

Suplementação com Aminoácidos de Cadeia Ramificada na Cirrose Hepática: uma Revisão

Branched Chain Amino Acids Supplementation in Liver Cirrhosis: a Review

Saulo Victor dos Santos Araújo^{*,} Jahny Kássia Duarte Rocha^{a;} Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas^a

^aUniversidade Federal do Piauí. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Nutrição. Curso de Nutrição. PI, Brasil.

*E-mail: saulo_araujo@yahoo.com.br.

Resumo

A desnutrição proteico-energética – DPE – é uma manifestação comum em pacientes cirróticos, alcançando 65-90% dos casos. Esses pacientes necessitam de maior conteúdo de proteínas para manter o balanço nitrogenado, devido ao elevado *turnover* proteico nesta doença. A desnutrição proteica é geralmente representada por redução no nível sérico de albumina (proteína visceral) e pela diminuição do volume do músculo esquelético (proteína muscular) nesses indivíduos. Neste contexto, essa revisão aborda os principais efeitos da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes com cirrose hepática. Realizou-se uma sistemática pesquisa, consultando as bases de dados: MedLine, Scielo, PubMed, Science Direct e Periódico da Capes, além de livros e outras fontes bibliográficas consideradas relevantes. A utilização de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR – valina, leucina e isoleucina) no tratamento de pacientes com cirrose hepática e outras afecções do fígado têm apontado efeitos positivos sobre o metabolismo de alguns macronutrientes, refletindo no estado nutricional deles. Têm-se registrado neles aumento dos níveis séricos de albumina, melhora do balanço nitrogenado e controle glicêmico em pacientes cirróticos, no entanto, existem controvérsias a respeito desses resultados. A maioria dos estudos sugere que o uso de AACR na terapêutica desses pacientes pode melhorar o estado proteico e o curso da doença.

Palavras-chave: Aminoácidos de Cadeia Ramificada. Cirrose Hepática. Suplementação.

Abstract

Protein-energy malnutrition (PEM) is a common manifestation in cirrhotic patients, reaching 65-90% of the cases. Those patients require more protein content to maintain nitrogen balance due to high protein turnover in this disease. Protein malnutrition is usually represented by a decrease in serum albumin level (visceral protein) and by decreasing the volume of skeletal muscle (muscle protein) in these individuals. In this context, this review analyzes the main effects of branched-chain amino acid supplementation in patients with hepatic cirrhosis. A systematic search was performed, searching for MedLine, Scielo journals, PubMed, Science Direct and Capes, as well as books and other literature sources considered relevant. The use of branched chain amino acids (BCAA - valine, leucine, and isoleucine) in the treatment of patients with liver cirrhosis and other liver diseases have shown positive effects on the metabolism of some macronutrients, reflecting on their nutritional condition. There have been registered increase in serum albumin, nitrogen balance and glycemic control in cirrhotic patients, although, there are controversies about those results. Most of the studies suggest that the use of branched chain amino acids (BCAA) in the therapy of such patients may improve protein condition and the disease course.

Keywords: Branched Chain Amino Acids. Liver Cirrhosis. Supplementation.

1 Introdução

A cirrose hepática é o estágio final de vários processos patológicos hepáticos de diversas causas, como o etilismo, as hepatites virais e autoimunes, além daquelas de ordem metabólica, vascular ou biliar, sendo esta cirrose caracterizada pela substituição da estrutura hepática normal por nódulos anormais circundados por fibrose (IIDA *et al.*, 2005).

A desnutrição proteico-energética – DPE – é uma manifestação comum em pacientes cirróticos, alcançando 65-90% dos casos. A desnutrição proteica é geralmente representada por redução no nível sérico de albumina (proteína visceral) e pela diminuição do volume do músculo esquelético (proteína muscular) em pacientes cirróticos (MORIWAKI *et al.*, 2004).

Pacientes com cirrose hepática necessitam de maior

conteúdo proteico para manter o equilíbrio de nitrogênio, pois suas taxas de *turnover* de proteína são aumentadas. Vários fatores contribuem para a desnutrição proteica nesses pacientes, como o estado hipermetabólico, que requer uma maior ingestão de proteína para alcançar o balanço de nitrogênio neutro, as perdas de nitrogênio devido à encefalopatia hepática, a anorexia induzida pela doença e também a baixa palatabilidade de dietas com baixo teor de sódio (MARCHESINI *et al.*, 2003).

No entanto, apesar da necessidade proteica aumentada, a intolerância à proteína nesses pacientes pode levar a encefalopatia hepática, e nessa condição a cota proteica precisará ser reduzida para níveis inferiores aos necessários para manter o equilíbrio do nitrogênio (YAMAUCHI *et al.*, 2001).

Os aminoácidos valina, leucina e isoleucina são

conhecidos como aminoácidos de cadeia ramificada - AACR devido a suas estruturas. Eles são os mais abundantes aminoácidos essenciais, correspondendo aproximadamente a 40% dos aminoácidos encontrados na natureza e servem como substratos para a síntese de proteínas corporais de forma similar a outros aminoácidos. Além disso, sabe-se que participam da regulação no metabolismo de vários nutrientes (YOSHIZAWA, 2012).

Os aminoácidos de cadeia ramificada melhoram a desnutrição proteica. As diretrizes Aspen e Espen recomendam o uso de AACR para melhorar a função hepática. Em vários países, as fórmulas parenterais com AACR, fórmulas enterais com AACR ou suplementos orais com estes aminoácidos são comercialmente disponíveis para pacientes cirróticos (MORIWAKI *et al.*, 2004). Segundo Yamauchi *et al.* (2001), a suplementação oral de AACR é útil para melhorar o estado nutricional e evitar/minimizar a encefalopatia hepática em tais pacientes, resultando em aumento das taxas de sobrevivência.

A correção da razão entre os AACR e os aminoácidos aromáticos (AAA – tirosina e fenilalanina) melhora a síntese de proteína e a suplementação de AACR previne a degeneração de proteína no paciente com cirrose. A segurança clínica e utilidade de suplementos com grânulos de AACR para cirrose com o nível de albumina sérica inferior a 3,5 g/dl já é estabelecida (HABU *et al.*, 2003).

A DPE afeta um grande número de pacientes, interferindo na qualidade de vida e na sobrevivência deles. As previsões de longo prazo após o transplante de fígado também dependem de proteína do paciente e do estado nutricional de energia. Assim, o diagnóstico e o tratamento da DEP é uma questão importante no manejo clínico da cirrose hepática (SCHNEIDER; PINTO; SILVEIRA, 2007).

Tendo em vista o desequilíbrio no perfil aminoacídico de cirróticos e as evidências científicas que apontam esse desequilíbrio como um dos fatores que comprometem o estado nutricional destes e que podem levar à Encefalopatia Hepática, realizou-se essa revisão com o objetivo de verificar os efeitos da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes com cirrose hepática.

2 Desenvolvimento

2.1 Métodos

Realizou-se levantamento bibliográfico nas bases de dados MedLine, Scielo, PubMed, Science Direct e periódico da Capes, além de outras fontes bibliográficas consideradas relevantes, utilizando-se os seguintes descritores: suplementação, aminoácidos de cadeia ramificada, cirrose hepática e os correspondentes em inglês: supplementation, branched chain amino acid, liver cirrhosis. A partir da busca realizada nessas bases foram pré-selecionados 65 trabalhos científicos publicados entre os anos de 2001 e 2014 que contemplassem a temática proposta. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram descartados artigos incompletos

e repetidos ou que não associassem de forma adequada a suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada com cirrose hepática. Do total, 44 foram utilizados nesta revisão, dentre os quais se incluem estudos originais, meta-análises e ensaios clínicos. A maioria dos artigos utilizados foi de língua inglesa.

2.2 Aminoácidos de cadeia ramificada

As proteínas, moléculas indispensáveis em diversas das funções fisiológicas do organismo, são compostas por unidades básicas denominadas aminoácidos. Em indivíduos saudáveis, existem nove aminoácidos considerados essenciais, uma vez que não podem ser sintetizados endogenamente e, portanto, devem ser ingeridos por meio da dieta. Dentre os aminoácidos essenciais, incluem-se os três AACR, ou seja, leucina, valina e isoleucina (ROGERO; TIRAPÉGUI, 2008).

Os AACR são indispensáveis para a manutenção da proteína corporal, além de serem fonte de nitrogênio para a síntese de alanina e glutamina. Existem evidências demonstrando o papel fundamental dos AACR – especialmente a leucina – na regulação de processos anabólicos envolvendo tanto a síntese quanto a degradação proteica muscular (SHIMOMURA *et al.*, 2006; TOM; NAIR, 2006).

Outras funções dos AACR são seus potenciais efeitos terapêuticos, já que esses aminoácidos podem atenuar a perda de massa magra durante a redução de massa corporal; favorecer o processo de cicatrização; melhorar o balanço proteico muscular em indivíduos idosos e propiciar efeitos benéficos no tratamento de patologias hepáticas e renais (SHIMOMURA; HARRIS, 2006).

Diferente de outros aminoácidos, que são oxidados primariamente no tecido hepático, o sistema enzimático mais ativo para a oxidação dos AACR está localizado no músculo esquelético. Um desequilíbrio aminoacídico no sangue conduz a um aumento do efluxo de aminoácidos aromáticos para o cérebro, os quais atuarão como falsos neurotransmissores, precipitando, ocasionalmente, a chamada encefalopatia hepática, distúrbio neurológico comum em pacientes hepatopatas (BAK *et al.*, 2013; DAM *et al.*, 2011; HOLECEK, 2010). Portanto, uma das formas de tratamento terapêutico nesses casos é a substituição dos aminoácidos da dieta, dando preferência aos AACR, metabolizados no músculo esquelético.

2.3 A desnutrição na cirrose hepática

A desnutrição proteico-calórica é um achado frequente em pacientes cirróticos e leva a graves repercussões sobre o estado geral. Esta tem impacto direto no prognóstico, deteriorando a função hepática e afetando adversamente a evolução clínica deste paciente, refletindo na morbimortalidade (HUISMAN *et al.*, 2011; MOCTEZUMA-VELÁZQUEZ *et al.*, 2013).

As hepatopatias crônicas, além de alterarem a função hepática, exercem também consideráveis efeitos extra-

hepáticos no metabolismo da glicose, dos lipídios e das proteínas. Por este motivo, a desnutrição e as complicações nutricionais são frequentes quando a integridade hepática se encontra comprometida (DORNELLES *et al.*, 2012).

O fígado desempenha um papel importante no metabolismo energético. Pacientes com cirrose não têm estoque de glicogênio adequado por causa da atrofia do fígado e, portanto, desenvolvem um estado catabólico grave após jejum (NAKAYA *et al.*, 2007).

Após uma noite de jejum, os pacientes com cirrose têm uma acentuada diminuição da oxidação de glicose, com aumento do catabolismo da gordura e proteína semelhante à observada em indivíduos saudáveis após 2 a 3 dias de inanição (TSUCHIYA *et al.*, 2005). Dessa forma, uma parcela significativa de pacientes cirróticos encontra-se em estado grave de magreza e de depleção de massa muscular e de gordura.

A prevalência de desnutrição proteica e energética na cirrose hepática é bastante elevada, alcançando 65 a 90% dos doentes, percentual que irá depender da etiologia da doença (alcoólica ou não alcoólica) e da gravidade da insuficiência hepática (MARCHESINI *et al.*, 2005).

Schneider, Pinto e Silveira (2007) observaram uma prevalência de 16,7% de desnutrição entre crianças cirróticas, através da relação estatura para idade, e 32,4% das crianças apresentavam risco nutricional avaliado pela prega cutânea tricúspital. Entretanto, o que se observa na maioria dos estudos é a dificuldade em avaliar adequadamente o estado nutricional desses pacientes, uma vez que a cirrose cursa com variadas alterações no metabolismo, na composição corporal e no sistema imune, todas decorrentes da própria doença.

Atualmente, os métodos de avaliação nutricional mais comumente empregados em pacientes hepatopatas são as medidas antropométricas, aqui citadas: peso, altura, índice de massa corporal - IMC, pregas cutâneas – prega cutânea tricúspital - PCT – e circunferências de alguns membros – circunferência braquial - CB e circunferência muscular do braço - CMB. No entanto, a presença de doença hepática pode alterar esses parâmetros utilizados na avaliação do estado nutricional, os quais devem ser combinados com parâmetros bioquímicos e outros métodos de avaliação (FIGUEIREDO *et al.*, 2006).

Aydos (2014) constatou uma maior prevalência de pacientes desnutridos no pré-transplante de fígado evidenciada pela CB (18,9%) e CMB (21,9%). Ao longo do acompanhamento houve diferença estatisticamente significativa no estado nutricional dos pacientes avaliados pelos métodos CB ($p=0,0009$) e PCT ($p=0,044$), registrando uma redução considerável no número de cirróticos desnutridos em até um ano após o transplante hepático.

Visto o quadro de desnutrição associada a pacientes cirróticos, verifica-se a necessidade de se avaliar com cuidado quais medidas de intervenção são realmente eficazes para serem implementadas e utilizadas na terapia nutricional desses enfermos.

Quando se pensa em suplementação na cirrose hepática, poucos estudos na literatura consultada procuraram investigar, de fato, os efeitos da utilização de aminoácidos de cadeia ramificada especificamente sobre os parâmetros antropométricos. A maioria dos estudos é direcionada para a avaliação bioquímica do metabolismo desses pacientes.

Em estudo de Santana e Salomon (2014) com pacientes cirróticos, foi verificado que 67% dos pacientes incluídos no estudo estavam desnutridos, pela classificação do IMC, encontrando-se em estado de magreza (13,44-16,40 Kg/m²), e que a utilização de suplementos orais de AACR durante 7 dias não promoveu melhora dos parâmetros antropométricos. Os autores afirmaram que não é possível atribuir a melhora, a piora ou a manutenção do estado nutricional à suplementação, pois a própria cirrose também interfere nesta observação; entretanto, reforçam a alta prevalência de desnutrição na cirrose hepática.

2.4 Efeitos da suplementação com AACR na cirrose hepática

A suplementação com os AACR é principalmente uma tentativa de intervenção nutricional para melhora da desnutrição na cirrose hepática descompensada. As evidências clínicas sobre a eficácia desta terapia são fortes e indicam que a suplementação de AACR melhora o estado geral, a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes (MUTO *et al.*, 2005).

Por muitos anos, permaneceu obscura a patogênese da deficiência dos AACR em pacientes cirróticos. Agora, sabe-se que esses aminoácidos desempenham papel na desintoxicação da amônia no organismo, doando nitrogênio para a formação de glutamato, que, por sua vez, reage com a amônia. Dessa forma, esses aminoácidos são catabolizados no processo, causando redução dos níveis de AACR no sangue. Tais achados foram corroborados com a infusão de sais de amônia em ratos, os quais apresentaram diminuição das concentrações séricas de AACR (HOLECEK, 2013).

Dessa forma, diversos pesquisadores têm procurado estudar o efeito da suplementação com AACR sobre o metabolismo proteico, especialmente da albumina e da amônia, estresse oxidativo, metabolismo glicídico e sobre a resposta imune de pacientes com cirrose hepática. No Quadro 1 abaixo, estão dispostos os resultados de alguns estudos que avaliaram a suplementação com AACR sobre a concentração de albumina no soro de pacientes hepatopatas.

Quadro 1: Estudos que avaliaram a suplementação de AACR sobre a concentração sérica de albumina de pacientes cirróticos

Autores	População de estudo	Albumina sérica AACR	Albumina sérica Controle	p	Efeitos
Ishihara <i>et al.</i> Nakaya <i>et al.</i>	Pacientes com carcinoma hepático; cirróticos	(-0,13 ± 0,42 g/dl); (3,2 ± 0,4 g/dl)	(-0,33 ± 0,51 g/dl); (3,0 ± 0,4 g/dl)	p<0,05	Melhora da concentração sérica de albumina
Nishiguchi <i>et al.</i>	Cirróticos descompensados	Acréscimo < 0,2 g/dl; 0,03 g/dl	Acréscimo < 0,1 g/dl; sem controle	p=0,02*; p<0,05*	Manutenção dos níveis séricos de albumina
Santana e Salomon	Cirróticos	83% (n=6) não melhoraram os níveis de Alb.	Sem controle	--	

Alb.: albumina *não significativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ishihara *et al.* (2014), em estudo com pacientes com carcinoma hepático, verificaram que a suplementação com AACR acelerou a recuperação dos níveis séricos de albumina, sendo essas mudanças inversamente relacionadas com os níveis de Proteína C-Reativa (PCR), biomarcador que indica presença de inflamação e infecção. Os autores concluíram que os AACR podem exercer um possível efeito anti-inflamatório que suprime a redução dos níveis séricos desses aminoácidos.

Já Nakaya *et al.* (2007), em estudo com pacientes cirróticos que receberam diariamente lanche da noite enriquecido com uma mistura de AACR, durante 3 meses, verificaram que os níveis de albumina, o balanço nitrogenado e o quociente respiratório foram significativamente melhores no grupo que recebeu lanche enriquecido do que no grupo controle, que recebeu lanche normal, constatando uma melhora do estado proteico desses pacientes.

Nishiguchi e Habu (2004) relatam aumento significativo (>0,2 g/dl) dos níveis de albumina em cirróticos descompensados com concentração sérica inicial até 3,9 g/dl, não sendo capaz de elevar os níveis de albumina em pacientes com concentrações acima de 4,0 g/dl, promovendo apenas manutenção sérica da concentração plasmática da proteína.

Em contrapartida, Nakamura *et al.* (2007) não observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos de albumina em pacientes cirróticos descompensados antes (3,19±0,08 g/dl) e depois (3,22±0,07 g/dl) da suplementação com esses aminoácidos; no entanto, observaram aumento da função fagocitária de neutrófilos e células *natural killer* (NK), podendo reduzir o risco de infecções em pacientes cirróticos descompensados. Santana e Salomon (2014) também não verificaram melhora dos valores desta proteína plasmática após a suplementação.

Em muitas variedades de condições hepáticas são observadas o acúmulo de ferro no fígado. Altas concentrações de ferro são tóxicas e podem produzir reações oxidativas por meio da reação de Fenton e acelerar a inflamação hepática (TANAKA *et al.*, 2008). Shawcross *et al.* (2010) relatam que a amônia, aumentada em pacientes cirróticos, pode promover a liberação de espécies reativas de oxigênio pela sua atuação

sobre os neutrófilos. Tal quadro pode levar a fibrose do fígado e piora do quadro de cirrose hepática.

Em estudo experimental, Iwasa *et al.* (2013) registraram aumento da sobrevivência de ratos com cirrose hepática avançada a partir da suplementação com AACR, associado com redução dos teores de ferro, diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio e atenuação da fibrose no fígado. Além disso, foi verificada a diminuição da gliconeogênese com a suplementação e a melhora do metabolismo da glicose.

Segundo Matsumoto *et al.* (2007), o aumento da produção de glicose hepática por meio da gliconeogênese é uma das principais características da resistência à insulina, que também está relacionada ao aumento do catabolismo proteico. Dessa forma, a suplementação com os aminoácidos valina, leucina e isoleucina exerce papel importante na regulação dos níveis de insulina e de glicose no sangue.

Miyake *et al.* (2012) verificaram que a suplementação a longo prazo com AACR em pacientes com esteatose hepática não alcoólica melhorou o controle glicêmico. Sabe-se que esses aminoácidos têm efeito semelhante, reduzindo a resistência à insulina e a tolerância à glicose em pacientes cirróticos descompensados, em curto prazo de suplementação.

No mesmo sentido, outros estudos revelaram que a terapia complementar com AACR para pacientes com cirrose hepática melhora sua resistência à insulina e hiperinsulinemia. Os AACR supostamente atenuam a resistência à insulina através da melhoria à tolerância à glicose, através da promoção independente de insulina e estímulo da captação de glicose pelo músculo esquelético (NAKAMURA; OCHIAI; IMAWARI, 2004; NISHITANI *et al.*, 2005).

Esses dados diferem dos obtidos por Takeshita *et al.* (2012), os quais não observaram efeito sobre o controle glicêmico e resistência à insulina de pacientes com hepatite C crônica tratados com AACR. Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros do metabolismo glicídico e perfil lipídico entre o grupo tratado com AACR e o não tratado.

2.5 Suplementação com AACR em pacientes com encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática – HE – é um distúrbio metabólico com manifestações neurológicas, tais como tremores e coma frequentes em pacientes com cirrose hepática. A doença é ocasionada pela incapacidade do fígado em metabolizar substâncias que atingirão o cérebro e causarão lesão ao parênquima. Embora seja causada por várias condições patológicas, incluindo um acúmulo de mercaptanos, ácidos graxos de cadeia curta e alterações da flora intestinal, a hiperamonemia tem sido fortemente associada na patogênese do HE (ROMERO-GOMEZ, 2005; PLAUTH; SCHUTZ, 2011).

A amônia continua sendo o principal fator responsável pela patogênese da encefalopatia. Ela é originada no intestino via componentes nitrogenados da dieta, especialmente proteínas de origem animal, ricas em aminoácidos aromáticos (ROMERO-GOMEZ, 2005). Daí o grande interesse na utilização de aminoácidos de cadeia ramificada na encefalopatia hepática, uma vez que estes são consumidos nos processos de desintoxicação da amônia.

Além do ciclo da ureia do fígado, a desintoxicação da amônia ocorre também no músculo esquelético pelo processo de amidação para a síntese de glutamina utilizando AACR. Além disso, uma diminuição dos níveis séricos de ACR tem sido implicada na patogênese da HE em pacientes cirróticos. O controle dos níveis de amônia também ocorre nos rins, de tal forma que a expansão plasmática levará à maior excreção de ureia, diminuindo a intensidade da encefalopatia (CHADALAVADA *et al.* 2010).

A suplementação com AACR também estimula a síntese proteica hepática, reduzindo o catabolismo presente nesta condição. A leucina, por exemplo, estimula a síntese do fator de crescimento dos hepatócitos, por isso não se recomenda a baixa ingestão de proteínas e/ou de AACR. Em estudo duplo-cego randomizado, Iwasa *et al.* (2003) demonstraram que a suplementação oral por longo tempo com AACR foi útil na prevenção da falência hepática progressiva e melhorou a perfusão cerebral nos cirróticos. Já Als-Nielsen *et al.* (2009), em meta-análise com onze ensaios clínicos randomizados e 556 pacientes com encefalopatia hepática suplementados por via oral com os AACR, não encontraram dados suficientes de que os AACR exercem um efeito benéfico significativo nestes pacientes.

Metcalf, Avenell e Fraser (2014), em revisão sistemática, encontraram 9 estudos clínicos randomizados com 436 pacientes que faziam uso de terapia com AACR, com mais de duas semanas de duração, e foi observada melhoria do grau da encefalopatia em comparação com pacientes que faziam uso de outros suplementos.

Em estudo com pacientes cirróticos, Takuma *et al.* (2010) constataram que a suplementação de AACR, em combinação com a administração de zinco, promoveu uma

diminuição significativa dos níveis de amônia no sangue e registrou melhora do quadro clínico da HE nesses pacientes em comparação com aqueles que somente receberam AACR, sem zinco.

A deficiência de zinco causa alteração da atividade de enzimas do ciclo da ureia, com aumento da amônia cerebral e piora da encefalopatia, além de determinar diminuição do apetite, imunodepressão, alterações do sabor e anorexia, fatores que contribuem para o quadro de desnutrição observado nesses pacientes (BITTENCOURT *et al.*, 2011).

A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada tem promovido, ainda que controversos, muitos efeitos sobre o catabolismo proteico e sobre o metabolismo da amônia. Tais achados justificam a melhora dos casos de cirrose hepática e encefalopatia hepática, por elevação das concentrações séricas de albumina e a síntese proteica e permitindo regulação da captação de glicose e resposta à insulina. A suplementação parece também exercer efeito sobre o sistema imune.

No entanto, esses dados referem-se à suplementação, carecendo de estudos que avaliem a associação entre dieta oral rica em aminoácidos de cadeia ramificada e suplementos desses aminoácidos nas hepatopatias.

A Sociedade Brasileira de Hematologia recomenda o consumo de proteínas vegetais, pelo maior teor de AACR. Essas proteínas são bem toleradas pelos pacientes cirróticos, além de aumentar o pH intestinal, o tempo de esvaziamento gástrico e por diminuírem o tempo de trânsito intestinal em cirróticos constipados, além da melhora do balanço nitrogenado e do estado mental de pacientes com encefalopatia. A ingestão diária recomendada é de 30-40g (BITTENCOURT *et al.*, 2011). Assim, a suplementação de AACR associada ao maior consumo dessas proteínas pode melhorar a desintoxicação de amônia no músculo esquelético e pode ser uma possível estratégia terapêutica para HE.

3 Conclusão

O papel dos aminoácidos de cadeia ramificada na etiologia e tratamento da cirrose hepática está bem estabelecido. Apesar de algumas controvérsias, a maioria dos estudos apontou melhora do quadro de desnutrição em pacientes cirróticos, pelo estímulo à síntese de proteínas, redução do catabolismo proteico e controle glicêmico.

Dessa forma, a terapia com AACR mostra-se eficaz também na melhora do prognóstico da doença. No entanto, a diversidade de protocolos e a não uniformidade dos estudos são fatores que dificultam uma avaliação consistente sobre os efeitos específicos da suplementação desses aminoácidos na cirrose hepática.

Sugere-se a realização de estudos avaliando a suplementação com AACR em conjunto com outros nutrientes e minerais, bem como em associação com uma dieta oral rica desses aminoácidos, a fim de verificar uma terapêutica mais eficiente no manejo nutricional desses indivíduos.

Referências

- ALS-NIELSEN, B. *et al.* Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, CD001939. doi: 10.1002/14651858
- AYDOS, M.E.D. *Acompanhamento do estado nutricional de pacientes submetidos ao transplante hepático ao longo de um ano.* Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2014.
- BAK, L.K. *et al.* Role of branched chain amino acids in ammonia homeostasis related to hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.*, v.28, p.209-2015, 2013.
- BITTENCOURT, P.L. *et al.* Encefalopatia Hepática: relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig.*, v.30, p.10-34, 2011.
- CHADALAVADA, R. *et al.* Nutrition in hepatic encephalopathy. *Nutr. Clin. Pract.*, v.25, n.4, p.257-264, 2010.
- DAM, G. *et al.* Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, v.301, p.269-277, 2011.
- DORNELLES, C.T.L. *et al.* Risco nutricional e desnutrição em crianças e adolescentes com cirrose: o papel da avaliação nutricional. *Rev. AMRIGS*, v.56, n.1, p.51-56, 2012.
- FIGUEIREDO, F.A. *et al.* Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J. Gastroenterol.*, v.41, p.476-482, 2006.
- HABU, D. *et al.* Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules on serum albumin level in the early stage of cirrhosis: a randomized pilot trial. *Hepatol. Res.*, v.25, p.312-318, 2003.
- HOLECEK, M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition*, v.26, p.482-490, 2010.
- HOLECEK, M. Branched-chain amino acids and ammonia metabolism in liver disease: therapeutic implications. *Nutrition*, v.29, p.1186-1191, 2013.
- HUISMAN, E.J. *et al.* Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, v.23, p.982-989, 2011.
- IIDA, V.H. *et al.* Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v.41, n.1, p.29-36, 2005.
- ISHIHARA, T. *et al.* Effect of branched-chain amino acids in patients receiving intervention for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, v.20, n.10, 2014.
- IWASA, M. *et al.* Branched-chain amino acid supplementation reduces oxidative stress and prolongs survival in rats with advanced liver cirrhosis. *PLoS ONE*, v.8, n.7, p.e70309, 2013.
- IWASA, M. *et al.* Improvement of regional cerebral blood flow after treatment with branched-chain amino acid solutions in patients with cirrhosis. *Euro. J. Gastroenterol. Hepatol.*, v.15, p.733-737, 2003.
- MARCHESINI, G. *et al.* Branched-chain amino acids supplementation in patients with liver diseases. *J. Nutr.*, v.135, n.6, p.1596-1601, 2005.
- MARCHESINI, G. *et al.* Nutritional supplementation with Branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*, v.124, p.1792-1801, 2003.
- MATSUMOTO, M. *et al.* Impaired regulation of hepatic glucose production in mice lacking the forkhead transcription factor Foxo1 in liver. *Cell. Metab.*, v.6, p.208-216, 2007.
- METCALFE, E.L.; AVENELL, A.; FRASER, A. Branched-chain amino acid supplementation in adults with cirrhosis and porto-systemic encephalopathy: systematic review. *Clin. Nutr.*, v.33, n.6, p.958-965, 2014.
- MOCTEZUMA-VELÁZQUEZ, C. *et al.* Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*, v.29, n.11/12, p.1279-1285, 2013.
- MORIWAKI, H. *et al.* Branched-chain amino acids as protein-and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.313, p.405-409, 2004.
- MIYAKE, T. *et al.* Long-term branched-chain amino acid supplementation improves glucose tolerance in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Intern. Med.*, v.51, p.2151-2155, 2012.
- MUTO, Y. *et al.* Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, v.3, n.7, p.705-713, 2005.
- NAKAMURA, I.; OCHIAI, K.; IMAWARI, M. Phagocytic function of neutrophils of patients with decompensated liver cirrhosis is restored by oral supplementation of branched-chain amino acids. *Hepatol. Res.*, v.29, p.207-2011, 2004.
- NAKAMURA, I. *et al.* Restoration of innate host defense responses by oral supplementation of branched-chain amino acids in decompensated cirrhotic patients. *Hepatol. Res.*, v.37, p.1062-1067, 2007.
- NAKAYA, Y. *et al.* BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition*, v.23, p.113-120, 2007.
- NISHIGUCHI, S.; HABU, D. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules in the early stage of cirrhosis. *Hepatol. Res.*, v.30, p.36-41, 2004.
- NISHITANI, S. *et al.* Branched chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, v.288, 2005.
- PLAETH, M.; SCHUTZ, T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, v.14, n.1, p.61-66, 2011.
- ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.44, n.4, p.563-575, 2008.
- ROMERO-GOMEZ, M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.*, v.20, n.4, p.319-325, 2005.
- SANTANA, J.S.; SALOMON, A.L.R. Suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada e estado clínico-nutricional de pacientes cirróticos: série de casos. *Com. Ciênc. Saúde*, v.24, n.3, p.281-288, 2014.
- SHAWCROSS, D.L. *et al.* Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*, v.51, n.3, p.1062-1069, 2010.
- SHIMOMURA, Y. *et al.* Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. *J. Nutr.*, v.136, p.250-253, 2006.
- SHIMOMURA, Y.; HARRIS, R.A. Metabolism and physiological function of branched-chain amino acids: discussion of session. *J. Nutr.*, v.136, p.232-233, 2006.
- SCHNEIDER, A.C.R.; PINTO, R.B.; SILVEIRA, T.R. Determinação de risco nutricional e desnutrição por antropometria

em crianças e adolescentes com cirrose. *Arq. Gastroenterol.*, v.44, n.4, p.345-349, 2007.

TAKESHITA Y. *et al.* Beneficial effect of branched-chain amino acid supplementation on glycemic control in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: Implications for type 2 diabetes. *Metab. Clin. Experim.*, v.61, p.1388-1394, 2012.

TAKUMA, Y. *et al.* Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.32, n.9, p.1080-1090, 2010.

TANAKA, H. *et al.* Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis. *Cinc. Bras. J. Cancer.*, v.98, p 580-586, 2008.

TOM, A.; NAIR, K.S. Assessment of branched-chain amino acid status and potential for biomarkers. *J. Nutr.*, v.136, p.324-330, 2006.

TSUCHIYA, M. *et al.* The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.*, v.31, p.95-103, 2005.

YAMAUCHI, M. *et al.* Effect of oral branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.*, v.21, p.199-204, 2001.

YOSHIZAWA, F. New therapeutic strategy for amino acid medicine: notable functions of branched chain amino acids as biological regulators. *J. Pharmacol. Sci.*, v.118, n.2, p.149-155, 2012.