

Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas Crônicas e Insuficiência Hepática

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nutrição
Parenteral e Enteral
Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 10 de agosto de 2011

Participantes: Jesus RP, Nunes ALB, Magalhães LP, Buzzini R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

As palavras-chaves utilizadas para esta revisão bibliográfica foram: “*liver disease*”; “*liver cirrhosis*”; “*advanced cirrhosis*”; “*non-alcoholic steatohepatitis (NASH)*”; “*hepatic failure*”; “*nutritional status*”; “*metabolism*”; “*nutrition*”; “*enteral nutrition*”; “*parenteral nutrition*”; “*branched-chain amino acids*”; “*probiotic*”; “*simbiotic*”; “*pollinsaturated fat acid*”; “*SAME*”.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Esta diretriz tem por finalidade proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre a abordagem nutricional no paciente portador de doenças hepáticas, com base na evidência científica disponível. O tratamento do paciente deve ser individualizado de acordo com suas condições clínicas e com a realidade e experiência de cada profissional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

As principais doenças hepáticas crônicas (DHC) são: hepatite viral, alcoólica ou autoimune, doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. A cirrose, doença difusa do fígado, é considerada estágio próprio da evolução de diversas doenças hepáticas crônicas e pode evoluir para insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. A cirrose resulta da inter-relação entre diversos fatores etiológicos, como necrose, regeneração celular e fibrose.

A DHGNA é um termo genérico, para denominar anormalidades hepáticas relacionadas com a infiltração de lipídios no citoplasma dos hepatócitos de pacientes com consumo inferior a 20 g de etanol por dia. Nesta categoria estão incluídas desde esteatose hepática benigna, até esteatohepatite não-alcoólica ou NASH (*Nonalcoholic Steatohepatitis*) com necrose e regeneração nodular. Se não houver tratamento adequado, com mudança no estilo de vida e implementação de alimentação saudável, a NASH pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática¹(D).

A insuficiência hepática crônica (IHC) é definida como falência global do fígado, relacionada a agressão contínua ao parênquima hepático, ocasionada por vários agentes etiológicos, como uso de etanol, infecção viral, acúmulo de gordura citoplasmática ou doença autoimune. Ocorre quando a redução da capacidade funcional do fígado ultrapassa 80% e, nessa condição de falência hepática, observa-se alta taxa de mortalidade. Na insuficiência hepática, o transplante de fígado está indicado para a maioria dos acometidos, com possibilidade de boa evolução em 94% dos pacientes²(B).

A insuficiência hepática está associada diretamente com maior risco para desenvolvimento de encefalopatia hepática, que pode ser definida como síndrome neuropsiquiátrica, potencialmente reversível, caracterizada por alterações na personalidade, no comportamento, na redução da cognição, da função motora e no nível de consciência³(D). O curso da encefalopatia hepática piora o prognóstico e a taxa de mortalidade, que se encontra em torno de 60% após um ano do início desta complicação⁴(D).

Pacientes com DHC geralmente apresentam ingestão dietética inadequada, alterações dos indicadores antropométricos, bioquímicos e clínicos, evidenciando comprometimento nutricional importante. Pacientes com hepatopatia descompensada possuem retenção hídrica, com a presença de ascite e edema periférico, associada à hipoalbuminemia e à desnutrição.

A desnutrição está presente em 20% dos pacientes com doença hepática compensada e acima de 80% em pacientes com cirrose descompensada. Os distúrbios nutricionais são mais prevalentes em pacientes hospitalizados por doença hepática de origem alcoólica em relação a não-alcoólica⁵(D). Nos pacientes em lista de transplante hepático, pode-se observar, em 100% dos casos, algum grau de desnutrição^{6,7}(D).

Portanto, a terapia nutricional (TN) apresenta-se como importante terapêutica para esse grupo de pacientes, contribuindo para a melhora da qualidade de vida, redução da taxa de complicações e mortalidade.

1. A INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA INFLUENCIA O ESTADO NUTRICIONAL E O METABOLISMO?

A desnutrição é altamente prevalente nos pacientes portadores de DHC, independente da etiologia, mas está correlacionada diretamente com o estágio clínico da doença. Em pacientes com DHC aguardando transplante hepático, a desnutrição foi identificada em 74,7%, sendo que 28% foram diagnosticados com desnutrição grave. O percentual de adequação alimentar em relação às necessidades energéticas estava inadequado em 90,7% e, em relação às necessidades proteicas, em 75,7%⁸(C). Nos pacientes com a doença

compensada, a DEP pode ser identificada em 20%, mas a desnutrição pode chegar a 60% naqueles indivíduos com doenças hepáticas descompensadas; podendo aumentar essa prevalência quando a composição corporal é avaliada por métodos mais sensíveis, como a bioimpedância elétrica multicompartmental (BIA). Utilizando a BIA foi identificada desnutrição em 60% dos pacientes, sendo 34% com cirrose leve (Child-Pugh A), 69% com cirrose moderada (Child-Pugh B) e 94,4% com cirrose grave (Child-Pugh C)⁹(B).

As hepatopatias crônicas podem induzir alterações no metabolismo intermediário dos carboidratos, lipídios, proteínas, vitaminas e minerais, relacionadas ao grau de comprometimento funcional do fígado. Estas alteram o equilíbrio dos processos anabólicos e catabólicos, influenciando negativamente o estado nutricional dos pacientes. O gasto energético de repouso (GER) aumentado, associado à ingestão alimentar insuficiente, pode contribuir para a instalação do balanço energético negativo e desnutrição nos pacientes com DHC¹⁰(B).

Na insuficiência hepática aguda, os pacientes têm menor reserva de glicogênio hepático e são mais suscetíveis à hipoglicemia, observa-se acentuada perda de vitaminas hidrossolúveis e há documentação de aumento de até 20% na TMR, caracterizando hipermetabolismo; havendo registro de balanço nitrogenado negativo, secundário ao catabolismo¹¹(D).

Em pacientes portadores de cirrose hepática submetidos à calorimetria indireta, identificou-se hipermetabolismo em 15% dos pacientes, sem correlação com variáveis como sexo, depleção

proteica, ascite, presença de tumor, etiologia e gravidade da doença¹²(B). Apesar da necessidade de mais estudos para determinar a causa e os mecanismos de ação do hipermetabolismo, evidências indiretas sugerem que o aumento na atividade do sistema nervoso simpático, possivelmente devido ao desequilíbrio na circulação hepática, condiciona ao estado hiperdinâmico. Este aspecto poderia explicar 25% dos casos de hipermetabolismo observados nos pacientes com cirrose¹³(D).

Recomendação

A desnutrição, a perda de peso corporal e a depleção da massa celular magra (MCM) podem ocorrer em todos os estágios da doença. A DHC está relacionada com hipermetabolismo em apenas 15% dos pacientes, sem correlação com variáveis clínicas.

2. O ESTADO NUTRICIONAL INFLUENCIA DHC?

A desnutrição energético-proteica é frequentemente associada a deficiências de vitaminas e minerais, sendo uma complicação comum da cirrose hepática, com impacto na morbidade e na mortalidade dos pacientes¹⁴(D).

Em pacientes submetidos ao transplante hepático, a desnutrição esteve presente em 100% dos casos, sendo que foi importante fator de risco para morbidade e mortalidade após a operação, independente do fator causal⁶(D).

Verifica-se a instalação de um ciclo vicioso, onde a desnutrição agrava o curso da doença hepática e a doença agrava ainda mais o estado nutricional do paciente⁸(C). A desnutrição prejudica o sistema imunológico, aumenta o risco de infecções e de complicações no pós-operatório

de transplantes hepáticos e outras operações abdominais¹⁵(D).

A desnutrição causa grande impacto sobre o risco cirúrgico e está associada a maior risco de complicações infecciosas, menor funcionalidade do enxerto e mortalidade em pacientes submetidos a transplante de fígado. A intervenção nutricional adequada pode melhorar esses resultados clínicos¹⁶(B)¹⁷(D).

Recomendação

Hepatopatas têm seu estado nutricional comprometido ao longo da evolução clínica. A desnutrição interfere negativamente na evolução clínica do hepatopata e está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, com maior suscetibilidade para complicações infecciosas.

3. QUAIS OS MELHORES MÉTODOS PARA AVALIAR O ESTADO NUTRICIONAL DO HEPATOPATA?

O diagnóstico nutricional acurado dos pacientes com DHC representa grande desafio, devido à retenção hídrica frequentemente encontrada, além dos efeitos da função hepática comprometida sobre a síntese de proteínas plasmáticas.

Ainda não existe método de avaliação nutricional considerado padrão-ouro para pacientes com DHC. No entanto, a bioimpedância multicompartmental aumentou significativamente a prevalência do diagnóstico de desnutrição em relação a outros métodos, como AGS, antropometria e exames bioquímicos, principalmente nos indivíduos com doença hepática leve e moderada⁹(B).

As medidas antropométricas, como peso, altura, índice de massa corporal (IMC), dobras cutâneas, circunferência e área muscular do braço (CB e AMB) podem fazer parte da avaliação nutricional do paciente com DHC. No entanto, quando houver ascite ou edema periférico, deve-se mensurar a gordura subcutânea por meio das dobras cutâneas (tricipital; bicipital; subescapular) e da massa magra (CB e CMB), indicadores que sofrem menos interferência da retenção hídrica. Recomenda-se, naqueles pacientes que são acompanhados por períodos mais longos, o uso de medidas seriadas da dobra cutânea do tríceps, com estimativa da circunferência muscular do braço (CMB), para monitorizar alterações da massa muscular e possíveis ajustes no plano nutricional^{18(B)}^{19(C)}.

Em pacientes cirróticos, a avaliação da força muscular pode ser utilizada como alternativa para avaliação da resposta à TN, embora seja considerada pouco específica para diagnosticar desnutrição, por sofrer interferência de outros fatores, como neuropatia periférica e alterações metabólicas^{19(C)}.

Após análise comparativa dos métodos empregados na prática clínica, como dobra cutânea tricípital (DCT), circunferência muscular do braço (CMB) e avaliação global subjetiva (AGS), para diagnóstico nutricional de pacientes com cirrose por vírus C, foram validados dois indicadores compostos, possíveis de serem aplicados no paciente hospitalizado:

1. O Índice de Maastricht (IM) foi considerado com alta sensibilidade e especificidade, detectando 76,7% de desnutrição nos pacientes avaliados. É melhor indicador da fase mais precoce da desnutrição, sendo recomendado

para a utilização na prática clínica^{18(B)}. Pode ser obtido por meio da equação:

$$IM = 20,68 - (2,4 \times \text{albumina plasmática [g/dL]}) - (0,1921 \times \text{pré-albumina [mg/dL]}) - (0,00186 \times \text{linfócitos totais [células/mm}^3]) - (4 \times [\text{peso atual/peso ideal}])$$

O Peso Ideal (PI) para cálculo do percentual de peso ideal foi obtido pela equação: $PI = 22 \times (\text{altura [m]}^2)$.

Pontos de corte para o diagnóstico de desnutrição:

- $IM > 0$ a 3 - Indica que o paciente é levemente desnutrido;
- $IM > 3$ a 6 - Indica que o paciente é moderadamente desnutrido;
- $IM > 6$ - Indica que o paciente é gravemente desnutrido.

2. O Índice de Risco Nutricional (IRN) foi considerado com média sensibilidade e especificidade, detectando 60,5% de desnutrição nos pacientes avaliados.

Obtido por meio da equação:

$$IRN = (1,519 \times \text{albumina plasmática [g/dL]}) + 41,7 \times (\text{peso atual/ peso usual}).$$

O peso usual foi definido como o peso mais estável do paciente em seis ou mais meses anterior à avaliação.

Pontos de corte para o diagnóstico de desnutrição:

- $IRN > 100$ - Indica ausência de desnutrição, ou seja, o paciente é bem nutrido;
- $IRN = 97,5$ a 100 - Indica que o paciente é levemente desnutrido;

- $IRN = 83,5$ a $97,4$ - Indica que o paciente é moderadamente desnutrido;
- $IRN < 83,5$ - Indica que o paciente é gravemente desnutrido.

Recomendação

Utilizar os métodos tradicionais para avaliação do estado nutricional, como exame físico, AGS, força muscular, impedância bioelétrica e antropometria completa, naqueles pacientes sem evidência clínica de retenção hídrica (edema e ascite). Acrescentar bioimpedância multicompartmental e indicadores compostos, como o índice de Maastricht (IM) e o índice de risco nutricional (IRN), para aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico nutricional.

4. QUAIS SÃO OS OBJETIVOS DA TN?

Pacientes com cirrose têm melhor prognóstico quando recebem adequada oferta nutricional, pois há melhora do aporte proteico, do estado nutricional e da imunidade. Observa-se, também, correlação positiva entre aporte calórico e sobrevida em seis meses de pacientes com hepatite alcoólica. Os benefícios da nutrição associam-se à redução do catabolismo proteico, entretanto, sem aumentar o risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática²⁰(D).

Recomendação

Os objetivos da TN são: melhorar a qualidade de vida por meio da melhora funcional hepática, manter ou recuperar o peso adequado, controlar o catabolismo proteico muscular e visceral, manter o balanço nitrogenado, a síntese de proteínas de fase aguda e a regeneração hepática, sem aumentar o risco de encefalopatia hepática.

5. QUANDO A TN ESTÁ INDICADA?

A via de escolha para suplementação nutricional deve ser sempre a oral. A indicação para TN enteral (NE) ou nutrição parenteral (NP) deve considerar a condição clínica individual, os riscos e os benefícios de cada método. Quando não for possível suprir as necessidades nutricionais por essa via, indica-se o uso da NE, se o sistema digestório estiver funcionando plenamente. Geralmente indica-se TN quando a ingestão via oral for inferior a 60% e nos casos de desnutrição importante⁶(D).

A nutrição parenteral está indicada na cirrose hepática nos pacientes com desnutrição moderada ou grave que não conseguem ser alimentados por via oral ou enteral; quando o período de jejum for maior que 72 horas; no pós-operatório, se a via oral ou enteral não pode ser usada, e precocemente no pós-operatório de transplante hepático, como segunda escolha após a NE, mantendo essas mesmas indicações nos casos de IHA²¹(D).

Recomendação

A TN está indicada nos desnutridos moderados ou graves e nos bem nutridos nos períodos de descompensação da doença. Quando o paciente apresenta significativa perda de peso corporal (>5% em três meses; ≥ 10% em seis meses) ou quando a ingestão via oral for inferior a 60%.

6. DE QUE FORMA A TN PODE SER IMPLEMENTADA?

Na condição de anorexia ou de sensação de saciedade precoce, a ingestão adequada de energia e proteína pode ser obtida via suplementação oral ou sonda nasoenteral, principalmente se o

paciente for desnutrido. A introdução de sonda nasoenteral nos pacientes com DHC possibilita adequada TN e reduz o risco de complicações, como encefalopatia hepática, infecções e também o risco de mortalidade pós-operatória. Assim como indicado na diretriz de boas práticas da TN, o uso de sondas nasoenterais de material macio, flexível e de fino calibre é recomendado de forma obrigatória, para reduzir o risco de sangramento da mucosa devido à presença de plaquetopenia e coagulopatias nestes pacientes¹⁴(D).

Quando houver indicação para restrição hídrica, as fórmulas enterais podem ser liofilizadas, para garantir maior flexibilidade do volume, desde que manipuladas em ambiente adequado. O uso de fórmula com densidade calórica maior que uma caloria por mL está recomendado, pois o volume oferecido é menor, o que contribui para melhor tolerância em pacientes com ascite ou saciedade precoce. Deve-se selecionar fórmulas contendo todos os aminoácidos essenciais, com teor de sódio menor ou igual a 40 mEq/dia⁶(D).

Recomenda-se o uso de fórmulas poliméricas com proteína intacta, se não houver sinal de má-absorção. As fórmulas especializadas, suplementadas com AACR, estão indicadas quando houver intolerância à proteína animal. Dieta com elevada quantidade de proteína vegetal e hidrolisado proteico à base de caseína pode ser tolerada mais facilmente que a proteína animal⁶(D).

Recomendação

A nutrição enteral reduz o risco de complicações, como encefalopatia hepática, infecções e também o risco de mortalidade pós-operatória. Há indicação de fórmula oligomérica somente quando ocorrer intolerância às fórmulas poliméricas. Deve-se selecionar fórmula preferen-

cialmente com densidade calórica maior que uma caloria por mL de dieta, contendo todos os aminoácidos essenciais, com teor de sódio menor ou igual a 40 mEq/dia.

7. HÁ CONTRAINDICAÇÕES À TN NA DHC?

A passagem da sonda enteral nos pacientes com doença hepática grave apresenta algum risco, devido à maior probabilidade de hemorragia em pacientes com varizes esofágicas, plaquetopenia ou coagulopatia. Ainda não há evidência convincente a respeito da segurança da indicação de NE para pacientes que apresentam varizes esofágicas. Existe a indicação de NE para pacientes com DHC, mesmo na presença de varizes esofágicas, desde que não haja sangramento ativo. Não existe evidência científica na literatura para comprovar que o uso da sonda nasoenteral de fino calibre aumente o risco de sangramento das varizes esofágicas²²(A)⁶(D). No entanto, um trabalho demonstrou presença de complicações, como sangramento, epistaxe e vômito importante, após o uso de SNE em pacientes com doença hepática grave com varizes esofágicas em uso de sonda nasoenteral²³(D). No entanto, devemos considerar que a segurança do uso de SNE para pacientes portadores de varizes esofágicas ainda não foi devidamente avaliada, por dificuldades relacionadas ao método e aos aspectos éticos. Portanto, a contra-indicação de sonda enteral para o hepatopata deve ser discutida pela equipe multidisciplinar de terapia nutricional (EMTN), considerando-se todos os riscos e benefícios da via de forma individual.

Recomendação

A passagem de sonda está contra-indicada somente nos pacientes com varizes esofágicas ativas ou com risco de sangramento importante.

8. A RESTRIÇÃO PROTEICA ESTÁ RECOMENDADA PARA O HEPATOPATA CRÔNICO COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA?

Atualmente não há indicação de restrição proteica de forma contínua para os pacientes com insuficiência hepática. Valores inadequados de proteína para estes pacientes por períodos muito longos podem contribuir para a perda de peso devido à proteólise intensa de proteínas viscerais e musculares. A restrição de proteína é inadequada, causa efeito negativo sobre a encefalopatia hepática, o estado nutricional e a evolução clínica nos pacientes com DHC e, portanto, deve ser evitada²⁴(D).

Evidências científicas demonstraram que pacientes com cirrose hepática e encefalopatia são beneficiados com a utilização de dietas normo (30 kcal/kg de peso/dia) ou hiperproteicas (1,2 g de proteína/kg de peso/dia) modificadas, com aumento da ingestão de proteínas lácteas (leite, iogurtes, queijos e requeijão cremoso) e proteínas vegetais, como soja, feijões e grão-de-bico; havendo também redução significativa da amônia plasmática^{25,26}(B).

Dietas com quantidade adequada de proteína podem ser administradas com segurança em pacientes cirróticos com encefalopatia hepática. Estão associadas com efeito benéfico na redução do catabolismo proteico, quando comparadas a dietas restritivas em proteína. Restrição do teor de proteína da dieta não apresenta qualquer efeito benéfico para pacientes cirróticos durante episódio de encefalopatia²⁶(B).

Recomendação

Restrição proteica não está indicada para evitar ou controlar a encefalopatia hepática

(EH), principalmente nos graus mais inferiores da Escala de West-Haven. Recomenda-se a seleção e a distribuição equitativa da fonte proteica ao longo das refeições para o paciente com EH graus I, II e III. Restrição do teor de proteína da dieta parece não ter qualquer efeito benéfico para pacientes cirróticos durante episódio de EH.

9. O USO DE FÓRMULAS ESPECIALIZADAS OU SUPLEMENTAÇÃO COM AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA (AACR) ESTÁ RECOMENDADO PARA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AVANÇADA?

Em pacientes desnutridos, a administração de AACR pode ser fonte de nutriente considerada condicionalmente essencial na presença de cirrose. Trabalhos demonstram que a suplementação oral com AACR para hepatopatas pode ser benéfica, por permitir a ingestão adequada de proteínas e possibilitar a continuidade da alimentação oral exclusiva²⁷(B).

A suplementação com AACR demonstra efeitos benéficos, como melhora do perfil metabólico de aminoácidos, do estado nutricional, da qualidade de vida, redução do catabolismo proteico, normalização do quociente respiratório e melhora clínica da encefalopatia hepática. O impacto clínico da suplementação com AACR foi mais evidente na profilaxia de morbidade em longo prazo e na redução da mortalidade em pacientes com cirrose, gravemente desnutridos²⁸(D).

Na cirrose avançada, a suplementação nutricional oral com AACR é útil para melhorar a evolução clínica e retardar a progressão da insuficiência hepática²⁹(A).

Recomendação

Por melhorar o estado nutricional e reduzir a frequência das complicações da cirrose, recomenda-se o uso da suplementação oral de AACR como terapia de manutenção. O custo e a palatabilidade desses suplementos podem limitar a aplicabilidade potencial desta modalidade terapêutica. Na cirrose avançada, a suplementação nutricional oral com AACR, de forma prolongada, é útil para prevenir a progressão da insuficiência hepática e melhorar a evolução clínica destes pacientes.

10. A SUPLEMENTAÇÃO COM AACR REDUZ O RISCO DE COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE PARA O PACIENTE HEPATOPATA COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA?

Em relação às fórmulas enterais especializadas, suplementadas com aminoácidos de cadeia ramificada, ainda falta evidência científica consolidada a respeito dos efeitos benéficos para o tratamento inicial da encefalopatia hepática, em detrimento das fórmulas-padrão. O uso de fórmulas especializadas está indicado naqueles pacientes que cursam com encefalopatia hepática já em uso de TN enteral com fórmulas-padrão. Vale ressaltar que as fórmulas enterais suplementadas com AACR são indicadas para tratar pacientes com encefalopatia grave, com o objetivo de garantir o fornecimento de nitrogênio adequado para manter o metabolismo, sem prejudicar o estado mental desses pacientes^o(D).

O uso de 4 g por dia de AACR diluído em glicose a 5% durante cinco dias pode reduzir a concentração de aminoácidos aromáticos, mas não melhora a função cerebral, nem diminui a mortalidade de pacientes com encefalopatia hepática aguda³⁰(A).

A administração de AACR estimula a síntese proteica hepática, reduz catabolismo e melhora o estado nutricional²⁴(D).

Recomendação

Ainda falta evidência clínica mais conclusiva sobre a indicação de fórmulas especializadas suplementadas com AACR para reduzir a mortalidade de paciente com encefalopatia hepática, provavelmente devido a limitações relacionadas aos aspectos éticos e metodológicos. O uso de fórmulas especializadas está indicado somente naqueles pacientes que cursam com encefalopatia hepática já em uso de TN enteral com fórmulas-padrão.

11. O USO DE FÓRMULAS ESPECIALIZADAS OU SUPLEMENTAÇÃO COM AACR ESTÁ RECOMENDADO PARA PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR?

Pacientes submetidos à ressecção hepática por carcinoma hepatocelular (CHC) e acompanhados por cerca de 20 meses apresentaram efeitos benéficos após suplementação perioperatória com aminoácidos de cadeia ramificada (13 g de AACR, 13 g de gelatina hidrolisada, 1 g de caseína, 62,1 g de hidratos de carbono e 7 g de lipídios, perfazendo 420 cal) em relação ao grupo controle sem suplementação com AACR. O tempo de permanência hospitalar e as complicações pós-operatórias, como infecção da ferida operatória, ascite e vazamento biliar, foram significativamente menores no grupo suplementado; podendo apresentar efeitos clinicamente benéficos na redução da morbidade associada a complicações pós-operatórias e na redução da estadia hospitalar após ressecção hepática por CHC³¹(B).

Pacientes submetidos à quimioembolização transarterial para CHC inoperável, que receberam AACR por via oral durante os ciclos de quimioembolização, apresentaram significativamente menor índice de morbidade, menor incidência de ascite, de edema periférico, maior albumina plasmática, menores níveis de bilirrubina e melhor qualidade de vida³²(B).

Recomendação

A suplementação perioperatória com dieta suplementada com AACR reduz a morbidade associada a complicações pós-operatórias e estadia hospitalar, após ressecção hepática por CHC.

Suplementação nutricional oral com AACR é benéfica, aumenta o nível de albumina plasmática, reduz a morbidade e melhora a qualidade de vida de pacientes submetidos à quimioembolização para CHC avançado.

12. LANCHE NOTURNO MELHORA A EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM DHC?

Recomenda-se oferecer lanche noturno (ceia) para melhorar o estado catabólico de pacientes com cirrose hepática avançada. Esta prática promove aumento de proteína corporal equivalente ao ganho de aproximadamente 2 kg de tecido magro mantido ao longo de 12 meses, favorecendo a evolução clínica destes pacientes³³(B).

O uso de lanche noturno à base de AACR e outros nutrientes, durante três meses, melhorou o nível de albumina plasmática, balanço nitrogenado, quociente respiratório e metabolismo energético de pacientes com cirrose em relação à alimentação habitual com arroz ou pão³⁴(B).

Recomendação

Administração de lanche noturno melhora a quantidade de proteína corporal total em pacientes com cirrose. Se o lanche for suplementado com AACR, observa-se melhora da albumina plasmática, metabolismo energético e retenção de nitrogênio nestes pacientes, mesmo após realização de quimioembolização.

13. A DESNUTRIÇÃO AUMENTA O RISCO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA?

Atualmente, a desnutrição é reconhecida como importante fator prognóstico, que pode influenciar a evolução clínica dos pacientes com cirrose, aumentando o risco de complicações, como a encefalopatia hepática, e pode estar associada com os mecanismos fisiopatológicos desta complicação³⁵(B). Estes mecanismos são múltiplos, a oferta inadequada de nutrientes, o estado hipermetabólico, a redução da capacidade de síntese hepática e a insuficiência da absorção de nutrientes são comuns na doença hepática avançada e podem justificar a desnutrição nestes pacientes³⁶(D).

Ainda permanece controverso se a desnutrição é capaz de predizer morbidade independente da mortalidade ou se é simplesmente um reflexo da gravidade da insuficiência hepática.

Recomendação

Sugere-se que a desnutrição seja importante fator prognóstico e aumente o risco de encefalopatia hepática em pacientes com cirrose. Contudo, ainda faltam resultados conclusivos para afirmar que a desnutrição é fator de risco independente para EH.

14. A TN FAVORECE A EVOLUÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE COM DHC?

Na desnutrição grave, recomenda-se o início da alimentação enteral com ou sem utilização de fórmulas especiais com aminoácidos de cadeia ramificada. Nestes pacientes, a nutrição enteral melhora o estado nutricional, a função hepática, reduz as complicações e prolonga a sobrevida livre de eventos clínicos que necessitem internação hospitalar³⁶(D).

Estudo realizado com pacientes desnutridos com cirrose, recebendo NE por seis semanas, demonstrou por análise multivariada que a classificação de Child-Pugh e as complicações sépticas foram negativamente associadas com a sobrevida, enquanto a duração da NE foi positivamente associada com maior sobrevida. Nos pacientes cirróticos desnutridos com baixa ingestão via oral, a NE foi benéfica, por melhorar a função hepática, reduzir a pontuação da classificação de Child-Pugh e favorecer a ingestão calórica e proteica adequada, reduzindo o tempo necessário para completar a realimentação. Entre os pacientes que receberam TN enteral (ingestão espontânea e por sonda), observou-se correlação positiva entre o maior consumo de energia e proteína, com maior sobrevida. Os resultados mostraram que os pacientes que receberam alta hospitalar apresentavam maior consumo energético total diário médio, de 2.170 cal ou 41,1 cal/kg de peso corporal/dia, em relação aos pacientes que morreram, os quais consumiam, em média, 1.760 cal e 29,9 cal/kg de peso corporal/dia. O consumo de proteína também foi maior no grupo de sobreviventes (1,6 g/kg/dia) quando comparado aos pacientes que faleceram, que foi, em média, 1,2 g de proteína/kg/dia. No entanto, 86% dos pacientes que tinham bilirrubina acima de 74 micromol/L (4,44 mg/dl) na admissão e receberam NE morreram durante a internação hospitalar³⁷(B).

Recomendação

Nos pacientes desnutridos, a NE melhora o estado nutricional e a função hepática, além de reduzir as complicações e prolongar a sobrevida.

15. QUAL É A INDICAÇÃO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DHC?

A colonização intestinal com bactérias patogênicas e a translocação bacteriana (TB) são importantes aspectos da patogênese das complicações da cirrose como EH. Pacientes com cirrose podem ter vários graus de desequilíbrio na microbiota intestinal, com decréscimo significativo do teor de *Bifidobacterium*, diretamente relacionados à gravidade da disfunção hepática, quando comparados aos controles saudáveis. Pacientes com cirrose, recebendo probióticos contendo *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus*, ou outra formulação contendo *Bacillus subtilis* e *Enterococcus faecium* por 14 dias, apresentaram aumento significativo do teor de *Bifidobacterium* no lúmen intestinal, com redução dos níveis de amônia fecal e plasmática³⁸(B).

A encefalopatia hepática mínima ou subclínica (EHM) é complicação importante que pode comprometer as atividades diárias e reduzir a qualidade de vida dos pacientes com cirrose. Para avaliar o papel de simbióticos e fibra fermentável isolada, 58 pacientes foram diagnosticados com EHM e receberam simbiótico (*Pentoseucus pediacoccus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus plantarum*), com 10 g da fibra fermentável (beta glucana, inulina, pectina e amido resistente), fibra fermentável isolada (10 g da fibra fermentável beta glucana, inulina, pectina e amido resistente) ou placebo (fibra não

fermentável derivada do trigo) durante 30 dias. O tratamento com simbiótico aumentou significativamente o índice fecal de bactérias não produtoras de urease (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), reduziu as bactérias patogênicas, promoveu redução significativa dos níveis da amônia plasmática, reversão de EHM e melhora na classe funcional hepática. A modulação da microbiota intestinal obtida com fibra fermentável isolada também trouxe benefícios em proporção substancial dos pacientes³⁹(A).

Após 90 dias de suplementação com *Bifidobacterium longum* mais fruto-oligossacarídeo (FOS) no tratamento da EHM, os valores plasmáticos de amônia, os testes neuropsicológicos e bioquímicos do grupo tratado com *Bifidobacterium longum* + FOS foram significativamente melhores em relação aos controles sem simbiótico⁴⁰(A).

A suplementação da dieta com iogurte contendo probiótico para pacientes com EHM por 60 dias reverteu a encefalopatia, com melhora significativa no teste de conexão numérica (NCT-A); não havendo efeito adverso ou alteração nas covariáveis bioquímicas analisadas, em relação ao grupo controle⁴¹(B). São possíveis de serem encontrados efeitos positivos dos probióticos, em pacientes com cirrose hepática compensada, com níveis de amônia acima do normal.

Recomendação

Prebióticos, probióticos e simbióticos estão indicados na prevenção e no tratamento da EH. O uso de simbióticos, inclusive, apresenta resultados mais consistentes.

16. A DHGNA ESTÁ RELACIONADA COM ASPECTOS NUTRICIONAIS COMO OBESIDADE, INGESTÃO DE GORDURA SATURADA E RESISTÊNCIA À INSULINA?

A DHGNA está associada com distúrbios metabólicos, incluindo obesidade central, desequilíbrio no metabolismo da insulina, dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia, assim como síndrome metabólica; sendo assim fator de risco para o desenvolvimento da esteatohepatite não-alcoólica (NASH). Os eixos centrais da fisiopatogênese da DHGNA estão relacionados com a ingestão de alimentos, a regulação do metabolismo corporal por meio de hormônios, fatores de transcrição e vias metabólicas de lipídios. A resistência periférica à insulina, comum na obesidade, promove lipólise da gordura abdominal e maior influxo de ácidos graxos livres no fígado, causando desequilíbrio entre a oxidação e exportação dos ácidos graxos, o que resulta em acúmulo de gordura no parênquima hepático⁴²(D).

Estudo em pacientes obesos (IMC médio de 30 kg/m²) demonstrou que os pacientes com NASH tiveram alta ingestão de gordura saturada, em torno de 14% do total de energia quando comparados a indivíduos saudáveis que consumiam apenas 10% de gordura saturada. Ressalta-se que a alta ingestão de gordura saturada esteve associada com maior predisposição à resistência insulínica e que hábitos dietéticos inadequados podem promover diretamente a esteatohepatite, por meio da modulação do acúmulo dos triglicerídeos hepáticos e peroxidação lipídica, além do efeito indireto, via resistência à insulina e metabolismo lipídico pós-prandial⁴³(B).

Ingestão excessiva de alimentos leva ao acúmulo de lipídios no fígado, e os ácidos graxos livres comumente associados à resistência insulínica são considerados principais agentes no desenvolvimento da NASH. Portanto, a perda

de peso reduz não só a quantidade de gordura no fígado, mas também pode melhorar a inflamação e a fibrose na NASH⁴⁴(D).

Recomendação

A DHGNA está associada com distúrbios metabólicos, como: obesidade central, desequilíbrio no metabolismo da insulina, dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia e inflamação. Pacientes com NASH podem apresentar alta ingestão de gordura saturada e resistência insulínica, quando comparados a indivíduos saudáveis.

17. EXISTE INDICAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 (ÓLEO DE PEIXE) PARA DHGNA?

Dados preliminares comprovam o efeito benéfico dos ácidos graxos ômega-3 para pacientes com DHGNA. A suplementação oral com um grama de óleo de peixe diariamente em pacientes com DHGNA, por um ano, reduziu significativamente a concentração plasmática de triglicérides, das enzimas hepáticas, da glicemia de jejum e do grau de esteatose hepática. Aumentando a dose da suplementação para dois gramas de óleo de peixe ao dia, há redução dos níveis de TNF-alfa e a regressão da esteatose hepática avaliada pela ultrassonografia, seis meses após a suplementação⁴⁵(B). Estes resultados indicam que ômega-3 pode melhorar o perfil lipídico e, reduzir a inflamação, a infiltração gordurosa e o dano hepatocelular⁴⁶(D).

Recomendação

Ácido graxo ômega-3 de 1 g/dia reduz a inflamação e a infiltração gordurosa no fígado. A suplementação com 2 g/dia de ômega-3 reduz a concentração plasmática de triglicérides, os níveis de TNF-alfa, as enzimas hepáticas, a glicemia de jejum e o grau de esteatose hepática.

18. HÁ INDICAÇÃO DE TN ESPECIALIZADA NOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA?

Pacientes com insuficiência hepática aguda têm menor reserva de glicogênio hepático e são mais suscetíveis à hipoglicemia, observa-se acentuada perda de vitaminas hidrossolúveis, especialmente as do complexo B e há documentação de aumento de até 20% na TMR, caracterizando hipermetabolismo. Nestes pacientes, geralmente ocorre balanço nitrogenado negativo secundário ao catabolismo e, portanto, recomenda-se a TN artificial após controle das alterações hemodinâmicas⁴⁷(D).

Em pacientes com encefalopatia hepática aguda, foi demonstrado que a dieta parenteral suplementada com AACR apresentou efeito significativamente positivo sobre a evolução clínica da complicação, mas não alterou o percentual de sobrevida⁴⁸(A).

Pacientes com cirrose hepática metabolicamente estáveis foram submetidos à portografia com multicateterização, de forma a identificar a cinética proteica no fígado, músculos e rins, após administração de infusão intragástrica de solução de aminoácidos, mimetizando a hemoglobina, de forma a simular episódio de hemorragia digestiva. Os pacientes receberam infusão salina ou com isoleucina e todos receberam solução contendo isótopos estáveis, para determinar a cinética nos órgãos analisados. Os resultados demonstraram que, após a simulação da hemorragia intestinal, ocorreu hipoleucemia, que foi mais atenuada no grupo que recebeu a infusão de isoleucina; e o balanço positivo de fenilalanina no fígado e nos músculos, mas não nos rins dos pacientes submetidos à infusão de

isoleucina, em relação aos pacientes do grupo controle. Os autores concluíram que a síntese proteica hepática e muscular pode ser estimulada por meio da oferta adequada de aminoácidos ao sistema digestório, via infusão intravenosa de isoleucina, em condição de hemorragia digestiva simulada⁴⁹(B).

Crianças com insuficiência hepática aguda que evoluem para a necessidade de transplante hepático poderiam beneficiar-se da TN pré-operatória agressiva, uma vez que a condição de hipercatabolismo e hipermetabolismo está estabelecida. Este benefício

pode ser ampliado com a suplementação de AACR, que parece potencializar a capacidade de incorporação de proteínas neste grupo de pacientes⁴⁷(D).

Recomendação

Pacientes com insuficiência hepática aguda têm propensão a hipoglicemia, a perdas de vitaminas, a hipermetabolismo e a hipercatabolismo. Recomenda-se a TN após controle das alterações hemodinâmicas. Crianças com insuficiência hepática aguda podem ser beneficiadas pela TN agressiva e o uso de AACR parece melhorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (Suppl 1):S34-8.
2. Koskinas J, Deutsch M, Kountouras D, Kostopanagiotou G, Arkadopoulos N, Smyrniotis V, et al. Aetiology and outcome of acute hepatic failure in Greece: experience of two academic hospital centres. *Liver Int* 2008;28:821-7.
3. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003;2:122-30.
4. Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:464-74.
5. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl* 2006;12:1310-16.
6. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94.
7. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43-55.
8. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Desnutrição e inadequação alimentar de pacientes aguardando transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55:389-93.
9. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol* 2006;41:476-82.
10. Kalaitzakis E, Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson E. Role of gastric sensorimotor dysfunction in gastrointestinal symptoms and energy intake in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:237-46.
11. Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:188-200.
12. 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;85:1257-66.
13. Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism in patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1167-8.
14. Nardi M, Tognana G, Schiavo G, Caregaro L. Nutritional support in liver cirrhosis. *Nutr Ther Metab* 2009;27:155-63.
15. Ritter L, Gazzola J. Nutritional evaluation of the cirrhotic patient: an objective, subjective or multicompartmental approach? *Arq Gastroenterol* 2006;43:66-70.

16. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition* 2002;18:978-86.
17. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int* 1997;10:369-74.
18. Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, et al. Assessment of nutritional status of patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2008;38:484-90.
19. Leitão AV, Castro CL, Basile TM, Souza TH, Braulio VB. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:424-8.
20. Marsano LS, Martin AE, Randall HB. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:246-53.
21. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436-44.
22. Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997;42:536-41.
23. Andus T. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease - tube feeding (TF) in patients with esophageal varices is not proven to be safe. *Clin Nutr* 2007;26:272.
24. Schulz GJ, Campos AC, Coelho JC. The role of nutrition in hepatic encephalopathy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:275-80.
25. Gheorghe L, Iacob R, Vadan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol* 2005;14:231-8.
26. Cordoba 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;41:38-43.
27. Al Mardini H, Douglass A, Record C. Amino acid challenge in patients with cirrhosis and control subjects: ammonia, plasma amino acid and EEG changes. *Metab Brain Dis* 2006;21:1-10.
28. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005;135(6 Suppl):1596S-601S.
29. 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. *Gastroenterology* 2003;124:1792-801.

30. Wahren J, Denis J, Desurmont P, Eriksson LS, Escoffier JM, Gauthier AP, et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology* 1983;3:475-80.
31. Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, Maeda H, Dabanaka K, Onishi S, et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1869-73.
32. Poon RT, Yu WC, Fan ST, Wong J. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:779-88.
33. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48:557-66.
34. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007;23:113-20.
35. 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;27:1194-201.
36. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:527-33.
37. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Enteral nutrition in severely malnourished and anorectic cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:645-51.
38. Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *Chin J Dig Dis* 2004;5:64-7.
39. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-9.
40. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007;52:3259-65.
41. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707-15.
42. Yunianingtiyas D, Volker D. Nutritional aspects of non-alcoholic steatohepatitis treatment. *Nutr Diet* 2006;63:79-90.

43. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-16.
44. Moschen AR, Tilg H. Nutrition in pathophysiology and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:620-5.
45. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 15;23:1143-51.
46. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:285-300.
47. Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:188-200.
48. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001939.
49. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Dejong CH, Redhead DN, Hynd P, et al. Isoleucine infusion during "simulated" upper gastrointestinal bleeding improves liver and muscle protein synthesis in cirrhotic patients. *Hepatology* 2007;45:560-8.