipação, dor abdominal, anorexia, le targia, pés e mãos frios, amenorréia, dificuldade de concentração, etc. Como em geral os pacientes não admitem estar doentes, eles tendem a não relatar espontaneamente suas queixas, ficando a cargo do mé- dico de questioná-las. Os achados clássicos no exame físico desses pacientes estão relacionados à desnutrição e à disfun- ção hipotalâmica e incluem pele seca, hipotermia, bradicardia, hipotensão, bradipnéia e edema de membros. A gravidade da desnutrição pode ser avaliada pelo índice de massa corpórea (IMC), que é obtido pela divisão do peso pelo quadrado da altura ( faixa de desnutrição inferior a 18kg/m2 para adultos)- Bulimia nervosa Na bulimia nervosa, tipicamente o paciente começa a sentir uma vontade de comer incontrolável e, ao deparar-se com a geladeira, “devora” tudo. Sentese depois culpado e até mesmo mal estar físico em razão da quantidade ingerida de alimentos, ocorrendo-lhe a idéia de induzir o vômito para não engordar. Este comportamento lhe traz satisfação e alívio momentâneos. O paciente bulímico pensa em ter descoberto a forma ideal de manter o peso sem restringir os alimentos que considera proibidos. A progressão, todavia, é uma catástrofe. Após o vômito, surge a sensação de estar fazendo algo fora do normal. Sente-se ansioso, culpado e com piora na auto-estima, o que faz retomar a dieta às vezes de forma mais intensa por acreditar erroneamente que detém o controle sobre esse processo. Ao aumentar a restrição, facilita os episódios bulímicos, piora os vômitos, a ansiedade e a auto-estima virando um círculo vicioso. Os episódios bulímicos são definidos como “a ingestão, em um curto espaço de tempo, de uma quantidade de alimento muito superior ao que a maioria das pessoas conseguiria comer durante um período de tempo igual e sob circunstâncias similares” . Além disso, deve haver um sentimento de perda de controle sobre a alimentação, ou seja, um sentimento de não poder parar de comer ou não controlar o quê e quanto se come . A freqüência desses episódios é variável podendo ocorrer várias vezes em um único dia ou em uma semana. Durante esses episódios, o paciente come sozinho e escondido, não dá atenção ao sabor e a textura do alimento, comendo sem nenhum critério na hora da compulsão. Porém o paciente é muito criterioso na escolha dos alimentos. Há também uma grande variabilidade nas calorias ingeridas durante o período da compulsão. Mitchell e Laine, em 1985, estudaram pacientes hospitalizadas com bulimia nervosa que descreveram seus episódios de “binge eating” (ingestão compulsiva seguida de vômitos). Esses pacientes relataram ingestões variadas de 1.436 a 25.755 Kcal, que eram muitas vezes semelhantes à dieta habitual. A compulsão alimentar não está somente relacionada ao número de calorias ingeridas, mas também aos sentimentos, perda de controle e ingestão de determinados tipos de alimentos. Alguns dos pacientes devoram o alimento até que a compulsão trouxesse dor física ou sono. A média dos episódios por semana foi treze (variando entre seis a trinta) 8. Wallin et al., em 1994, relataram que a seleção alimentar durante os episódios segue um padrão semelhante: pães, bolos, massas, sanduíches, chocolates, pizzas e doces. Segundo elas a seleção dos alimentos é resultado da “compulsão” ou do “desejo irresistível” por esse alimentos. Segundo Hetherington e Rolls, 1991, o perfil da alimentação depende de uma série de fatores, incluindo a oportunidade de purgação, o tipo de alimento disponível e o humor. Mesmo não sendo a única prática usada para compensar o episódio bulímico ou para evitar ganho de peso excessivo, o vômito auto-induzido é o mais freqüentemente encontrado. Também é comum a prá- tica intensa de exercícios físicos, podendo causar danos aos ligamentos e aos músculos. Também pode ocorrer o uso de laxantes, diuréticos, inibidores de apetite e de hormônios tireoidianos6. Diferentemente do paciente anoréxico, o paciente bulímico não tem desejo de emagrecer cada vez mais. Em geral, seu peso está normal ou, em menor número de casos com sobrepeso. As irregularidades menstruais podem ocorrer, mas a amenorréia é característica da anorexia nervosa6 . É possível encontrar aumento da impulsividade, manifestada pela associação com outros quadros psiquiátricos, como cleptomania, tricotilomania e outros tipos de automutilação, abuso de drogas ilícitas e álcool, promiscuidade sexual e risco de suicídio.

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANOREXIA E BULIMIA NERVOSAS As complicações clínicas relacionadas à anorexia nervosa são decorrentes da própria desnutrição. Já na bulimia nervosa as complicações clínicas são mais freqüentes, estando principalmente relacionado ao distúrbio hidroeletrolítico. No atendimento ambulatorial de pacientes portadores de transtornos alimentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, geralmente observamos uma prevalência aumentada de hipocalemia, sendo muitas vezes esse o motivo da internação de urgência. As complicações clínicas estão representadas na Tabela III.





 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS TRANSTORNOS ALIMENTARES

 Como o diagnóstico dos transtornos alimentares é clínico, não existem testes laboratoriais patognomônicos. Na verdade, as alterações encontradas são resultados dos hábitos utilizados para perder peso (p. ex. hipopotassemia devido vômitos excessivos). É importante esclarecer à família que os exames laboratoriais solicitados são métodos para acompanhamento da doença e não para diagnóstico. Esta postura decorre do fato de que os pacientes não acreditam estar doentes e poderem se utilizar do fato dos exames estarem normais para justificar que não há nada de errado com eles5 . No Ambulatório de Transtornos Alimentares (GRATA-HCFMRP-USP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, na primeira consulta solicita-se vários exames afim de diagnosticar possíveis alterações associadas aos transtornos alimentares. São eles:

• Hemograma: geralmente esses pacientes tem anemia hipocrômica microcítica leucopenia associada

Lipidograma: cerca de 40% dos pacientes com anorexia nervosa cursam com elevação do colesterol total ou podem apresentar diminuição do colesterol e triglicérides devido à própria desnutrição. Os possíveis mecanismos relacionados a hipercolesterolemia são: redução dos níveis de T3, diminuição da proteína carregadora do colesterol, perda do colesterol intra-hepático e diminuição da excreção fecal de ácidos biliares e colesterol5.

• Glicemia: geralmente esses pacientes cursam com hipoglicemia sendo que a exclusão do diagnóstico de diabetes melito é fundamental.

 • Albumina e proteínas totais: esses pacientes podem apresentar hipoalbuminemia, sendo essa uma condição incomum devido à lenta e progressiva perda de peso.

• Eletrólitos sódio, potássio, cálcio iônico, magnésio)

 • Zinco: muitas pacientes portadores de anorexia nervosa cursam com hipozinquemia que está relacionada à baixa ingestão alimentar.

• Estudo do ferro (ferro, ferritina, transferrina): para diagnóstico das anemias ferroprivas. • Vitaminas (Vitaminas A, C, B12, ácido fólico e beta caroteno): diagnóstico de hipovitaminose relacionada à desnutrição.

 • Testes tireoidianos: solicitamos TSH para triagem de hiper ou hipotireoidismo relacionada ao uso ou não de hormônios tireoidianos.

 • Função renal: geralmente nesses pacientes os ní- veis de uréia e creatinina estão normais. Porém devido à desidratação ou ao catabolismo protéico esses valores podem se alterar.

 • Função hepática: pacientes com anorexia nervosa podem cursar com esteatose hepática relacionada ao jejum.

• Eletrocardiograma: pacientes com transtornos alimentares podem cursar com bradicardia sinusal, arritmias sinusal ou ventriculares, principalmente devido ao prolongamento do intervalo QT. Caso se detecte essa alteração, deve-se monitorizar os ní- veis de eletrólitos desses pacientes, sobretudo se eles vomitam ou usam laxantes. A disfunção cardíaca mais séria é a taquiarritmia ventricular que pode resultar em morte súbita. Esses pacientes podem cursar com outras alterações gonadais e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal além de alterações ósseas como a osteoporose. Neste sentido, os pacientes são avaliados não só do ponto de vista nutrológico, mas também do metabolismo intermediário

COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS AOS TRANSTORNOS ALIMENTARES

 Na prática clínica observa-se que os transtornos alimentares se apresentam muitas vezes associados com outras doenças psiquiátricas. É descrito a associação com:

• Abuso e dependência de drogas e álcool (12-40%)

• Síndromes depressivas (50-75%)

• Transtornos ansiosos como fobia social e transtorno obsessivo compulsivo (15-35%)

• Transtornos de personalidade (40-75%)

*FONTE: Transtornos alimentares – Quadro clínico. 2006. USP.*

As estimativas sobre a prevalência dos transtornos psiquiátricos baseiam-se no reconhecimento e delineamento precisos dos transtornos nos esquemas de classificação e no desenvolvimento de métodos para os estudos epidemiológicos nas comunidades, tais como o estudo *Epidemiologic Catchment Areas* (ECA) em 1980.1 Embora a anorexia nervosa tenha sido o primeiro transtorno alimentar a ser reconhecido a partir dos relatórios de Gull2 e Laségue3 no século XIX, as síndromes bulimia nervosa, transtorno de compulsão alimentar periódica e o Transtorno Alimentar Sem Outra Especificação (TASOE) só foram descritas cerca de um século depois.4,6 Aceita-se hoje em dia que as primeiras estimativas de prevalência pontual de transtornos alimentares na população em geral provavelmente superestimaram a bulimia nervosa. Estudos posteriores (por exemplo o de Bushnell et al) concordam em geral que a bulimia nervosa ocorre em cerca de 1% das mulheres jovens ocidentais e que as síndromes de transtornos alimentares parciais ou de TASOE, aplicando os critérios do DSM-IV, ocorrem em 2% a 5% das mulheres jovens. A anorexia nervosa provavelmente ocorre em menos de 0,5 % dessa população e não é comum na população em geral, por exemplo, como foi constatado por Aalto-Setala et al.

Estudos precisos sobre a incidência têm sido mais difíceis de serem realizados, mas estudos de incidência clínica e de coortes confirmam a existência de um aumento na incidência da bulimia nervosa desde seu reconhecimento nas últimas décadas do século passado. Pesquisas populacionais seqüenciais têm-se mostrado problemáticas e variáveis com relação à definição e seleção de casos, mas aquelas que foram realizadas não relataram um aumento desde o final dos anos 80 (Hay, 2001, submetido). Os estudos sobre a incidência clínica de anorexia nervosa identificaram casos prováveis, principalmente por meio de prontuários médicos dos pacientes que se apresentam com suas complicações físicas, como infertilidade e perda de peso inexplicada.Uma revisão sistemática de 12 estudos de incidência cumulativa relatou uma incidência média anual na população em geral de 18,5 por 100.000 (DP=21,01) entre mulheres e de 2,25 por 100.000 (DP=2,63) por ano entre homens. Há evidências limitadas de alterações na incidência geral da anorexia nervosa no decorrer do tempo, ainda que Pawluck & Goreytenham relatado um aumento significativo na incidência da síndrome entre mulheres jovens de 1950 e 1992. A incidência estimada da bulimia nervosa foi mais elevada, sendo de 28,8 (DP=29,7) entre mulheres e de 0,8 (DP=0,0) em homens por 100.000 a cada ano.

Esses estudos recentes também questionaram algumas crenças anteriores sobre o papel e importância de fatores sociais e culturais nos transtornos alimentares. Por exemplo, Hoek não é o único a concluir que os transtornos alimentares não são um fenômeno puramente "ocidental". Outros estudos apontaram para uma distribuição sócio-econômica mais ampla dos transtornos alimentares e para a presença de problemas de compulsão alimentar entre os homens.

*FONTE: A epidemiologia dos transtornos alimentares: estado atual e desenvolvimentos futuros. 2002. Revista Brasileira de psiquiatria.*

4) Caracterizar a síndrome da realimentação.

A Sindrome de Realimentação foi descrita inicialmente em prisioneiros orientais, após a II Guerra Mundial, quando eles foram alimentados após períodos prolongados de jejum e desenvolveram falência da função cardíaca. É uma manifestação clínica complexa, abragendo alterações hidroletroliticas, associadas á anormalidades metabólicas, que podem ocorrer em coNsequência do suporte nutricional em pacientes severamente desnutridos. Caracteriza-se por alterações respiratórias, arritmias e falência cardíacas, pouco dias após sua alimentação (VIANA, LA). Geralmente ocorre na realimentação após jejum superior a 07 ( sete ) dias em associação a condições diversas, como deficiências nutricionais prévias, período pré-operatório de cirurgia de grande porte, diabetes mellitus descompensado, quimioterapia nutrição parenteral sem adequada administração de vitaminas ou minerais, administração de aporte energético excessivo e, ainda, na falta de monitoramento e reposição adequada de eletrólitos(PUCCI, ND). Ocorre redução nos níveis séricos de eletrólitos (fósforo, magnésio e potásio) e, até mesmo, alteração na homeostase da glicose, principalmente na realimentação com carboidratos ou com aporte energético excessivo (PUCCI, ND). A desnutrição, freqüente em pacientes hospitalizados, deve ser prevenida e tratada, pois o estado nutricional prejudicado aumenta o risco de complicações e piora a evolução clínica dos pacientes. É relativamente comum o desenvolvimento de subnutrição em pacientes hospitalizados. Estima-se que quase metade dos adultos hospitalizados apresenta desnutrição leve ou moderada e que 5 a 10% apresenta desnutrição grave. A desnutrição predispõe ao desenvolvimento de inúmeras complicações e geralmente está associada com uma evolução clínica desfavorável. A manutenção ou a restauração de um estado nutricional adequado é um aspecto importante para o restabelecimento da saúde (ACOSTAet al., 2005). No doente hospitalizado a desnutrição pode se instalar rapidamente devido ao estado de hipercatabolismo que acompanha as enfermidades, traumatismos e infecções, em resposta ao estresse metabólico que ocorre nestas condições, principalmente quando a ingesta nutricional é insuficiente. Ocorre também uma redução da ingestão de alimentos ou maior necessidade de nutrientes. Portanto, a terapia nutricional constitui parte integral do cuidado ao paciente. Embora a terapia nutricional não reverta o hipercatabolismo, ela permite manter o doente em melhores condições e por mais tempo, enquanto se corrige o hipercatabolismo atuando na doença básica, com medidas específicas. Os objetivos da terapia nutricional incluem a correção da desnutrição prévia, a prevenção ou atenuação do deficit calórico-proteico que costuma acontecer durante a evolução da enfermidade que motivou a hospitalização, a otimização do estado metabólico incluindo a administração de líquidos e eletrólitos e a diminuição da morbidade com a conseqüente redução do período de recuperação do doente. A terapia nutricional é definida como o conjunto de procedimentos terapêuticos para manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente. Ao avaliar o risco e o benefício do suporte nutricional, conclui-se que ele sempre tem sido um fator benéfico; assim, nos dias atuais é inaceitável deixar um paciente sem tal suporte, tornando obrigatória a sua introdução precoce. Quando pacientes com grave subnutrição recebem uma relação 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 proteicos, ocorre estimulação do armazenamento de glicogênio e retenção de nitrogênio, 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 .

FONTE:

Apesar de estudos prévios terem enfatizado a hipofosfatemia severa como fator predominante da síndrome de realimentação, torna-se claro que existem outras consequências metabólicas. As importantes são alterações do balanço hídrico, da glicose, de certas deficiências vitamínicas, hipocalemia e hipomagnesemia.

Sendo ela doença identificada recentemente, verifica-se que seu diagnóstico e tratamento ainda são limitados. A importância do controle dos níveis séricos de fosfato não é reconhecida.

Os protocolos previamente recomendados para o tratamento do hipofosfatemia severa foram desenvolvidos principalmente a partir da experiência em tratar um pequeno número de pacientes críticos. Usualmente, recomendam-se múltiplas infusões baseadas no peso, com monitoração frequente do fosfato sérico.

**Grupos de risco e patogenia**

A síndrome de realimentação é observada em: pacientes com marasmo ou kwashiorkor; naqueles com perda de peso superior a 10% em um período de dois meses; em pacientes em jejum por sete a 10 dias, na vigência de estresse e depleção; significativa perda de peso em obesos, inclusive após operações bariátricas disabsortivas; em pacientes em quimioterapia; idosos subnutridos em realimentação; pacientes em pós-operatório de operações de grande porte; alcoolismo crônico; prolongada repleção intravenosa de fluidos e transtornos alimentares; na anorexia nervosa.

Tem sido estabelecido que no jejum prolongado a secreção de insulina é diminuída e as concentrações de glucagon aumentadas. Mobilizam-se os estoques de gordura e proteína que são envolvidos para produção energética, via gliconeogênese. O tecido adiposo provê grandes quantidades de ácidos graxos e glicerol enquanto o tecido muscular degradado fornece aminoácidos. Nessas circunstâncias corpos cetônicos e ácidos graxos livres substituem a glicose como maior fonte de energia. Esta mobilização energética resulta em perda de massa corporal e em perda intracelular dos eletrólitos, principalmente do fosfato cuja reserva intracelular em pacientes desnutridos pode estar esgotada apesar de concentrações plasmáticas normais.

No início da realimentação ocorre deslocamento do metabolismo lipídico ao glicídico com consequente aumento da secreção insulínica, o que estimula a migração de glicose, fosfato, potássio, magnésio, água e síntese proteica para o meio intracelular, podendo resultar em distúrbios metabólicos e hidroeletrolíticos. Este fenômeno geralmente ocorre em até quatro dias após o início da realimentação.

As anormalidades metabólicas, principalmente hidroeletrolíticas, resultantes da síndrome de realimentação podem afetar varias funções corporais do mesmo modo que a realimentação hiperglicídica pode reduzir a excreção de água e sódio. Realimentação hiperprotéica ou hiperlipídica pode resultar em perda de peso e excreção urinária de sódio, gerando balanço de sódio negativo8,15.

Em pacientes críticos, dieta hiperproteica também poderá resultar em hipernatremia associada à desidratação hipertônica, azotemia e acidose metabólica10.

Sabe-se que tanto a infusão intravenosa quanto a ingestão dietética de glicídeos podem suprimir a gliconeogênese, resultando em redução da mobilização de aminoácidos (predominantemente alanina) e atenuando o balanço negativo de nitrogênio. No entanto, a infusão contínua pode ocasionar hiperglicemia cuja consequência metabólica inclui coma hiperosmolar não cetônico, cetoacidose e acidose metabólica, diurese osmótica e desidratação.

Sabe-se que a glicose pode ser convertida em gordura através da lipogênese, acarretando hipertrigliceridemia, esteatose hepática, alterações na função hepática e outras alterações sistêmicas. É importante que a administração lipídica não exceda a capacidade máxima de eliminação de gordura de 3,8 g de lipídeos/kg de peso corporal por dia.

É consenso na literatura que a deficiência de tiamina (vitamina B1) pode estar associada com a realimentação.

Pacientes desnutridos apresentam várias alterações vitamínicas, inclusive a hipotiaminemia. Em estágio avançado pode induzir distúrbios encefálicos, como a síndrome de Wernicke-Korsakoff, manifestação clínica também observada em obesos submetidos à operações bariátricas.

Na realimentação, a mobilização de carboidratos para o meio intracelular ocasiona utilização de tiamina como cofator em várias atividades enzimáticas. A provisão de tiamina intravenosa antes da realimentação pode reduzir os riscos de hipotiaminemia aguda e seus sintomas.

A manifestação predominante da síndrome de realimentação é a hipofosfatemia rapidamente progressiva.

**Fósforo**

O fosfato é o principal ânion intracelular e desloca-se entre os compartimentos intra e extracelulares. Este movimento transcelular pode resultar da ingestão de carboidratos, lipídeos e de alterações ácido-básicas.

O fosfato é essencial para a função celular e tem muitas ações fisiológicas. Dentre elas, atua nas rotas metabólicas de carboidrato, lipídio e proteína. Os componentes fosforilados de alta energia são responsáveis por toda produção e armazenamento de energia no organismo. São importantes também para a estrutura óssea, síntese de colágeno e homeostase do cálcio.

Além da desnutrição prévia, inúmeras outras condições têm sido relacionadas com a hipofosfatemia, tais como pós-operatório de operação bariátrica1, alcoolismo15, fístulas gastrintestinais11 e em pacientes críticos19.

A hipofosfatemia severa é geralmente considerada quando fosfato plasmático inorgânico tem concentração <1,5 mg/dl (normal: 2,5 a 3,5 mg/dl). Pode resultar em manifestações clínicas que, na maioria das vezes, são clinicamente não expressivas15. Contudo, ela pode produzir rabdomiólise aguda, disfunção hematológica, insuficiência respiratória, cardiopatia17 e alterações neurológicas.

**Magnésio**

O magnésio é cátion intracelular mais abundante e essencial para o bom funcionamento celular, É metal envolvido como co-fator em aproximadamente 300 reações enzimáticas. Dessa forma, ele participa de inúmeros processos metabólicos, inclusive naqueles ligados ao metabolismo de carboidratos envolvidos na regulação da secreção e ação da insulina28.

A síndrome de realimentação está associada com a hipomagnesemia por um mecanismo ainda não estabelecido e possivelmente multifatorial, resultado do movimento para o meio intracelular de íons decorrentes de dietas contendo alto teor de carboidratos e baixo deste cátion8,33. Entretanto baixas concentrações séricas de magnésio prévias podem exacerbar o grau da hipomagnesemia30.

Análoga à hipofosfatemia, muitos casos de hipomagnesemia não são clinicamente significantes, mas, quando severa, definida como Mg sérico<1,0 mEq/L poderá resultar em complicações clínicas cardíacas, abdominais, anorexia e eventos neuromusculares.

**Potássio**

É cátion intracelular monovalente essencial na manutenção da ação potencial da membrana celular. Sua concentração corporal total é regulada pelos rins, pelo aumento da aldosterona, na dieta hipercalêmica e pelo aumento de sódio no túbulo distal8.

A hipocalemia severa pode ser considerada como concentração plasmática abaixo de 3,0 mEq/L, níveis em que as alterações clínicas podem se manifestar8. Assim como na hipomagnesemia e na hipofosfatemia, as manifestações clínicas são raras a menos que o déficit de eletrólitos seja severo. Porém, esta tríade de alterações eletrolíticas presentes na síndrome apresenta riscos potenciais para a vida. As consequências dela são numerosas, sendo mais importantes a arritmia cardíaca e a hipomotilidade intestinal3,16.

**Prevenção e tratamento**

Os eletrólitos plasmáticos, particularmente sódio, potássio, fosfato e magnésio, devem ser monitorados antes e durante a realimentação, pelo menos por quatro dias. A glicose plasmática e eletrólitos urinários também. Concentração urinária de sódio menor que 10 mmol/L indica depleção salina, enquanto a determinação de magnésio, fosfato e potássio urinário pode auxiliar na identificação das perdas corporais destes eletrólitos.

Antes da realimentação os distúrbios eletrolíticos devem ser corrigidos e o volume circulatório cuidadosamente restabelecido. Na prática clínica, estas medidas podem retardar o reinício da alimentação, mas geralmente podem ser completadas nas primeiras 12 a 24 horas.

Em relação à deficiência de vitaminas e elementos traço, é necessária correção antes da realimentação, especificamente tiamina deve ser administrada com doses intravenosas de 50 a 250mg pelo menos 30 minutos antes da dieta ser instituída. Não há consenso sobre a dose exata de tiamina a ser ofertada, inicialmente a administração precisa ser realizada por via intravenosa até que o paciente tolere as doses por via oral com tabletes de 100 mg uma vez ao dia8. Alguns clínicos indicam folato (5 mg) diariamente, o que necessariamente não previne a síndrome de realimentação.

No planejamento das necessidades energéticas, é importante considerar que a oferta calórica deve ser lenta por via oral, enteral ou parenteral em aproximadamente 20 Kcal/ kg/dia, ou em média, 1000 Kcal/dia inicialmente, ou ainda 25% das necessidades calóricas diárias estimadas, avançando de três a cinco dias para o valor total. As necessidades diárias de proteínas devem ser de 1,2 a 1,5 g/kg/dia ou 0,17 g de nitrogênio/kg/dia, utilizando o peso ideal na desnutrição protéico-calórica e o peso ajustado nos indivíduos obesos.

Estudos sugerem que o tratamento da hipofosfatemia não é usualmente necessário a menos que a concentração plasmática de fosfato seja menor que 1,5 mg/dl ou que o paciente esteja sintomático. Sabe-se que a mensuração do fosfato sérico não é fidedigna por ser um íon predominantemente intracelular. Sendo assim, não guarda relação com os estoques corporais totais.

Recomendações atuais para o tratamento da hipofosfatemia severa sugere a administração de potássio intravenoso com 2 mg/kg em seis horas, associado a solução glicosada à 5%, com doses variando entre sete a 10 mg/kg, podendo atingir até 20mg/kg/dia, suspendendo-se sua infusão quando a concentração plasmática exceder 1,5 mg/dl.

Quanto ao tratamento da hipomagnesemia, preconiza-se a administração oral de sais de magnésio. No entanto eles são pouco absorvidos e ocasionam distúrbios gastrintestinais Reposição venosa frequentemente é feita com sulfato de magnésio (solução a 50% contendo 2,1 mmol/ml). Este tratamento é um facilitador da correção de hipocalemia refratária.

A hipocalemia poderá ser corrigida pela cuidadosa administração intravenosa de potássio. A reposição não deve exceder 20 mmol/h e a concentração da solução não deve exceder 40 mmol/l.