

# Ingestão proteica na encefalopatia hepática: panorama atual

## *Protein intake in hepatic encephalopathy: current concepts*

### ABSTRACT

Hepatic encephalopathy is a severe complication of cirrhosis and comprises a complex and multifactorial pathophysiology. However, ammonia exchange between different tissues still deserves attention in relation to neurological alterations. Hepatic encephalopathy treatment remains focused on the trigger factor correction and the ammonia formation. Therefore, it was believed that high-protein diets could lead to hepatic encephalopathy through the accumulation of nitrogen compounds in the gastrointestinal tract, which could increase production and absorption of ammonia. Currently, it is known that protein restriction is harmful to cirrhotic patients, but it is still utilized. Malnutrition is highly prevalent among cirrhotic individuals with hepatic encephalopathy, thus indicating a nutritional risk which is clearly related to higher mortality rates. Furthermore, there is an increase in the protein needs of these patients and also a relationship between the loss of lean mass and hyperammonaemia. For these and other factors herein discussed, today's global guidelines recommend the ingestion of higher protein levels for patients with hepatic encephalopathy.

**Keywords:** Hepatic encephalopathy. Dietary proteins. Liver cirrhosis. Malnutrition. Nutrition therapy.

### RESUMO

A encefalopatia hepática é uma complicação grave da cirrose e envolve uma fisiopatologia complexa e multifatorial. Entretanto, a influência da amônia nos diferentes tecidos ainda merece atenção no que se refere às manifestações neuropatológicas. O tratamento da encefalopatia hepática permanece focado na correção do distúrbio desencadeante e na diminuição da formação da amônia a partir do cólon. Por conta disso, acreditava-se que dietas ricas em proteínas poderiam desencadear a encefalopatia hepática por meio do aporte de nitrogênio no trato gastrointestinal, podendo aumentar a produção e a absorção da amônia. Atualmente, sabe-se que a restrição proteica é prejudicial para portadores de cirrose, embora ainda utilizada. A desnutrição é prevalente entre indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática, indicando um estado nutricional de risco que está nitidamente relacionado às maiores taxas de mortalidade. Além disso, há um aumento nas necessidades proteicas desses pacientes e uma relação entre a perda de massa magra e a hiperamoniemia. Com base em tais fatores, os *guidelines* atuais mundiais recomendam dieta hiperproteica para pacientes com encefalopatia hepática.

**Palavras-chave:** Encefalopatia hepática. Proteínas. Cirrose hepática. Desnutrição. Terapia nutricional.

Lais Augusti<sup>1\*</sup>, Fernando Gomes Romeiro<sup>1</sup>, Letícia de Campos Franzoni<sup>1</sup>, Livia Alves Amaral Santos<sup>1</sup>, Mariana de Souza Dorna<sup>1</sup>, Carlos Antônio Caramori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu-SP, Brasil

### \*Dados para correspondência:

Lais Augusti  
Departamento de Clínica Médica,  
Faculdade de Medicina de  
Botucatu, Universidade Estadual  
Paulista – UNESP – Rubião Júnior,  
s/n, CEP 18618-000, Botucatu-SP,  
Brasil  
E-mail: lais\_augusti@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) pode ser definida como um distúrbio nas funções do sistema nervoso central como consequência de complicações agudas ou crônicas da insuficiência hepática.<sup>1,2</sup> Em pacientes com cirrose hepática, a EH está presente em cerca de 30% a 45% dos casos e a encefalopatia hepática mínima em 80% destes pacientes.<sup>3,4</sup> A incidência da EH fica ao redor de 8% na cirrose descompensada.<sup>5</sup>

A classificação mais utilizada para a EH é a escala de *West Haven* que divide a EH em quatro graus. Os critérios para classificação são: grau 1: confusão mental discreta, lentidão psicomotora, discurso arrastado; grau 2: sonolência, letargia, lentidão psicomotora grave, comportamento inapropriado, desorientação intermitente; grau 3: sonolência importante (porém ainda passível de despertar), desorientação persistente, amnésia, confusão importante; e grau 4: coma.<sup>6,7</sup>

A fisiopatologia da EH é complexa e multifatorial, mas a amônia parece ser o composto cujo acúmulo no sangue melhor explica as alterações clínicas e neuropatológicas.<sup>2,8</sup> Em indivíduos saudáveis, os produtos metabólicos absorvidos pelo intestino são normalmente detoxificados no fígado. Entretanto, em cirróticos, esse mecanismo é prejudicado e leva ao acúmulo sistêmico de subprodutos do metabolismo intestinal, em especial da amônia. Segue-se a passagem da amônia pela barreira hematoencefálica, onde ocorre a conversão da amônia em glutamina. Esta substância leva ao edema dos astrócitos, favorecendo o aparecimento da EH.<sup>8,9</sup>

A amônia também é metabolizada no músculo esquelético, que pode removê-la da circulação e convertê-la em glutamina.<sup>8,10</sup> Porém, em cirróticos a desnutrição chega a acometer de 50% a 90% dos indivíduos e é caracterizada tanto pela perda de massa magra, quanto de massa gorda.<sup>11,12</sup> Nesses pacientes, o aumento do catabolismo de proteínas musculares induz a liberação de glutamina pelo músculo, que é então transportada ao intestino delgado e ao rim para ser convertida em ácido glutâmico e amônia, contribuindo para o aumento na concentração de amônia circulante.<sup>10</sup>

Didaticamente, o curso clínico da EH em pacientes cirróticos pode ser dividido em três fases. A primeira fase ocorre quando as manifestações neurológicas atingem sua maior gravidade. A segunda fase é de recuperação, após o episódio de EH, seguida da fase pós-recuperação, em que os cuidados principais são voltados na prevenção de novos episódios de EH. Nas três fases, o foco do tratamento da EH permanece voltado apenas à correção do distúrbio desencadeante e à diminuição da formação (e da absorção) da amônia pelo cólon. Os tratamentos de escolha são os antibióticos, os dissacarídeos não absorvíveis (lactulose e lactitol) e, no passado, a restrição de proteínas por via oral.<sup>13</sup>

## RESTRIÇÃO PROTEICA NA EH: UM BREVE HISTÓRICO

O princípio da recomendação de restrição proteica para pacientes com EH tinha como base a importância dos compostos nitrogenados na fisiopatologia da EH. Os defensores dessa conduta acreditavam que, ao reduzir a ingestão de alimentos ricos em proteínas, a quantidade de nitrogênio que chegaria ao trato gastrointestinal seria menor, diminuindo a produção e absorção da amônia.<sup>3,8</sup>

Em 1883, um estudo experimental mostrou sintomas neurológicos em cães submetidos à anastomose portocava após oferta de dieta rica em carnes.<sup>14</sup> Em 1932, outro estudo identificou a melhora significativa da “encefalite”, como era denominada a EH na época, após a substituição da dieta rica em carne por uma dieta que continha leite e pão.<sup>15</sup>

Já em 1952, a restrição proteica foi pela primeira vez proposta como uma possível opção terapêutica na EH. Philips e colaboradores realizaram um estudo, não controlado, sobre a síndrome de coma hepático iminente em indivíduos cirróticos submetidos ao controle da ingestão de alimentos ricos em nitrogênio. Segundo os autores, a restrição proteica possibilitou o controle das crises de EH.<sup>16,17</sup>

Em 1954, Sherlock e colaboradores publicaram um estudo com relatos de caso de EH em que se concluiu que os sintomas neurológicos eram controlados com uma dieta que continha apenas 20g de proteínas.<sup>18</sup> A partir de então, a restrição

proteica foi muito utilizada na prática clínica. Até mesmo no final da década de 1980, um importante livro texto de hepatologia americano recomendava a restrição total de proteínas durante períodos graves do curso da hepatopatia e apenas 20g durante os períodos de recuperação.<sup>19</sup>

Vale ressaltar que, de acordo com as diretrizes publicadas pelo *The Institute of Medicine of the National Academies* em 2002, a recomendação proteica para adultos saudáveis é de 56g/dia para homens e 46g/dia para mulheres, o que representa de 10% a 35% do valor energético total. A média de ingestão considerada normoproteica é de 0,8 a 1,1g/kg de peso corporal/dia.<sup>20,21</sup> Dietas com valores de proteína abaixo de 0,8g/kg de peso corporal/dia são consideradas hipoproteicas e com valores iguais ou maiores que 1,2g/kg/dia são tidas como hiperproteicas.<sup>22</sup>

## MOTIVOS E ARGUMENTOS CONTRA A RESTRIÇÃO PROTEICA

A desnutrição é prevalente em pacientes cirróticos e está associada à perda de massa muscular e conseqüente piora da EH, sendo um fator de risco independente na mortalidade destes indivíduos.<sup>11,23,24</sup> Em cirróticos, a desnutrição está envolvida com complicações como ascite refratária, peritonite bacteriana, síndrome hepatorenal, hemorragia digestiva e EH.<sup>11,12,25-27</sup> Em um estudo brasileiro com 300 pacientes, os autores correlacionaram a desnutrição com a gravidade da cirrose hepática, representada pela classificação *Child-Pugh*, em que a classe A é caracterizada pela cirrose compensada e as classes B e C como cirrose descompensada. No estudo, 95% dos pacientes com classificação *Child-Pugh C* apresentaram desnutrição, comparados com 84% dos pacientes classificados com *Child-Pugh B* e 46% dos *Child-Pugh A*.<sup>28</sup> A diminuição da ingestão energética, a utilização prejudicada de substratos e o aumento das necessidades energéticas estão entre os fatores etiológicos da desnutrição em pacientes com doenças hepáticas.<sup>29-31</sup>

Esse aumento nas necessidades energéticas está relacionado ao hipermetabolismo e ao hipermetabolismo de indivíduos com doenças hepáticas graves. A cirrose diminui a capacidade dos hepatócitos em armazenar, sintetizar e degradar o glicogênio. Por isso, indivíduos

cirróticos mantêm gliconeogênese a partir de fontes alternativas como as proteínas e gorduras. Depois de um curto período de jejum noturno, a taxa de catabolismo de proteínas e gorduras em indivíduos cirróticos equivale à de indivíduos normais após 2 ou 3 dias de jejum.<sup>11</sup>

Além disso, na cirrose, a resistência insulínica afeta principalmente a utilização de glicose. Pacientes cirróticos em jejum apresentam níveis séricos de insulina três vezes maiores que indivíduos saudáveis.<sup>32</sup> A resistência insulínica diminui a utilização periférica de glicose e contribui para a redução da produção hepática de glicose a partir da glicogenólise. Devido à hiperinsulinemia, a utilização de glicose a partir do glicogênio é dificultada, o que leva à maior utilização de proteínas e gorduras como fontes energéticas alternativas.<sup>11,27</sup>

Apesar da necessidade de mais estudos para se determinar os mecanismos de ação do hipermetabolismo, evidências indiretas sugerem influência da hiperatividade adrenérgica e de citocinas inflamatórias. A resistência ao fluxo venoso do trato gastrointestinal para o fígado cirrótico resulta em edema da mucosa, o que dificulta a absorção de nutrientes. Ao mesmo tempo, a resistência ao fluxo venoso portal aumenta a liberação de óxido nítrico, que promove a vasodilatação esplâncnica e reduz o retorno venoso. O edema da mucosa também promove a quebra da barreira intestinal e a translocação de produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos provenientes de bactérias. Os produtos bacterianos que atingem o sangue venoso portal chegam ao fígado, causando inflamação e liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Dessa forma, o paciente portador de cirrose mantém um estado inflamatório crônico que perpetua seu estado hipermetabólico.<sup>33,34</sup>

Assim, levando-se em conta todos esses fatores, especialmente o hipermetabolismo proteico, a restrição de proteínas em pacientes com cirrose e EH pode ser prejudicial e aumentar o risco de complicações.<sup>3,21,27,35</sup>

Em um ensaio clínico de 1989, Swart e colaboradores avaliaram o impacto de uma dieta contendo 40, 60 ou 80g de proteínas ao dia em 8 pacientes cirróticos submetidos previamente a

uma dieta de restrição proteica em decorrência de episódios anteriores de EH. Todos os pacientes apresentaram balanço nitrogenado (BN) negativo em vigência da dieta com 40g de proteínas ao dia e atingiram BN positivo quando a oferta proteica diária foi de 80g. Com base em tais achados, os autores sugeriram que dietas com menos de 60g ao dia de proteína não deveriam ser prescritas, visto que as necessidades proteicas de indivíduos cirróticos são significativamente maiores do que as de indivíduos saudáveis.<sup>36,37</sup>

Em 1995, Nielsen e colaboradores avaliaram o impacto da realimentação oral no BN e no estado nutricional de 15 pacientes cirróticos em condições clínicas estáveis. A oferta inicial média de proteínas foi 0,9g/kg/dia e a final 1,7g/kg/dia, que resultou em boa retenção nitrogenada, similar ao que ocorre em pacientes desnutridos. Foi visto ainda que o aumento na ingestão de proteínas relacionou-se com a síntese proteica, mas não com a ocorrência de episódios de EH.<sup>38,39</sup>

Também em 1995, um estudo caso-controle correlacionou a ingestão alimentar de 134 pacientes cirróticos hospitalizados com a gravidade da EH durante 28 dias. Para essa correlação, foi utilizada a média semanal da ingestão alimentar, obtida por meio da aplicação de recordatórios alimentares de 24 horas, 3 dias por semana. Apesar de essa média da ingestão alimentar ser considerada um método limitado de avaliação do consumo, constatou-se que os pacientes com maior ingestão proteica obtiveram melhora clínica da EH durante a internação, comprovada a partir de avaliações clínicas e exames laboratoriais. Enquanto isso, os pacientes com menor ingestão proteica apresentaram piora do estado mental.<sup>40</sup>

Em 2004, um ensaio clínico avaliou as consequências da restrição proteica na EH em 20 pacientes que foram randomizados de forma a receber dieta enteral contendo 1,2g/kg/dia ou quantidades crescentes de proteínas, sendo a dieta aprotéica nos dias 0 a 3, com 12g de proteínas nos dias 4 a 6 e com 24g de proteínas nos dias 7 a 10. O estudo concluiu que não há benefício algum na restrição proteica e que a dieta com baixo conteúdo de proteínas aumenta o catabolismo proteico, contribuindo para a piora do estado nutricional e da EH.<sup>41,42</sup>

## ESTUDOS SOBRE CONDUTAS NUTRICIONAIS

Desde os primeiros estudos sobre restrição proteica na década de 1950, a recomendação de dietas restritas em proteínas foi amplamente aceita com intuito de prevenir a piora da EH.

Em 1999, uma pesquisa envolvendo 64 serviços de nutrição do Reino Unido avaliou o tratamento utilizado em pacientes cirróticos com EH durante os últimos 12 meses. Dos 1046 pacientes incluídos no estudo, 73% foram submetidos a algum grau de restrição proteica, sendo que 40% deles receberam de 30 a 50g de proteínas ao dia e 33% receberam menos de 30g ao dia.<sup>43</sup>

Em 2005, a *Italian Society of Gastroenterology* desenvolveu uma pesquisa *online* que questionou a opinião de médicos italianos sobre a prescrição dietética em casos de cirrose e EH moderada ou grave. Para a EH leve, 72% dos médicos escolheram a prescrição dietética de 30 a 50g de proteínas ao dia, enquanto na EH grave a prescrição escolhida foi de menos de 30g por dia de proteínas em 52% das respostas.<sup>27</sup>

Em 2006, na Espanha, médicos foram questionados sobre o tratamento para pacientes com EH persistente ou episódica. A restrição proteica era feita em 52% dos pacientes com EH episódica e em 40% daqueles com EH persistente.<sup>44</sup>

Também em 2006, foi realizado um estudo com 28 nutricionistas de hospitais públicos e privados da Austrália em que 26 deles tinham cargo de supervisor de alunos nos hospitais. Apenas 36% dos nutricionistas relataram que recomendavam dieta com mais de 1g/kg/dia de proteínas para pacientes cirróticos com EH.<sup>45</sup>

## FONTE PROTEICA

Ainda nos anos 1950, um estudo comparou a ingestão de caseína com a infusão de proteínas do sangue em pacientes com hepatopatias graves. Os autores sugeriram que o aumento sanguíneo de amônia era menor com o consumo de caseína do que com as proteínas do sangue e, desde então, começou-se a estudar mais sobre a interferência da fonte de proteínas na EH.<sup>46</sup>

Em 1983, Shaw e colaboradores avaliaram o efeito de uma dieta contendo de 8% a 10% do

valor energético total em proteína animal (carne bovina) ou vegetal (feijão) em pacientes cirróticos e com EH. Os resultados mostraram que não houve diferença relacionada às fontes de proteínas com relação ao BN.<sup>47</sup>

Já em 1993, um estudo *crossover* avaliou o impacto no BN de uma dieta com proteínas vegetais comparada a uma dieta com proteínas de origem animal em pacientes cirróticos com EH. Durante 7 dias, todos os pacientes consumiram um total de 71g de proteínas, sendo que parte da oferta proteica (50g) era de origem vegetal ou de origem animal. Ao final do estudo, constatou-se que o grupo que recebeu a dieta com proteína vegetal apresentou um melhor BN comparado ao grupo que recebeu proteína de origem animal.<sup>48</sup>

Nos anos 1970, acreditava-se que os pacientes com EH poderiam se beneficiar de uma dieta vegetariana.<sup>49,50</sup> Porém, em 2001, uma revisão sobre o assunto concluiu que o emprego prolongado da dieta vegetariana pode ter efeito prejudicial, considerando a oferta insuficiente de minerais e proteínas, que pode resultar em desnutrição. Além disso, dietas vegetarianas podem ser monótonas, levando a uma redução da ingestão alimentar, o que levaria à piora do estado nutricional.<sup>51</sup>

Em 2005, Gheorghe e colaboradores avaliaram o efeito de uma dieta hipercalórica e hiperproteica, com proteínas provindas somente de vegetais e produtos lácteos (caseína), em 153 cirróticos com EH. A oferta calórica foi de 30kcal/kg/dia e a proteica de 1,2g/kg/dia. Depois de 14 dias, observou-se que a EH havia melhorado pelo menos um grau em 79,7% dos casos, sugerindo que a restrição proteica não é necessária para a melhora da EH. Além disso, observou-se que dietas com restrição de proteínas de origem animal também podem atingir as recomendações das necessidades diárias de proteínas.<sup>52</sup>

Sendo assim, as proteínas da dieta podem ser tanto de origem animal quanto vegetal. O mais importante neste caso é adequar a ingestão conforme a palatabilidade e a tolerância do paciente, para que a recomendação proteica possa ser atingida.<sup>47</sup> Para se atingir essa recomendação proteica, a estratégia atualmente recomendada, que vem se mostrando útil para melhorar o

prognóstico dos pacientes cirróticos com EH, é a utilização dos aminoácidos de cadeia ramificada.

## AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA NA EH

Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), compostos por leucina, valina e isoleucina, são aminoácidos essenciais, que, por definição, não são sintetizados pelo organismo e devem ter suas necessidades supridas pela alimentação. A porcentagem de AACR nos alimentos varia de 20% a 25% da quantidade total de proteínas, com poucas exceções. Esse percentual é maior em produtos lácteos e em alguns vegetais, porém também estão disponíveis na forma de suplementos alimentares.<sup>48,53</sup> Estudos demonstraram seus benefícios na melhora da EH e também no aumento de albumina sérica.<sup>54-59</sup> As dosagens utilizadas nos estudos variam bastante, de 11 a 57g nos estudos principais, sendo a média 28g.<sup>53</sup>

## INGESTÃO PROTEICA NA EH: O QUE DIZEM OS GUIDELINES

O *guideline* de 1997 da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomendava que pacientes com EH graus I e II poderiam passar por uma restrição proteica transitória de 0,5g/kg/dia, mas que deveria ser readequada para 1,0 a 1,5g/kg/dia em poucos dias. Em pacientes intolerantes a essa quantidade de proteínas, sugeria-se a utilização de proteínas vegetais ou a suplementação com AACR. Em pacientes com EH graus III e IV, a recomendação era de 0,5 a 1,0g/kg/dia, podendo ser enriquecida também com AACR.<sup>60</sup>

Em 2006, o novo *guideline* da ESPEN sobre nutrição enteral em doenças hepáticas recomendou oferta proteica de 1,2 a 1,5g/kg/dia para pacientes com cirrose hepática, sem modificar essas recomendações para pacientes com EH. Além disso, foi a primeira vez que um *guideline* específico sobre o assunto recomendou o uso de fórmulas enterais com AACR para pacientes com cirrose que desenvolvessem EH durante a terapia nutricional enteral. Um ponto que chamou a atenção foi o fato deste *guideline* ter colocado essa recomendação como grau "A".<sup>21</sup> Porém, em outro artigo no qual foram feitas as especificações de como foram estabelecidos os

graus de recomendação de acordo com os níveis de evidência desse *guideline*, ficou estipulado que, quanto aos níveis de evidência, bastaria um artigo randomizado e controlado para que o grau “A” de recomendação fosse atingido.<sup>61</sup> Também merece destaque nesse *guideline* a explicação de que a restrição proteica na EH está associada com a piora da EH, enquanto dietas de 1,0 a 1,2g/kg/dia estão associadas com melhora do estado mental, podendo ser administradas com segurança.<sup>60</sup>

Outra recomendação de destaque feita nesse *guideline* da ESPEN de 2006 foi que o uso de AACR pode melhorar o prognóstico dos pacientes com cirrose avançada, sendo essa uma recomendação grau “B”.<sup>60</sup> Porém, para atingir esse grau de recomendação, bastaria apenas um estudo controlado sem randomização ou mesmo estudos clínicos comparativos.<sup>61</sup> Assim, o nível de evidência para essa recomendação ainda foi menor que o da anterior e os autores não incluíram nenhuma definição do que seria considerada cirrose avançada, deixando a interpretação a cargo dos leitores. Sobre esse aspecto, merece destaque um estudo randomizado e multicêntrico com 646 indivíduos, em que o uso de AACR por 2 anos esteve associado não apenas com menor incidência de falência hepática, mas também com menor mortalidade.<sup>57</sup>

Em 2009, a ESPEN ainda lançou um *guideline* sobre nutrição parenteral em hepatologia, no qual os autores recomendam o uso de soluções ricas em AACR e pobres em metionina e triptofano por via parenteral para casos graves de EH, ou seja, para EH graus III e IV.<sup>62</sup> Mais uma vez o *guideline* fez a recomendação como sendo grau “A” e, desta vez, o nível de evidência para suportar essa recomendação foi baseado em duas metanálises que não encontraram evidências sólidas para que o uso de AACR por via parenteral devesse ser claramente recomendado. Por esse motivo, esse *guideline* recebeu críticas por parte de outros autores, que questionaram o grau de recomendação frente a tão poucas evidências.<sup>63</sup>

Em 2010, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) publicou uma revisão sobre nutrição na EH e concluiu que a ingestão proteica no paciente com EH deve ser de 20% a 30% do valor energético total da dieta, que representa 1,0 a 1,5g/kg/dia. Nessa revisão,

também foi lembrado que a maioria dos pacientes tolera a ingestão proteica adequada, sendo recomendado o aumento da proteína vegetal, de produtos lácteos e dos AACR caso o paciente seja intolerante à quantidade necessária de proteínas.<sup>64</sup>

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Hepatologia publicou o relatório de sua 1ª Reunião Monotemática que teve como tema a Encefalopatia Hepática em 2011. Ficou determinado que a ingestão proteica não deve ser reduzida como tratamento da EH, com exceção dos pacientes portadores de *shunt* portossistêmico cirúrgico. A ingestão de AACR foi recomendada na quantidade de 30 a 40g por dia.<sup>65</sup> Também em 2011, a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina publicaram uma diretriz sobre a Terapia nutricional nas doenças hepáticas crônicas e insuficiência hepática, determinando que a restrição proteica não está indicada para evitar ou controlar a EH, principalmente nos graus mais inferiores da Escala de *West Haven*. Recomendou ainda que haja a seleção e a distribuição equitativa da oferta proteica ao longo das refeições para os pacientes com EH graus I, II e III.<sup>66</sup>

A *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) publicou em 2013 um consenso sobre o tratamento nutricional da EH. Com relação à necessidade de proteínas, foram utilizadas como base as recomendações da ESPEN de 2006 de 1,2 a 1,5g/kg/dia a fim de manter-se o BN positivo. Foi especificado que a restrição proteica deveria ser evitada, mas que pode ser utilizada por pequenos períodos durante a estabilização do sangramento gastrointestinal.<sup>35</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tem sido comprovado que a restrição proteica na EH é prejudicial e, portanto, que os profissionais de saúde devem evitar esta prática. Embora nem sempre as evidências sejam grau “A”, a maioria das recomendações hoje indica a dieta hiperproteica para pacientes cirróticos com EH. O conteúdo proteico deve compor de 20% a 30% do valor total de calorias da dieta, ofertando de 1,2 a 1,5g de proteína por quilo de peso ao dia. O consumo de proteínas de origem vegetal, como as leguminosas, oleaginosas e cereais integrais, deve ser estimulado. O uso dos AACR por via oral ou enteral, na quantidade de 30 a 40g ao

dia, é uma opção para atingir-se a recomendação proteica e atuar na terapêutica da EH. Entretanto, o emprego de AACR por via parenteral necessita de maiores avaliações, inclusive pelo fato de a nutrição parenteral estar mais associada aos riscos de infecções de cateter, distúrbios eletrolíticos, entre outras complicações. As exceções cabíveis seriam as situações em que o fator desencadeante foi justamente o excesso de proteínas no trato

gastrointestinal, como na hemorragia digestiva e no consumo exagerado pelo paciente.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP pelos financiamentos obtidos durante a elaboração do artigo (processos 2013/15121-8 e 2013/11761-2). Agradecemos também à Unidade de Pesquisa Clínica e ao Centro de Informática Médica da FMB/UNESP pelo constante apoio.

## REFERÊNCIAS

- Jones EA, Weissenborn K. Neurology and the liver. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(3):279-93. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.63.3.279>
- Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):1968-76. PMID:11467622. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03964.x>
- Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):301-20. PMID:22541700. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.009>
- Bajaj, JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol*. 2008;14(23):3609-15. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.3609>
- Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):858-63. PMID:20546438. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06242.x>
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification. In: 11th World Congresses of Gastroenterology; 1998; Vienna. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21. PMID:11870389. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
- Bajaj JS, Córdoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy. An International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):739-47. PMID:21306407 PMID:PMC3971432. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x>
- Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis*. 2002;17(4):221-27. PMID:12602499. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021989230535>
- Häussinger D, Schliess F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(Suppl 3):256-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.17.s3.10.x>
- Mizock BA, Facp MD. Nutritional support in hepatic encephalopathy. *Nutrition*. 1999;15(3):1041-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(98\)00191-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(98)00191-9)
- Cheung K, Lee S, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):117-25. PMID:21893127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.016>
- Periyalwar P, Dasarthy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis*. 2012;16(1):95-131. PMID:22321468. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2011.12.009>
- Mullen KD, Dasarthy S. Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J Hepatol*. 2004;41(1):147-8. PMID:15246221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.05.010>
- Hahn M, Massen O, Nencki M, Pawlow J. Die eck's fistel zwischen der unteren holvene and der pfortader and ihre folgen fuer den organismus (1883). In: Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in Hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):211-21.
- Balo J, Korpassy B. The encephalitis of the dog with Eck fistula fed on meat. *Arch Pathol*. 1932;13:80-7.
- Phillips GB, Schwartz R, Gabuzda GJ Jr, Davidson CS. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N Engl J Med*. 1952;247(7):239-46. PMID:14947933. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM195208142470703>

17. Schwartz R, Phillips GB, Seegmiller JE, Gabuzda GJ, Davidson CS. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med.* 1954;251(17):685-9. PMID:13214309. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM195410212511702>
18. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet.* 1954;264(6836):453-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91874-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91874-7)
19. Sherlock S. *Hepatic encephalopathy: in disease of the liver and biliary system.* Oxford: Blackwell; 1989. p. 109-10.
20. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary references intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(11):1621-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223\(02\)90346-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(02)90346-9)
21. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285-94. PMID:16707194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.018>
22. Cuppari, L. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto.* 2. ed. Barueri: Manole; 2010.
23. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001;17(6):445-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00521-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00521-4)
24. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Loeffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Sarcopenia is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):166-73. PMID:21893129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028>
25. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007;27(9):1194-201. PMID:17919230.
26. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281-4. PMID:23224378. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-012-9365-z>
27. Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):211-21. PMID:19052853. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-008-9127-0>
28. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(4):269-74. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032006000400005>
29. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CGL. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):527-33. PMID:18397483. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05369.x>
30. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1257-66. PMID:17490961.
31. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27(1):239-47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80308-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80308-X)
32. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Björnsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):808-15. PMID:17344504.
33. Romeiro FG, Yamashiro FS, Américo MF, Corá LA, Silva GF, Miranda JRA, et al. Erythromycin versus neomycin in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: a randomized double-blind study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:13. PMID:23324408 PMCid:PMC3551652. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-13>
34. Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism in patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1167-8. PMID:17490949.
35. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology.* 2013;58(1):325-36. PMID:23471642. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26370>
36. Swart GR, van den Berg JWO, Wattimena JLD, Rietveld T, Van Vuure JK, Frenkel M. Elevated protein requirements in cirrhosis of the liver investigated by whole body protein turnover studies. *Clin Sci.* 1988;75(1):101-7. PMID:3409620.



37. Swart GR, Van den Berg JWO, Van Vuure JK, Rietveld T, Wattimena DL, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutr.* 1989;8(6):329-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0261-5614\(89\)90008-3](http://dx.doi.org/10.1016/0261-5614(89)90008-3)
38. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1995;74(4):557-67. PMID:7577893. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN19950158>
39. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1997;77(2):197-212. PMID:9135367. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN19970024>
40. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(2):152-8. PMID:7790689. <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.1995.10718487>
41. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet.* 2005;365(9457):431-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17832-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17832-5)
42. Córdoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41(1):38-43. PMID:15246205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.03.023>
43. Soulsby CT, Morgan MY. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *BMJ.* 1999;318(7195):1391. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7195.1391>
44. Vergara-Gómez M, Flavià-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau-Obrador B, Córdoba-Cardona J. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(1):1-6. PMID:16393622. <http://dx.doi.org/10.1157/13083245>
45. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust.* 2006;185(10):542-3. PMID:17115965.
46. Bessman NA, Mirick GS. Blood ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood. *J Clin Invest.* 1958;37(7):990-8. PMID:13563627
47. Shaw S, Worner TM, Lieber CS. Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy. *Am J Clin Nutr* 1983;38(1):59-63. PMID:6858955. PMID:PMC1062760. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI103695>
48. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy: a randomized cross-over comparison. *J Intern Med.* 1993;233(5):385-92. PMID:8068051. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00689.x>
49. Fenton JCB, Knight EJ, Humpherson PL. Milk-and-cheese diet in portal-systemic encephalopathy. *Lancet.* 1966;1(7430):164-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)90696-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(66)90696-9)
50. Greenberger NJ, Carley J, Schenker S, Bettinger I, Stamnes C, Beyer P. Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Am J Dig Dis.* 1977;22(10):845-55. PMID:335882. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01076158>
51. Amodio P, Caregaro L, Pettinò E, Marcon M, Del Piccolo F, Gatta A. Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? *Digest. Liver Dis.* 2001;33(6):492-500. [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80028-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80028-1)
52. Gheorghe L, Jacob R, Vadan R, Jacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified High-Calorie High-Protein diet. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14(3):231-8. PMID:16200232.
53. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr.* 2005;135(6):1596S-601S. PMID:15930476.
54. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr.* 2006;136(Suppl 1):295S-8S. PMID:16365102.
55. Ueki Y, Isozaki E, Miyazaki Y, Koide R, Shimizu T, Yagi K, et al. Clinical and neuroradiological improvement in chronic acquired hepatocerebral degeneration after branched-chain amino acid therapy. *Acta Neurol Scand.* 2002;106(2):113-6. PMID:12100372. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01230.x>
56. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterol.*

- 2003;124(7):1792-801. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00323-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00323-8)
57. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(7):705-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00017-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00017-0)
  58. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1081-8. PMID:21326220. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.9>
  59. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr.* 2013;143(8):1263-8. PMID:23739310. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.174375>
  60. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenti P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr.* 1997;16(2):43-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614\(97\)80022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614(97)80022-2)
  61. Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr.* 2006;25(2):203-9. PMID:16678944. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.008>
  62. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):436-44. PMID:19520466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.019>
  63. Minicucci MF, Azevedo PS, Paiva SA. Parenteral branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. What is the grade of recommendation? *Clin Nutr.* 2011;30(1):131. PMID:20719410. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.07.017>
  64. Chadalavada R, Biyyani RSS, Maxwell J, Muleen K. Nutrition in hepatic encephalopathy. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(3):257-64. PMID:20581319. <http://dx.doi.org/10.1177/0884533610368712>
  65. Bittencourt PL, Strauss E, Terra C, Alvares-da-Silva MR, Martinelli ALC, MATTOS AA, et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1º Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig.* 2011;30(Suppl 1):10-34.
  66. Jesus RP, Nunes ALB, Magalhães LP, Buzzini R. Terapia nutricional nas doenças hepáticas crônicas e insuficiência hepática. São Paulo: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2011;11-19. Projeto Diretrizes.

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Augusti L, Santos LAA: Nutricionistas mestrandas em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Romeiro FG: Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Franzoni LC: Médica mestranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Dorna MS: Nutricionista doutoranda em Fisiopatologia em Clínica Médica, UNESP.

Caramori CA: Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica, Professor Adjunto, UNESP.

**Local de realização:** Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu-SP, Brasil.

**Declaração de conflito de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido: Jul. 16, 2013

Aprovado: Jan. 27, 2014