

ESPEN guideline prática: Nutrição clínica na doença hepática

Stephan C. Bischoff^{a*}, William Bernal^b, Srinivasan Dasarathy^c, Manuela Merli^d, Lindsay D. Plank^e, Tatjana Schütz^f, Mathias Plauth^g, Carolina Trabulo^h, Paula Ravasco^{h,i}

Based on

Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019; 38:485-521.

^a Department for Clinical Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

^b Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, United Kingdom

^c Division of Gastroenterology and Hepatology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

^d Gastroenterology and Hepatology Unit, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

^e Department of Surgery, University of Auckland, Auckland, New Zealand

^f IFB Adiposity Diseases, Leipzig University Medical Centre, Leipzig, Germany

^g Department of Internal Medicine, Municipal Hospital of Dessau, Dessau, Germany

^h Universidade Católica Portuguesa, Católica Medical School and Centre for Interdisciplinary Research in Health, Lisbon, Portugal

ⁱ Centre for Interdisciplinary Research in Health Egas Moniz (CiiEM), Almada, Portugal

22 **Corresponding author:**

23 Paula Ravasco, MD, RD, MSc, PhD

24 Universidade Católica Portuguesa

25 Faculty of Medicine and Center for Interdisciplinary Research in Health

26

27 Lisbon, Portugal

28 and

29 Center for Interdisciplinary Research Egas Moniz

30 Almada, Portugal

31 E-mail: pravasco@ucp.pt

32 ORCID:/ 0000-0002-6056-8269

Resumo

A guideline prática é baseada na guideline científica atual da ESPEN sobre Nutrição Clínica em Doença Hepática. Foi reduzida e transformada em fluxogramas para facilitar a sua utilização na prática clínica. A guideline é para todos os profissionais, incluindo médicos, dietistas, nutricionistas e enfermeiros que trabalham com doentes com doença hepática crónica. Um total de 103 recomendações são apresentadas com curtos comentários para a gestão nutricional e metabólica de doentes com (i) insuficiência hepática aguda, (ii) esteatohepatite alcoólica, (iii) esteato-hepatite não alcoólica, (iv) cirrose hepática, e (v) cirurgia/ transplante hepático. As recomendações relacionadas com doença são precedidas por recomendações gerais sobre o diagnóstico do estado nutricional na doença hepática e relativas a complicações hepáticas associadas à nutrição médica.

54 **Palavras-chave**

55 Desnutrição, sarcopenia, insuficiência hepática aguda, esteatose hepática, esteatohepatite

56 alcoólica, cirrose hepática, transplante, cirurgia

57

58 **Abreviaturas**

59 IHA, insuficiência hepática aguda; EHA: esteato-hepatite alcoólica; AACR, aminoácidos de
60 cadeia ramificada; TC tomografia computadorizada; DXA, dual energy X-ray
61 absorptiometry; NE, nutrição entérica; EH, encefalopatia hepática; UCI, unidade de
62 cuidados intensivos; FIADH falência intestinal associada a doença hepática; TxH:
63 transplante hepático; TCM, triglicéridos de cadeia média; DMed, dieta mediterrânea;
64 TRM, tomografia de ressonância magnética; FGNA, fígado gordo não alcoólico; EHNA,
65 esteato-hepatite não alcoólica; SNO, suplementos nutricionais orais; PEG, percutaneous
66 endoscopic gastrostomy; NP, nutrição parentérica; CANP, colestase associada à nutrição
67 parentérica; DHANP, doença hepática associada à nutrição parentérica; GEB, gastos
68 energéticos basais ; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; ECR,
69 ensaio clínico controlado randomizado

70

71 **Introdução**

72 É sabido que a nutrição tem um papel prognóstico e terapêutico central no tratamento de
73 doentes com doença hepática. A ESPEN produziu guidelines científicas sobre este tópico
74 desde 1997. Para melhorar a implementação e disseminação destas guidelines na prática
75 clínica, uma versão abreviada foi criada com base nas mais recentes guidelines da ESPEN
76 sobre nutrição clínica em doença hepática (1). Além de encurtar os comentários,
77 agrupámos as recomendações de forma diferente e de acordo com as cinco principais
78 doenças hepáticas com maior relação com a nutrição, incluindo insuficiência hepática
79 aguda (IHA), esteatose hepática alcoólica e não alcoólica (EHA e EHNA), cirrose hepática,
80 transplante hepático (TxH) e outras cirurgias. Além disso, complementámos o texto com
81 fluxogramas para apoiar a orientação na terapêutica nutricional e permitir versões online
82 da guideline, como um aplicativo e uma versão web (Figura 1). Esta guideline visa abordar
83 questões clinicamente relevantes no tratamento nutricional e metabólico de doentes
84 adultos com doença hepática. Os utilizadores destas guidelines são prestadores de
85 cuidados de saúde envolvidos no atendimento de doentes com doença hepática, i.e.
86 médicos especialistas envolvidos no tratamento de doença hepática, médicos de família,
87 farmacêuticos, enfermeiros, dietistas, nutricionistas, bem como por líderes médicos e
88 coordenadores de unidades de patologia hepática

Figura 1

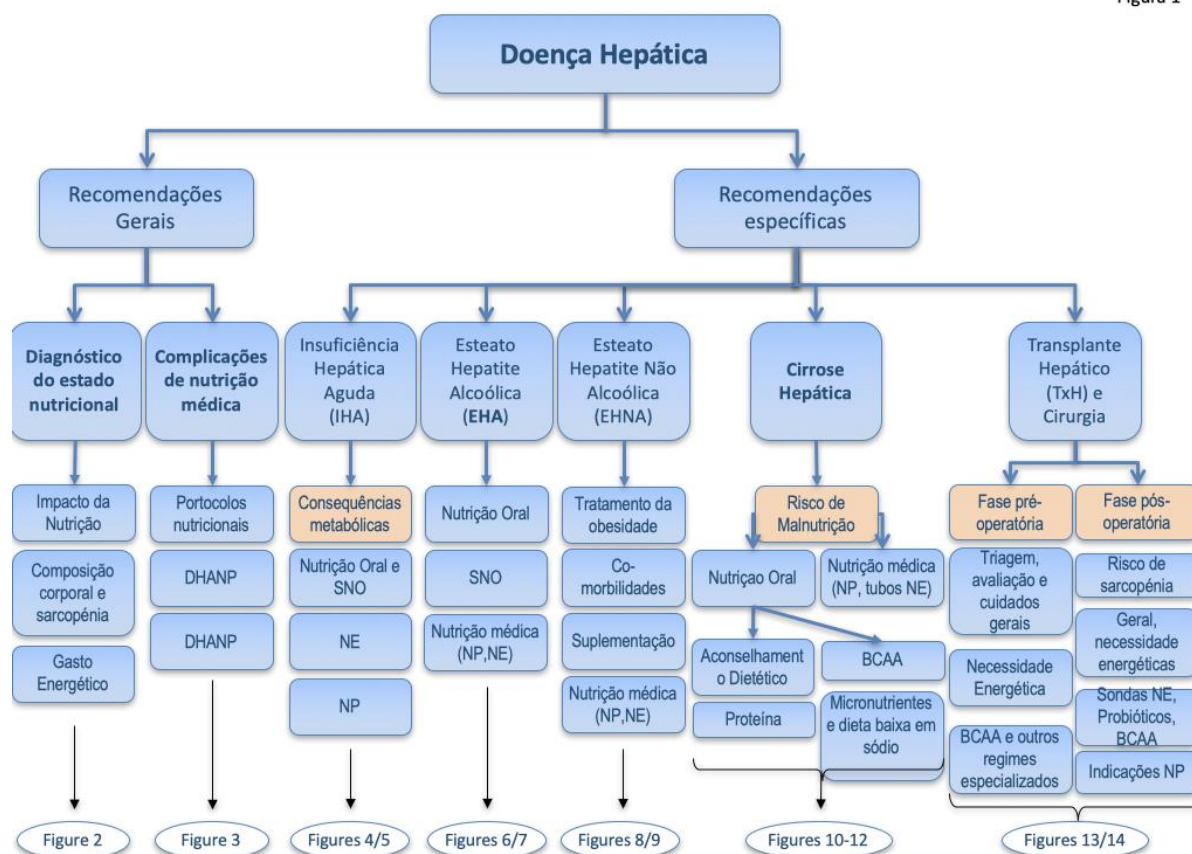


Figura 1 - Estrutura da guideline prática ESPEN: “Nutrição clínica na doença hepática”.

Metodologia

A presente guideline consiste em 85 recomendações e 17 afirmações, todas baseadas na atual Guideline da ESPEN sobre nutrição clínica em doenças hepáticas, a versão prática (2) e a versão científica (1). A guideline original foi reduzida para restringir os comentários à evidência e à literatura nas quais as recomendações se baseiam. As recomendações não foram alteradas, mas foram re-ordenadas e agrupadas por etiologia. Mais relevante, o conteúdo foi transformado numa apresentação gráfica que consisti em fluxogramas de tomada de decisão. A guideline original foi desenvolvida de acordo com o procedimento operacional padrão (SOP) para as diretrizes da ESPEN (3). Esta SOP é orientada pela metodologia da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). A

101 literatura foi pesquisada e classificada de 1-4 de acordo com a evidência, e as
102 recomendações foram criadas e classificadas em quatro classes (A / B / O / GPP). Todas
103 as recomendações baseiam-se não só na evidência, mas também passaram por um
104 processo de consenso, que resultou num percentual de concordância entre peritos (%).
105 Sempre que possível, estiveram envolvidos representantes de diferentes profissões
106 (médicos, nutricionistas, enfermeiros, entre outros), bem como representantes de
107 doentes. O processo de elaboração foi financiado exclusivamente pela ESPEN; a sua
108 disseminação foi financiada pela UEG e pela ESPEN. Para obter mais detalhes sobre a
109 metodologia, consulte a versão completa da diretriz ESPEN (1) e o ESPEN SOP (3).

110

1. Recomendações gerais

1.1. Diagnóstico do estado nutricional (Figura 2)

Figura 2

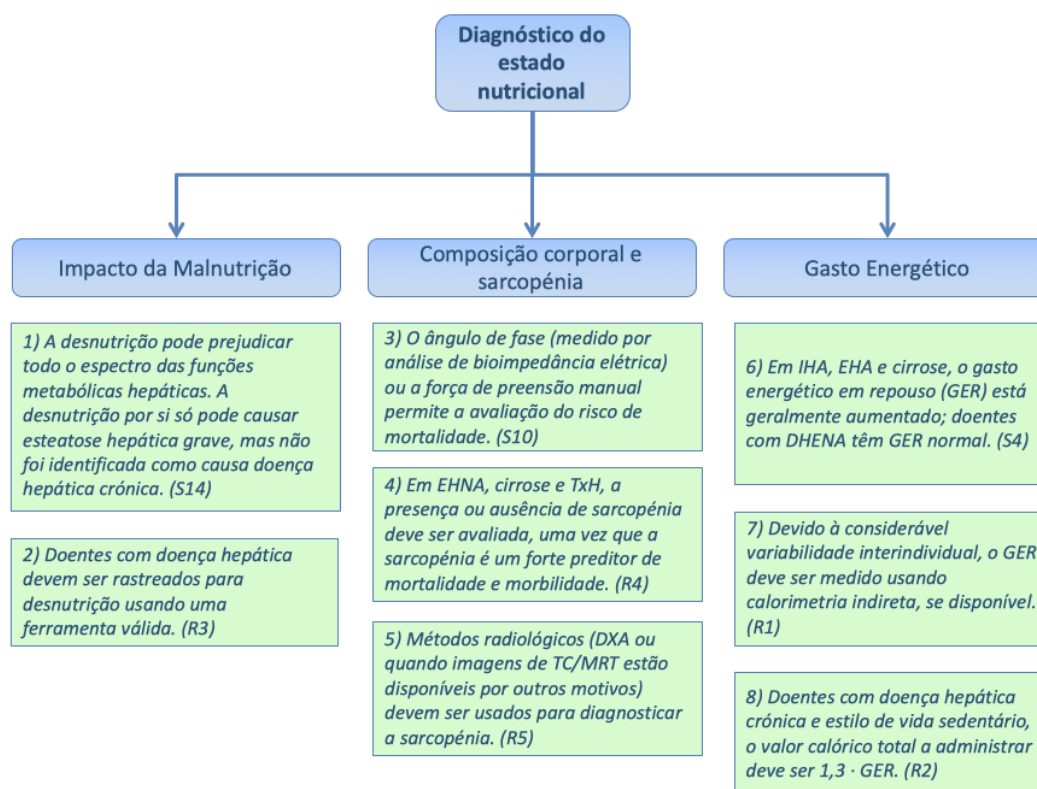


Figura 2 - Diagnóstico do estado nutricional na doença hepática (IHA, insuficiência hepática aguda; EHA, esteatohepatite alcoólica; TC, tomografia computadorizada; DXA, dual energy X-ray absorptiometry; TxH, transplante de fígado; MRT, tomografia por ressonância magnética; EHNA, esteato-hepatite não alcoólica)

1.1.1. Impacto da nutrição

1) A desnutrição pode prejudicar todo o espectro das funções metabólicas hepáticas. A desnutrição por si só pode causar esteatose hepática, mas não doença hepática crônica. (Afirmação 14, elevado consenso 100%)

124 **Comentário**

125 A desnutrição grave em crianças pode causar esteatose hepática que em geral, é
126 totalmente reversível após a realimentação. Em crianças com Kwashiorkor, parece haver
127 uma má adaptação associada a menos eficiente lise de gordura e oxidação de ácidos
128 gordos em comparação com crianças com marasmo. Não foi possível observar uma
129 deficiência na remoção de ácidos gordos do fígado.

130

131 ***2) A Avaliação do risco nutricional de doentes com doença hepática deve ser feita***
132 ***usando uma ferramenta validada. (Recomendação 3, grau B, elevado consenso 93%)***

133 **Comentário**

134 O NRS-2002 e o MUST são ferramentas validadas para avaliar doentes hospitalizados
135 quanto ao risco de desnutrição (4, 5) e são recomendados pela ESPEN. A ferramenta de
136 priorização da nutrição do *Royal Free Hospital* foi desenvolvida como uma ferramenta de
137 avaliação de risco de desnutrição em doentes com doença hepática. Em comparação
138 directa, a Ferramenta de Priorização da Nutrição do Royal Free Hospital foi mais sensível
139 que o NRS-2002 para identificar doentes hepáticos em risco de desnutrição (6). O NRS-
140 2002 foi considerado útil na identificação de doentes desnutridos com cirrose hepática e
141 carcinoma hepatocelular (7). De acordo com uma revisão recente, nenhuma das
142 ferramentas foi validada em doentes com cirrose, sendo a Ferramenta de Priorização da
143 Nutrição do Royal Free Hospital a melhor opção atualmente disponível (8).

144 **1.1.2 Composição corporal e sarcopénia**

3) O ângulo de fase (medido por bioimpedância elétrica) ou a força de preensão manual permite a avaliação do risco de mortalidade. (Afirmação 10, elevado consenso 93%)

Comentário

A força de preensão manual é um bom preditor de complicações em 1 ano de follow-up (9). A força de preensão manual parece ser uma ferramenta valiosa para medir a eficácia da intervenção nutricional (10). As leituras de reactância e resistência da bioimpedância eléctrica (BIA) podem ser usadas para calcular o ângulo de fase e a massa celular corporal como avaliação da massa celular e da função celular. Na cirrose hepática, o ângulo de fase baixo está associado ao aumento da mortalidade, como em muitas outras patologias (11).

4) Em EHNA, cirrose hepática e TxH, a presença ou ausência de sarcopénia deve ser avaliada, uma vez que a sarcopénia é um forte preditor de mortalidade e morbilidade. (Recomendação 4, grau B, elevado consenso 100%)

Comentário

Em doentes com cirrose em lista de espera para transplante, a limitação da função muscular determinada por: distância percorrida em 6 min, força de preensão manual, testes de desempenho físico curto, mas não a depleção de músculo esquelético por tomografia computadorizada (TC) estava associada ao aumento da mortalidade (12). Em doentes com cirrose, a debilidade física sentida com o declínio funcional, da força de preensão manual, velocidade de marcha, levante de cadeira ou desempenho físico , mostrou estar associado um risco aumentado de complicações que requerem hospitalização (13) ou a exclusão da lista de espera para TxH ou ainda morte (14, 15)

5) Métodos radiológicos (absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA) ou quando imagens de TC / tomografia de ressonância magnética (MRT) estão disponíveis por

outros motivos) devem ser usados para diagnosticar a sarcopénia. (Recomendação 5, grau B, elevado consenso 100%)

Comentário

A sarcopénia é a principal característica da desnutrição em doentes com cirrose e pode ser avaliada por métodos radiológicos (DXA, TC) para detetar a perda de massa muscular, ou por testes de função muscular, como teste de exercício ou a distância percorrida em 6 minutos. A sarcopénia pode ser diagnosticada quando há perda de massa muscular ou função muscular. Em imagens de TC ao nível da 3^a vértebra lombar (16) ou 4^a vértebra lombar (17), a área de músculo esquelético pode ser medida e normalizada para a altura. A área do músculo esquelético em L3 mostrou estar linearmente correlacionada com a massa muscular corporal total (18). A perda de massa muscular esquelética na TC foi associada ao aumento da mortalidade em doentes com cirrose (16, 17, 19), doentes obesos com cirrose (20), doentes com cirrose em lista de espera para TxH (21) e em recetores de transplante hepático ortotópico (22-24)

1.1.3 Gasto energético

6) Em IHA, EHA e cirrose, o gasto energético em repouso (GER) está geralmente aumentado; doentes com EHNA têm GER normal (Afirmação 4, consenso 90%)

Comentário

Estudos com calorimetria indireta em doentes com IHA, mostraram um aumento no GER de 18% ou 30%, respetivamente, em comparação com controlos saudáveis (25, 26); assim, em termos de GER, doentes com IHA não são diferentes de doentes graves de com outras patologias. Em doentes com EHA, a relação entre GER medido e previsto não foi diferente dos indivíduos saudáveis ou doentes com cirrose hepática. No entanto, quando relacionado com a redução da massa muscular, o GER em doentes com EHA foi claramente

maior do que em controlos saudáveis. Em alcoólicos sem evidência bioquímica de doença hepática, mas não em doentes com cirrose, foi observado um aumento do GER (25,8 vs 20,8 kcal · kg⁻¹ · d⁻¹) (27). Da mesma forma, em alcoólicos com esteatose hepática, EHA ou cirrose, o consumo excessivo de álcool foi associado a maior GER (26%). Na EHNA, é difícil traçar um quadro claro, porque as populações de doentes estudadas variam de acordo com a presença ou ausência de excesso de peso/obesidade, inflamação crónica ou síndrome metabólica.

7) Devido à considerável variabilidade interindividual, o GER deve ser medido usando a calorimetria indireta sempre que disponível. (Recomendação 1, grau GPP, elevado consenso 100%)

Comentário

Sempre que disponível, a calorimetria indireta deve ser usada para medir o GER, uma vez que num indivíduo o GER medido pode diferir consideravelmente dos valores estimados (28). O GER medido é maior do que o previsto em até 35% dos doentes cirróticos (hipermetabolismo) e abaixo do valor previsto em 18% nos doentes (29, 30). Na cirrose hepática, o hipermetabolismo foi associado à redução da sobrevida livre de acontecimentos e desfechos desfavoráveis após o transplante (29, 31) e parece regredir com a melhoria da composição corporal (32). A calorimetria manual foi proposta como método mais barato, válido e rápido, (33) Estes calorímetros portáteis, medindo apenas o consumo de oxigénio e calculando o gasto de energia, assumindo um quociente respiratório de 0,85, são mais precisos do que as equações preditivas para determinar o GER.

8) Nos doentes com doença hepática crónica e estilo de vida sedentário, a ingestão calórica total deve ser de 1,3 x GER. (Recomendação 2, grau B, consenso 81%)

217 **Comentário**

218 As estimativas do gasto energético total de doentes com cirrose ($32 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) indicam
219 que a necessidade de energia em 24 horas é de cerca de $1,3 \times \text{REE}$ medido ($24 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) (34, 35). A termogénese induzida pela dieta e o gasto energético da atividade física em
220 doentes com cirrose estável também não apresentam desvio em relação aos valores
221 obtidos em indivíduos saudáveis. No entanto, o nível de atividade física espontânea é
222 consideravelmente mais baixo em doentes com cirrose. É provável que a maior
223 necessidade de energia na doença avançada seja contrabalançada pela diminuição da
224 atividade física, refletindo a má condição física. Em cirróticos sem ascite, o peso corporal
225 real deve ser usado para o cálculo da taxa metabólica basal. Em doentes com ascite deve
226 ser utilizado o peso ideal de acordo com a altura, apesar de um estudo em dez doentes
227 com cirrose, dos quais apenas quatro foram avaliados completamente (36), ter sugerido
228 que a massa da ascite não deveria ser omitida no cálculo do gasto de energia. Doentes com
229 transplante hepático têm em média, necessidades de energia semelhantes à maioria dos
230 doentes submetidos a grandes cirurgias abdominais (37).

232

233 **1.2 Complicações associadas à nutrição médica (Figura 3)**

234 1.2.1 Protocolos nutricionais

235 ***9) Em bebés, crianças e adultos, há protocolos nutricionais especializados para***
236 ***otimização da NE e devem ser implementados. (Recomendação 83, Grau B, elevado***
237 ***consenso 92%)***

238 **Comentário**

Em bebés e recém-nascidos, vários estudos sugerem que a implementação de protocolos de nutrição especializados é benéfica para alcançar a reabilitação intestinal. Esses protocolos visam limitar a infusão de lípidos à base de soja, maximizar a estimulação oral e entérica e administrar NP cíclica. Um estudo retrospectivo mostrou que a implementação de *guidelines* de alimentação resultou na redução do tempo sem nutrição, menor duração do suporte NP e significativamente menos crianças desenvolveram DHANP após a implementação das diretrizes (38).

Nma análise multivariada, episódios sépticos (odds ratio 3,23), dias com administração lípidos $> 2,5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (odds ratio 1,04) e 60 dias de administração máxima de lípidos (odds ratio 10) foram identificados como elementos-chave para o desenvolvimento do CANP (39).

1.2.2 CANP

10) Em bebés e crianças, a nutrição parentérica (NP) pode causar colestase, e por isso designada colestase associada a NP (CANP). (Afirmação 16, elevado consenso 92%)

Comentário

Devido às diferentes características da CANP em recém-nascidos e lactentes e à doença hepática associada a NP (DHANP) em adultos, a CANP é abordada como uma exceção nestas *guidelines* sobre nutrição em doentes adultos com doença hepática. O efeito benéfico dos protocolos de nutrição especializados que limitam a quantidade de lípidos infundidos em recém-nascidos e bebés, bem como em adultos, aponta para o papel etiológico da NP no desenvolvimento de colestase (ver também pontos 11-13). Um segundo fator independente que causa lesão hepática é a extensão da perda de massa intestinal, conforme descrito no artigo seminal de Stanko e col, que mostrou a associação

entre lesão hepática e extensão da ressecção intestinal, mas não NP (40). Assim, a doença hepática associada à falência intestinal (DHAFI) e DHANP são difíceis de separar no doente individual e ocorrem em até 60% dos bebês e em até 85% dos recém-nascidos que necessitam de NP de longo prazo por insuficiência intestinal (41, 42). Enquanto os adultos têm maior probabilidade de desenvolver apenas esteatose, os bebês e recém-nascidos são mais suscetíveis a lesão hepatocelular ou colestase, provavelmente devido a imaturidade do metabolismo e transporte biliar. Isso reflete-se no termo CANP, que é frequentemente usado na literatura pediátrica (43), enquanto o termo DHANP tem sido usado em doentes adultos e pediátricos. Em bebês e recém-nascidos, a mortalidade é alta, até 40%, e a CANP tornou-se uma das principais indicações para TxH pediátrico (43). Em adultos, a incidência de DHAFI /DHANP avançado varia de 0% a 50% e a mortalidade varia de 0% a 22% (42). O DHAFI/ DHANP progressivo é uma indicação aceita para um transplante de intestino delgado que salva vidas em tempo oportuno (44).

11) No caso de CANP em bebês e crianças, podem ser utilizadas emulsões lipídicas enriquecidas com ácidos gordos ômega-3. (Recomendação 84, grau 0, elevado consenso 100%)

Comentário

Emulsões lipídicas contendo óleos de peixe como fonte de triglicéridos foram propostas para serem protetoras em CANP/DHANP. Foi avaliado numa série de publicações nas quais uma emulsão de óleo de peixe 100% foi infundida a uma taxa limitada a $1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, enquanto a emulsão de soja foi dada a taxas de até $4,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ e, portanto, não se pode excluir que a quantidade de lípidos infundido, em vez da sua composição, determinou a melhora observada (45, 46). Foi feita uma análise retrospectiva com 51 doentes pediátricos DHANP com cirrose, o uso de uma emulsão de lípidos à base de óleo

de peixe foi acompanhado por uma resolução da colestase em 76% (47). Um ensaio randomizado controlado comparando uma emulsão de óleo de peixe 100% com uma emulsão de lípidos de soja em uma dose de $1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ foi encerrado precocemente devido a uma incidência inesperadamente baixa de CANP (48). Nenhum paciente desenvolveu uma deficiência de ácidos gordos e ambas as dietas foram bem suportadas e seguras.

Numa abordagem diferente, a redução de lípidos à base de soja foi alcançada pela adição de uma emulsão de óleo de peixe (49) ou emulsões lípidicas que consistem numa mistura de lípidos à base de soja e triglicéridos de cadeia média (MCT) - lípido (50), ou uma mistura de uma emulsão de óleo de peixe e uma emulsão de óleo de oliva de feijão de soja (51), ou lípidos à base de soja e azeite e MCT-lípido e óleo de peixe (50). Em ensaios clínicos randomizados comparando uma emulsão SMOF (lípido à base de soja e azeite e MCT-lípido e óleo de peixe) com uma emulsão à base de soja, o óleo de peixe contém a emulsão SMOF e provou ser seguro e mais eficaz na redução dos níveis de bilirrubina ou stress oxidativo (52).

12) Em adultos, é difícil diferenciar entre o papel da doença de base (ressecção extensa do intestino delgado, sépsis) e o da NP na etiologia da DHANP. (Afirmação 17, elevado consenso, 100%)

1.2.3 DHANP

Comentário

309 A lesão hepática colestática ocorre em 50% dos doentes em NP domiciliar de longa
310 duração. Em 1985, Bowyer e col. (53) descreveram esteatose hepática em 9 de 60 doentes
311 em NP de longo prazo. A lesão hepática persistiu por 15 meses e evoluiu para cirrose em
312 três doentes. Stanko e col. (40) estudaram adultos que fizeram NP durante um ano.
313 Encontraram enzimas hepáticas normais naqueles que tiveram nenhuma ou apenas uma
314 perda modesta de intestino, enquanto 4/6 doentes com perda maciça de intestino
315 desenvolveram colestase progressiva e esteatose hepática quatro a dez meses após o
316 início da NP. Esta observação demonstrou que a lesão hepática pode ocorrer não apenas
317 como uma seqüela de NP - denominado DHANP - mas também por insuficiência intestinal
318 - denominado DHAFI. Na prática clínica, uma distinção clara entre DHAFI e DHANP é por
319 vezes difícil. A patogênese de DHAFI/DHANP é considerada multifatorial, incluindo
320 fatores como distúrbio do ciclo entero-hepático dos ácidos biliares, infecção sistêmica,
321 crescimento excessivo de bactérias, ausência de nutrientes entéricos e composição de NP.
322 Tanto a falta, quanto o excesso de componentes específicos da NP estão a ser discutidos
323 como causas para DHANP. A composição dos ácidos gordos das emulsões lipídicas, bem
324 como a deficiência de colina e toxicidade do manganésio, têm sido associadas à ocorrência
325 de esteatose hepática e colestase em adultos e crianças.

326

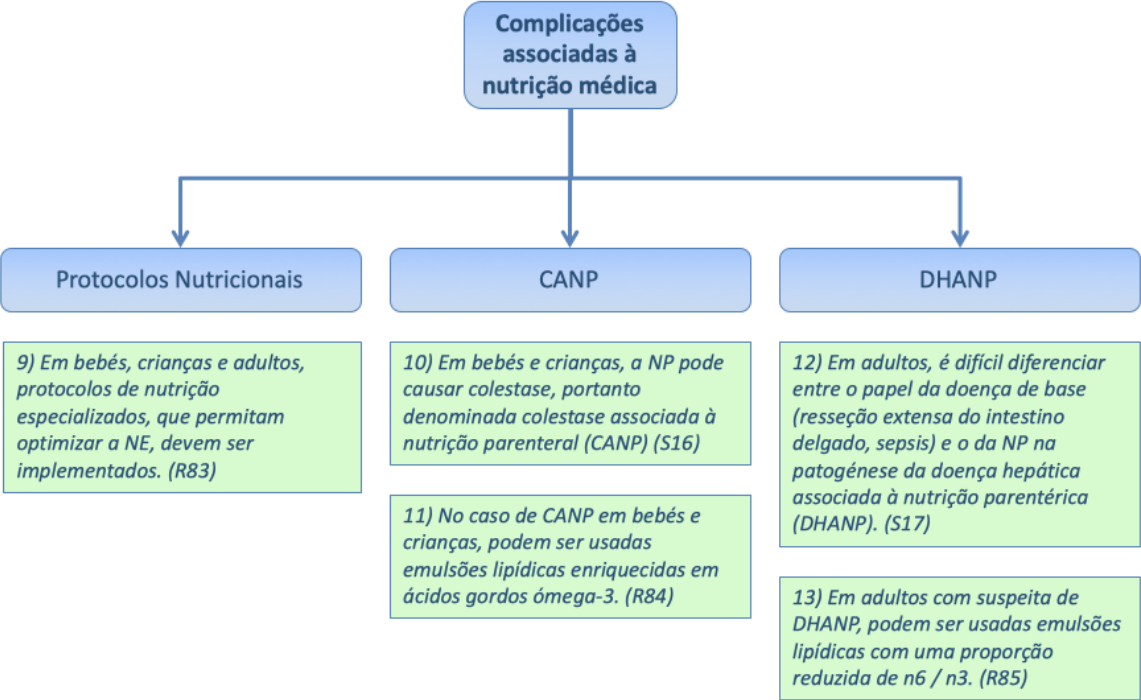
327 ***13) Em adultos com suspeita de DHANP, podem ser usadas emulsões lipídicas com***
328 ***uma proporção n6 / n3 reduzida. (Recomendação 85, grau 0, elevado consenso 92%)***

329 **Comentário**

330 Em adultos, os dados disponíveis sobre o efeito da modificação da quantidade e/ou
331 composição dos lípidos parentéricos no decurso da DHANP são limitados. A limitação dos
332 lípidos à base de soja a $\leq 1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ também foi sugerida em adultos (54). A troca de

333 lípidos à base de soja por uma emulsão de óleo de peixe 100% foi relatada como eficaz na
 334 DHANP (55, 56). Em 15 doentes, a adição de uma emulsão de óleo de peixe a uma emulsão
 335 lipídica à base de soja foi associada à reversão da DHANP comprovado por uma biópsia
 336 (57). O uso de emulsão de óleo de peixe com NP à base de azeite foi associado à redução
 337 da esteatose e inflamação hepáticas (58). Contudo, são necessários mais dados antes do
 338 uso de emulsões lipídicas de óleo de peixe poderem ser recomendadas no tratamento da
 339 DHANP.

Figura 3



340
 341 Figura 3 - Complicações associadas à nutrição médica na doença hepática (NE, nutrição
 342 entérica; NP, nutrição parentérica; CANP, colestase associada à nutrição parentérica;
 343 DHANP, doença hepática associada à nutrição parententérica).

2 Recomendações específicas para doença

2.1 Insuficiência Hepática Aguda (IHA) (Figura 4 e 5)

2.1.1 Consequências metabólicas e risco de obesidade

14) Na IHA, devido à perda subtotal da função hepatocelular e consequente falência multiorgânica, um grave distúrbio na metabolização dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos deve ser antecipado, caracterizado pela incapacidade de produzir glicose hepática e clearance do lactato, bem como catabolismo proteico associado a hiper-aminoacidemia e hiper-amonemia. (Afirmação 2, elevado consenso 100%)

Comentário

Os níveis plasmáticos de aminoácidos aumentam 3 a 4 vezes na IHA. O padrão de aminoácidos é caracterizado por uma diminuição dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e um aumento do triptofano, aminoácidos aromáticos e também enxofre. A hipoglicemia é uma característica nefasta da IHA e acredita-se que resulte de (a) depleção do glicogénio hepático, (b) gliconeogénese diminuída devido à perda de hepatócitos e (c) hiperinsulinémia pelo aumento da sua secreção e redução da degradação.

Na IHA, os tecidos esplâncnicos mostram alterações na libertação de glicose e na sua captação (59). Estas mudanças são acompanhadas por intolerância à glicose caracterizada por uma redução de 50% na taxa de eliminação de glicose em todo o corpo, redução grave da sensibilidade à insulina (para 15% dos controlos), e aumento dos níveis plasmáticos de glucagon (60). Ao contrário de doentes com sépsis, na IHA os tecidos esplâncnicos não extraem, mas libertam ácidos gordos livres e a cetogénese é reduzida (61).

367 **15) Em doentes com IHA, a obesidade está associada a um maior risco de morte ou**
368 **necessidade de transplante e a aumento da mortalidade pós- transplante. (Afirmação**
369 **7, elevado consenso 96%)**

370 **Comentário**

371 Na IHA, os dados disponíveis sobre o efeito do estado nutricional no prognóstico são
372 muito limitados. Obesos e gravemente obesos tiveram um risco 1,6 e 1,9 vezes maior de
373 transplante ou morte por IHA. Doentes obesos tiveram risco 3,4 vezes maior de morrer
374 após o transplante. Num estudo retrospectivo, doentes com excesso de peso foram
375 considerados mais suscetíveis a IHA (62).

376 2.1.2 Nutrição oral e SNO

377 **16) Doentes que sofrem apenas de encefalopatia hepática ligeira podem ser**
378 **alimentados por via oral, desde que os reflexos de tosse e deglutição estejam intactos.**
379 **(Recomendação 9, grau GPP, elevado consenso 100%)**

380 **Comentário**

381 Não existem dados de ensaios clínicos controlados em IHA para suportar esta
382 recomendação.

383 **17) Em doentes com encefalopatia hepática ligeira, suplementos nutricionais orais**
384 **(SNO) devem ser usados quando as necessidades nutricionais não são supridas**
385 **apenas com nutrição oral. (Recomendação 10, grau GPP, consenso 85%)**

386 **Comentário**

387 Não existem dados de ensaios clínicos controlados em IHA para suportar esta
388 recomendação.

18) Em doentes com doença hiperaguda grave com encefalopatia hepática e níveis muito altos de amónia arterial que estão em risco de edema cerebral, o suporte nutricional proteico pode ser adiado 24-48 horas até que a hiperamonemia seja controlada. Quando a administração de proteínas é iniciada, a amónia arterial deve ser monitorizada para garantir que não ocorra elevação patológica. (Recomendação 8, grau GPP, consenso 90%)

Comentário

Doentes com IHA hiperaguda e níveis elevados e mantidos de amónia arterial (> 150 µMol/L) podem ter risco aumentado de edema cerebral e desenvolvimento de hipertensão intracraniana (63, 64). Neste cenário específico, onde pode haver comprometimento de curta duração, mas profundo, da função hepática. A administração de proteínas pode elevar ainda mais os níveis de amónia e aumentar o risco de edema cerebral. A sua administração pode ser adiada por um curto período de 24-48 horas à medida que a função hepática melhora e, quando iniciada, a amónia arterial deve ser monitorizada.

19) Doentes com IHA que não podem ser alimentados por via oral devem receber NE por sonda nasogástrica / naso-jejunal. (Recomendação 11, grau GPP, elevado consenso 100%)

Comentário

De acordo com as *guidelines* do ESICM (65), a NE em baixo débito deve ser iniciada independentemente do grau da encefalopatia, assim que estejam controlados distúrbios metabólicos agudos e com risco de vida com ou sem estratégias de suporte hepático,. Os níveis de amónia arterial devem ser monitorizados.

2.1.3. NE

413 **20) A prática clínica atual adotada em muitas unidades hepáticas na Europa**
414 **demonstra a segurança e viabilidade da NE em doentes com IHA. (Afirmação 11,**
415 **elevado consenso 100%)**

416 **Comentário**

417 Veja o comentário ao ponto 19.

418 **21) Doentes com IHA sem desnutrição devem receber suporte nutricional**
419 **(preferencialmente NE) sempre que se antecipe incapacidade de retomar a nutrição**
420 **oral nos próximos cinco a sete dias, como em outras doenças críticas. (Recomendação**
421 **7, grau GPP, elevado consenso 96%)**

422 **Comentário**

423 Veja o comentário ao ponto 19.

424 **22) Em doentes desnutridos com IHA, a nutrição entérica (NE) e/ou NP deve ser**
425 **iniciada imediatamente, como em outros doentes graves. (Recomendação 8, grau**
426 **GPP, elevado consenso 96%)**

427 **Comentário**

428 Em geral, as decisões sobre quando iniciar o suporte nutricional e qual a via de uso são
429 feitas de acordo com as recomendações para suporte nutricional noutros grupos de
430 doentes de UCI. Três subtipos de IHA podem ser classificados de acordo com seu curso
431 clínico. Na insuficiência hepática "hiperaguda", o estabelecimento da encefalopatia
432 hepática ocorre nos sete dias de início da icterícia e os doentes mais frequentemente
433 recuperam com terapêutica médica ou após transplante, ou morrem pouco depois do
434 início da doença. Devido à curta duração da doença na maioria dos doentes, acredita-se
435 que o suporte nutricional desempenhe um papel relativamente menor: o prognóstico é

436 mais favorável neste subtipo. Na insuficiência hepática "aguda", o intervalo entre o início
437 da encefalopatia hepática após o doente ficar ictérico, é de oito a 28 dias, e na insuficiência
438 hepática "subaguda" esse intervalo é de 29 a 72 dias. Nestes dois últimos subtipos de IHA,
439 o suporte nutricional precoce é mais frequentemente necessário.

440 ***23) Fórmulas padrão entéricas podem ser fornecidas, pois não há dados sobre o valor***
441 ***de fórmulas com uma composição específica. (Recomendação 14, grau GPP, elevado***
442 ***consenso 100%)***

443 **Comentário**

444 Não há estudos publicados que façam a comparação de fórmulas entéricas em doentes
445 com IHA. Noutros doentes críticos, é aconselhável evitar o uso de fórmulas especiais no
446 contexto de UCI médica e fórmulas específicas para patologia em UCI cirúrgica. Não há
447 evidência de que o uso de NE enriquecida com BCAA melhore os resultados dos doentes
448 por comparação com fórmulas de proteína total padrão em outros doentes críticos com
449 doença hepática; raramente são usadas em doentes com IHA (66, 67).

450 ***24) A NE deve ser realizada iniciando com baixas doses, independente do grau de EH.***
451 ***(Recomendação 12, grau GPP, consenso 80%)***

452 **Comentário**

453 Veja o comentário ao ponto 19.

454 **2.1.4. NP**

455 ***25) A NP deve ser usada como tratamento de segunda linha em doentes que não***
456 ***podem ser alimentados adequadamente por via oral e/ou NE. (Recomendação 13,***
457 ***grau GPP, consenso 90%)***

458 **Comentário**

Não há evidências de estudos em doentes com IHA para suportar estas recomendações, e a prática adotada reflete isso noutras formas de doença hepática e doença crítica. Na maioria dos doentes com IHA, é prático e seguro usar NE, e as fórmulas podem ser fornecidas em quantidades comparáveis a outras doenças críticas. Conforme documentado acima (ver ponto 22), um pequeno subgrupo de doentes hiperagudos pode estar em risco transitório de agravar a hiperamonemia quando altas doses de proteína são usadas, e portanto, pode ser intolerante a NE total na fase inicial da doença. Noutros doentes graves que requerem suporte nutricional, a NP não traz nenhuma vantagem clara sobre a NE e pode aumentar as complicações infecciosas: o mesmo pode ser o caso na IHA.

Figure 4

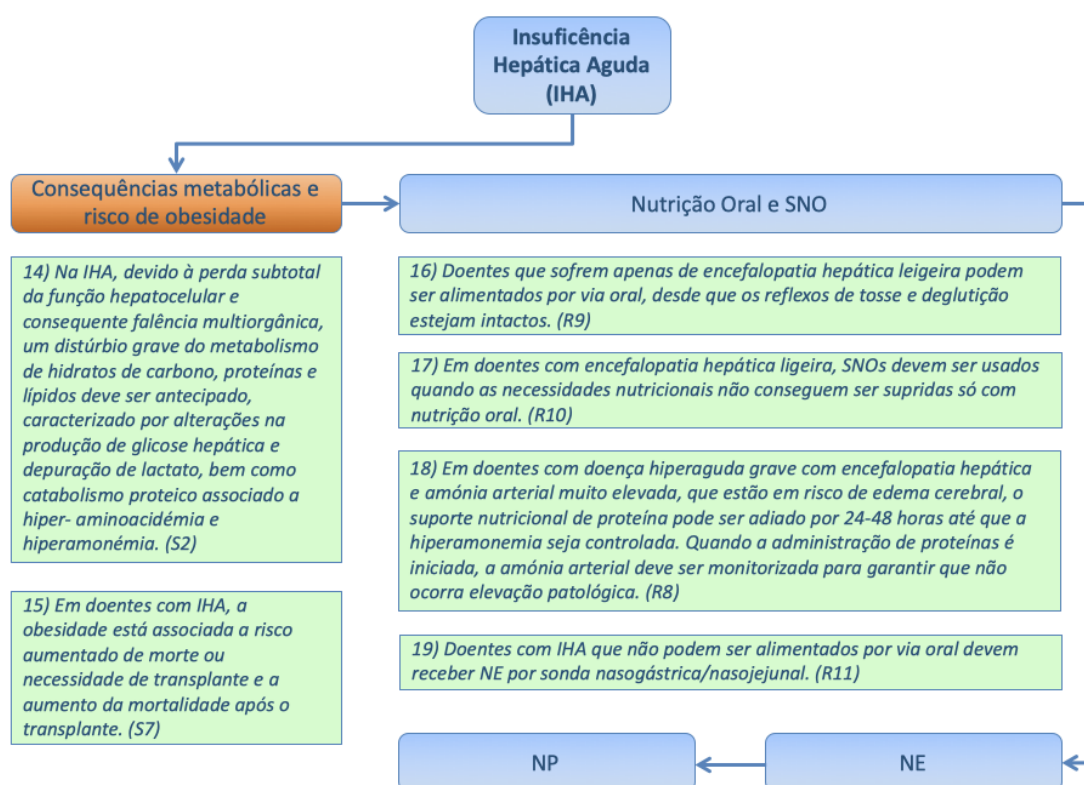
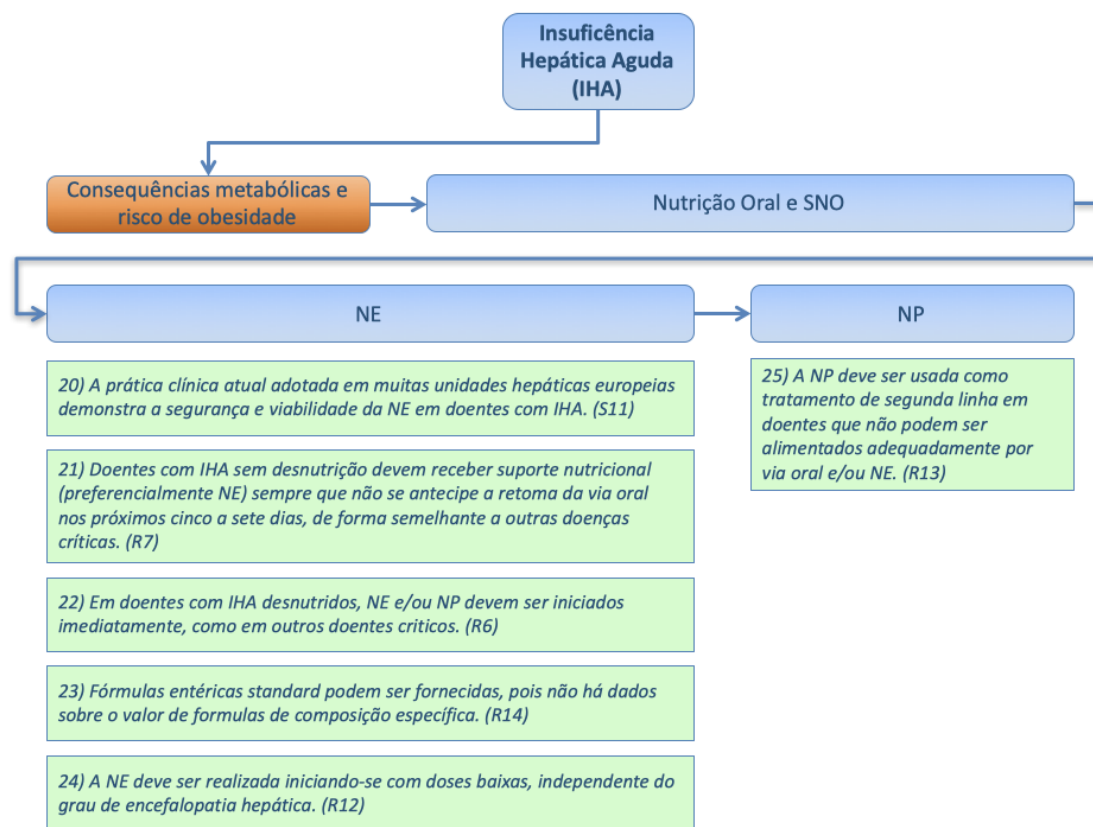


Figura 4 - Nutrição clínica na insuficiência hepática aguda parte 1



471

472 Figura 5 - Nutrição clínica na insuficiência hepática aguda parte 2

473 2.2. Esteato-hepatite Alcoólica (EHA) (Figura 6 e 7)

474 2.2.1 Nutrição oral

475 2.2.1.1. Todos os doentes

476 **26) Nos doentes com EHA gravemente desnutridos, é expectável pior sobrevida por**
477 **comparação com doentes não desnutridos. (Afirmação 8, elevado consenso 100%)**

478 **Comentário**

479 Os doentes subnutridos com EHA tiveram maior morbidade e mortalidade no estudo
480 American Veteran Affairs (68-70). Os dados do estudo Veteran Affairs mostram uma
481 associação clara entre a baixa ingestão alimentar e maior mortalidade (68) e este
482 resultado voltou a ser confirmado recentemente (71).

483 **27) O aconselhamento nutricional individualizado deve ser utilizado para melhorar**
484 **a ingestão alimentar. (Recomendação 23, grau GPP, elevado consenso 100%)**

485 **Comentário**

486 Não existem estudos que avaliem o benefício da terapêutica nutricional individualizada
487 em comparação com dieta *ad libitum* ou suplementação nutricional com 30-35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹
488 e 1.2-1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ de proteína. No entanto, dadas as sugestões de restrição de sódio,
489 fluídos e outros substratos, dependendo das co-morbilidades como insuficiência renal ou
490 diabetes *mellitus*, um programa nutricional estruturado e individualizado provavelmente
491 será mais benéfico do que uma alimentação *ad libitum*

492 2.2.1.2. EHA grave

493 **28) Os doentes devem ser alimentados por via oral, desde que os reflexos de tosse e**
494 **deglutição estejam intactos e que as necessidades calóricas e proteicas consigam ser**
495 **supridas. (Recomendação 17, grau GPP, elevado consenso 100%)**

496 **Comentário**

497 A nutrição suplementar em doentes com EHA grave é baseada em dados quase universais
498 de que estes doentes têm uma ingestão oral pobre, com défice de ingestão calórica e
499 proteica, que contribuem para a mortalidade e morbilidade (68, 69). Há portanto uma
500 justificação para fornecer nutrição suficiente. No entanto, assim que a ingestão oral
501 adequada for alcançada, não parece haver vantagem específica associada a via de
502 administração. Na verdade, a NP foi associada a maior risco de complicações, incluindo
503 infecção (72). Existem também vantagens da alimentação oral com alimentos correntes
504 *versus* NE ou NP, no que concerne a integridade da mucosa intestinal, e dados mais
505 recentes sobre a manutenção do microbioma intestinal protetor; ambos fornecem
506 benefícios em termos de taxas de infeção que podem afetar a mortalidade.

507 ***29) Em doentes com EHA grave, deve ser antecipado o défice de oligoelementos e***
508 ***vitaminas. (Afirmação 12, elevado consenso 100%)***

509 **Comentário**

510 Estudos observacionais mostram défices de micronutrientes em doentes com distúrbios
511 associados ao abuso de álcool e doença hepática alcoólica, e estudos muito limitados em
512 EHA (73-75). Devido à baixa ingestão oral que precede a doença aguda, a deficiência de
513 micronutrientes deve ser esperada e corrigida em doentes com EHA grave. Não é possível
514 responder com base em evidência se todos os doentes devem passar por avaliação de
515 risco de desnutrição ou, se deve haver reposição universal de micronutrientes. Com base
516 na frequência do défice de vitaminas B, zinco e vitamina D, a sua reposição pode ser
517 benéfica. A administração oral de formulações multivitamínicas e de zinco é razoável na
518 EHA grave porque a deficiência é frequente e a suplementação oral empírica é menos
519 dispendiosa que medições laboratoriais para estabelecer a deficiência antes de repor

520 micronutrientes individuais. A suplementação com tiamina é usada rotineiramente na
521 prática clínica para prevenir a encefalopatia de Wernicke e psicose de Korsakoff.

522

523 ***30) A terapêutica nutricional deve ser oferecida a todos os doentes com EHA grave***
524 ***que não conseguem suprir as suas necessidades com ingestão alimentar espontânea,***
525 ***para melhorar a sobrevida, taxa de infeção, função hepática e resolução da***
526 ***encefalopatia. (Recomendação 15, grau B, elevado consenso 100%)***

527 **Comentário**

528 Dados consistentes mostraram que a desnutrição, de acordo com várias ferramentas de
529 medição, é prevalente na maioria (50-100%) dos doentes com EHA grave (68, 69, 76). A
530 presença de desnutrição é um preditor independente de mortalidade e em EHA moderada,
531 mas não grave, afeta negativamente a resposta a corticosteroides e oxandrolona (68, 77,
532 78). Na EHA grave, a ingestão calórica reduzida está associada a maior mortalidade e
533 maiores taxas de complicações. A ingestão oral é reduzida nestes doentes e, portanto, a
534 suplementação é necessária para manter a ingestão adequada de calorias e proteínas. Em
535 vários estudos randomizados, a suplementação nutricional para manter a ingestão
536 calórica necessária reduziu a incidência de infeções e facilitou a resolução mais rápida da
537 encefalopatia hepática e melhoria da função hepática. Num estudo multicêntrico recente,
538 independentemente do tratamento, uma menor ingestão de calorias ($21.5 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)
539 foi associada a piores desfechos clínicos (71, 79). A ingestão calórica é significativamente
540 reduzida, mesmo em doentes abstêmios com EHA, e o aumento da ingestão calórica
541 melhora outcomes (68, 80), mas não há ensaios clínicos randomizados comparando
542 diretamente a nutrição suplementar e uma ingestão ad libitum; apenas apoiam nutrição
543 adicional para melhor sobrevida.

544 2.2.2. SNO

545 ***31) Os SNO devem ser usados quando os doentes com EHA grave não conseguem***
546 ***suprir as suas necessidades calóricas com alimentação regular para melhorar a***
547 ***sobrevida. (Recomendação 16, grau B, elevado consenso 100%)***

548 **Comentário**

549 Em doentes com EHA grave, a ingestão oral é consistentemente reduzida (68, 69, 76).
550 Quando os tratamentos são consistentes entre grupos, a nutrição suplementar reduziu a
551 incidência de infeção e a mortalidade aguda, especificamente em mortes hospitalares, por
552 comparação com ingestão alimentar ad libitum (81-83). A NE ou suplementar foi avaliada
553 na hepatite alcoólica grave, mas sem relato consistente de benefício na mortalidade. No
554 entanto, estes dados devem ser valorizados à luz de resultados consistentes de que a
555 ingestão calórica $<21.5 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ foi associada a maior mortalidade (71); há um
556 elevado consenso entre os especialistas de que a suplementação nutricional em doentes
557 com ingestão oral deficiente deve ser oferecido e pode fornecer uma vantagem na
558 sobrevivência (83).

559 ***32) Os SNO devem ser usados como terapêutica de primeira linha quando as***
560 ***necessidades nutricionais não conseguem ser supridas apenas por nutrição oral, e***
561 ***deve ser administrado ao final do dia ou como suplemento noturno. (Recomendação***
562 ***24, grau GPP, elevado consenso 100%)***

563 **Comentário**

564 A redução da ingestão oral está associada a maior mortalidade e a suplementação
565 nutricional provavelmente resulta na resolução mais rápida da encefalopatia hepática e
566 da hiperbilirrubinemia, e menor risco de infeção; a EHA grave também é um estado hiper-
567 metabólico. Estes dados apoiam a ingestão adequada de calorias e proteínas por meio da

suplementação. Uma vez que na cirrose hepática e na cirrose alcoólica há dados convincentes que suportam o uso de *snack* noturno (84), é razoável estender estes dados para apoiar o uso de suplementos noturnos para reduzir a duração da fome.

2.2.3. Nutrição médica

2.2.3.1. NE

33) A NE deve ser usada quando os doentes com EHA grave não conseguem suprir as suas necessidades calóricas com alimentação normal e/ou SNO, a fim de melhorar a sobrevida e morbidade infecciosa. (Recomendação 18, grau B, elevado consenso 100%)

Comentário

Quando a ingestão calórica é reduzida, a mortalidade é maior na EHA grave (71). A suplementação calórica extra não melhora a sobrevida na maioria dos estudos randomizados, mas em doentes com desnutrição, verificaram-se taxas menor de infecção (83). Apesar de uma série de estudos negativos, o consenso entre os especialistas é que em doentes com EHA grave que não conseguem ingerir calorias em quantidade adequada por via oral, a nutrição suplementar pode fornecer uma vantagem na sobrevivência, especialmente no grupo com desnutrição moderada (68). A resolução da infecção foi melhor com nutrição suplementar, mas não se sabe se a ocorrência de nova infecção é menor. Dado que nos doentes não alcoólicos com doença hepática, a pior ingestão oral e a desnutrição estão associadas a maior risco de infecção, pode considerar-se que uma melhor ingestão oral pode diminuir o risco de infecção em EHA grave, embora os dados que apoiem esta afirmação não tenham sido publicados.

34) A NE pode ser usada em EHA grave para garantir a ingestão adequada de energia e proteína sem aumentar o risco de encefalopatia hepática (EH). (Recomendação 25, grau 0, elevado consenso 92%)

Comentário

A NE tem-se mostrado eficaz em fornecer nutrição adequada em doentes com cirrose alcoólica (85) ou cirrose com encefalopatia hepática grau I-III (86). Um estudo com dez doentes, forneceu uma solução enriquecida com BCAA no valor de 70g de proteína/dia e o seu estado mental melhorou (86). Noutro estudo, 16 doentes receberam $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ de proteína usando uma fórmula entérica à base de caseína (85). Da mesma forma, em 136 doentes, verificou-se que a baixa ingestão de proteínas estava associada ao agravamento da encefalopatia hepática, enquanto que os doentes com maior ingestão proteica apresentaram melhoria do estado mental (87).

35) A NE deve ser usada em casos de EHA grave, porque a NE tem-se mostrado tão efectiva quanto os esteróides isolados e, em sobreviventes das primeiras quatro semanas, está associada a menor mortalidade no ano seguinte (Recomendação 26, grau B, consenso 85%)

Comentário

Um estudo randomizado comparou esteróides isolados com NE total e não mostrou diferença na mortalidade, mas sim na mortalidade precoce em indivíduos tratados com esteróides (79). Embora a mortalidade nos doentes com encefalopatia hepática tenha sido semelhante no grupo tratado com NE ou com esteróides, não foi relatada diferença na

614 resolução da encefalopatia hepática (79). Outros estudos sobre NE também não relataram
615 benefício de sobrevivência, mas a NE resultou em maior melhoria da encefalopatia
616 hepática e redução na bilirrubina (85). Embora o benefício dos esteróides na EHA grave
617 tenha sido questionado (88), um ensaio clínico randomizado e controlado mostrou que a
618 mortalidade na EHA grave com NE total foi semelhante à da EHA grave tratada com
619 esteróides durante 28 dias. No entanto, os doentes em NE morreram mais cedo e aqueles
620 com esteróides morreram mais tarde durante o tratamento por 28 dias. O
621 acompanhamento de longo prazo mostrou uma maior mortalidade por infecção no grupo
622 tratado com esteróides (79). Os autores concluíram que um efeito sinérgico de esteróides
623 e NE na EHA grave precisa de ser avaliado. Um estudo recente, compara especificamente
624 a NE com esteróides e a nutrição convencional com esteroides e não houve benefício de
625 sobrevivência da NE em relação aos esteróides (71). No entanto, ingestão calórica mais
626 baixa associou-se a maior mortalidade em ambos os grupos, sugerindo que a NE pode
627 fornecer uma vantagem de sobrevivência no início da EHA (71, 79).

628 ***36) Para SNO ou NE em doentes com EHA grave, devem ser utilizadas fórmulas***
629 ***padrão, de preferência fórmulas com alta densidade calórica ($\geq 1,5$ kcal·ml⁻¹).***
630 ***(Recomendação 21, grau GPP, elevado consenso 92%)***

631 **Comentário**

632 Não há estudos que avaliem protocolos de nutrição específicos em EHA grave. Tais
633 protocolos incluem o uso de misturas de BCAA, dietas de proteína vegetal, imunonutrição
634 com suplementação de arginina. Os dados publicados avaliam apenas aminoácidos
635 intravenosos, soluções parentéricas comerciais ou glicose intravenosa que não mostram
636 um benefício na mortalidade em doentes críticos (89). Num ensaio clínico randomizado,
637 em doentes submetidos a TxH, não se verificou vantagem terapêutica específica da

638 imunonutrição (90). Na EHA grave, não há estudos controlados que mostrem o benefício
639 de uma fórmula com nutrientes específicos em relação a uma fórmula padrão. O uso de
640 suplementos com elevada densidade calórica pode diminuir a administração de líquidos
641 em doentes com restrição hídrica. Estes suplementos também reduziram a duração da
642 administração.

643 2.2.3.2. NP

644

645 ***37) Doentes com EHA grave que podem ser alimentados quer por via oral quer***
646 ***entérica mas que têm que se abster de alimentos temporariamente (incluindo jejum***
647 ***noturno) por mais de 12 horas, devem receber i. v. glicose a 2-3 g·kg⁻¹·d⁻¹. Quando***
648 ***esse período de jejum dura mais de 72 horas no total a NP é necessária.***
649 ***(Recomendação 27, grau GPP, elevado consenso 100%)***

650 **Comentário**

651 Em doentes cirróticos após um jejum noturno, as reservas de glicogénio são reduzidas e
652 as condições metabólicas são semelhantes à fome prolongada em indivíduos saudáveis.
653 Foi demonstrado que um lanche à tarde com hidratos de carbono ou alimentação noturna
654 de SNO foi associado a um metabolismo proteico melhorado em doentes cirróticos
655 (91,92). Não há dados correspondentes em doentes com EHA grave, mas parece seguro
656 assumir que existe uma depleção semelhante no glicogénio com todas as suas
657 consequências no metabolismo de proteínas também em doentes com EHA grave.
658 Portanto, recomendamos evitar doentes em jejum com EHA grave por mais de 12 horas e
659 instituir oportunamente a infusão de glicose ou NP hipocalórica periférica. A NP padrão
660 em doentes que precisam de tal intervenção é recomendada, mas a mortalidade
661 provavelmente não será melhorada com base na maioria dos dados publicados.

662 **38) A NP deve ser iniciada imediatamente em doentes moderada ou gravemente**
663 **desnutridos com EHA grave que não podem ser nutridos suficientemente por via oral**
664 **e/ou entérica. (Recomendação 19, grau GPP, elevado consenso 100%)**

665 **Comentário**

666 A suplementação nutricional com misturas de aminoácidos ou calorias reduz as taxas de
667 infecção e resolução da encefalopatia hepática, mas os efeitos benéficos na sobrevida foram
668 relatados apenas em doentes com EHA moderada, não em EHA grave (77, 78, 80, 82, 83,
669 85). A NP pode incluir aminoácidos e/ou infusão de glicose, NP periférica ou central para
670 apoiar a ingestão alimentar em doentes cuja ingestão oral é insuficiente. Vários estudos
671 avaliaram diferentes suplementos parenterais, principalmente infusão de aminoácidos ou
672 glicose, sete dos quais foram randomizados em EHA. Um estudo mostrou uma vantagem
673 de sobrevivência de aminoácidos intravenosos, mas isso nunca foi reproduzido em
674 qualquer outro estudo (80). Existem dados limitados sobre o impacto da intervenção
675 nutricional isolada na histologia hepática na EHA grave. Nenhum estudo avaliou a
676 progressão para cirrose, mas os aminoácidos intravenosos sozinhos ou em conjunto com
677 a glicose foram associados a uma maior resolução da infiltração gordurosa (82) ou hialina
678 de corpos de Mallory (93). A melhora ou reversão da hialina de Mallory pode predizer
679 uma taxa menor de progressão. Revisões sistemáticas e meta-análises também sugerem
680 que a suplementação nutricional melhora as taxas de resolução da encefalopatia hepática
681 (82, 83).

682 **39) A NP deve ser considerada em doentes com vias aéreas desprotegidas e**
683 **encefalopatia hepática quando os reflexos de tosse e deglutição estão comprometidos**
684 **ou a NE é contraindicada ou impossibilitada. (Recomendação 20, grau GPP,**
685 **concordância da maioria 72%)**

686 **Comentário**

687 Não há evidência direta avaliando o papel da NP no subgrupo de doentes com
688 encefalopatia hepática e/ou vias aéreas desprotegidas com reflexos de proteção
689 prejudicados. Embora o uso de NP em doentes encefalopáticos ou criticamente doentes
690 com tosse ou reflexo de vômito seja recomendado por alguns (94), há outros que não
691 acreditam no uso de NP para EHA (95).

692

693 ***40) Em doentes com EHA grave, a NP deve ser administrada como nos outros doentes***
694 ***críticos. (Recomendação 28, grau GPP, elevado consenso 100%)***

695 **Comentário**

696 Embora não existam estudos randomizados comparando diferentes fórmulas, taxas ou
697 componentes por meio de NP, é possível tirar algumas conclusões do uso de NP em
698 doentes muito graves. É provável que uma abordagem em equipa multidisciplinar forneça
699 benefícios. Não há evidências que apoiem um papel benéfico para fórmulas de nutrientes
700 específicos na EHA grave. Não há vantagens para o tipo de solução parenteral usada e,
701 portanto, a prática padrão para NP é recomendada em doentes com EHA grave.

702

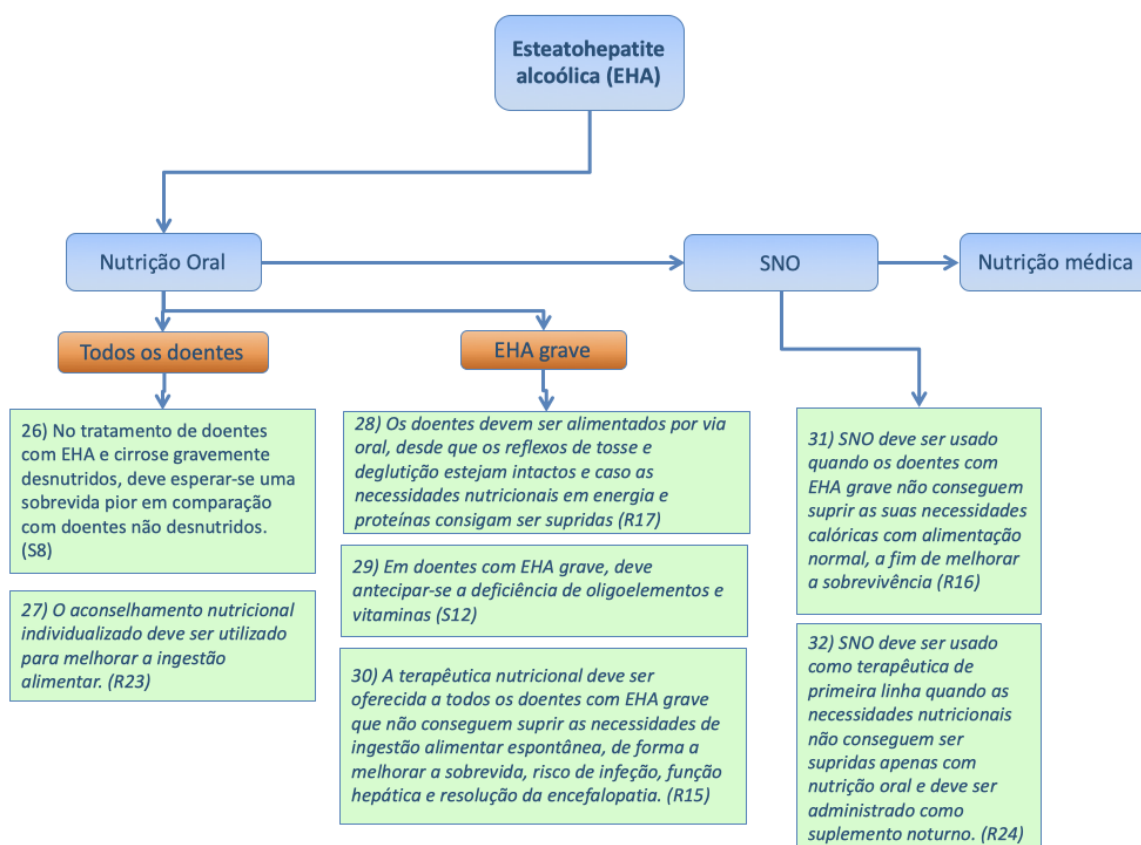
703 ***41) Vitaminas solúveis em água e solúveis em gordura, bem como eletrólitos e***
704 ***oligoelementos, devem ser administrados diariamente desde o início da NP para***
705 ***atender às necessidades. (Recomendação 22, grau GPP, elevado consenso 100%)***

706 **Comentário**

707 Em doentes com EHA grave, dada a redução quase universal na ingestão alimentar, há
708 uma alta prevalência de deficiência de micronutrientes que tem efeitos adversos nas

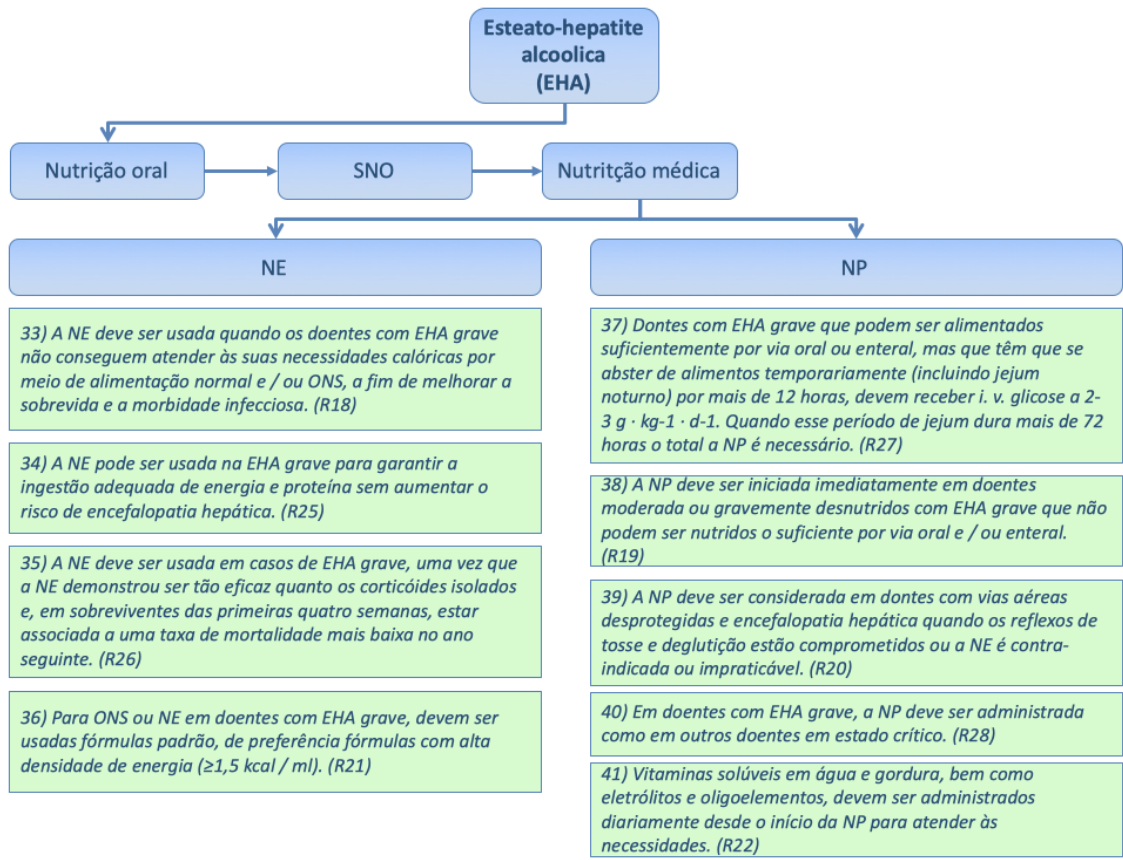
respostas fisiológicas ao stress e à infeção. Portanto, vitaminas e oligoelementos devem ser fornecidos pelo menos as quantidades diárias recomendadas. Neste grupo de doentes de alto risco, parece prudente administrar uma primeira dose de tiamina antes de começar a NP, a fim de prevenir a encefalopatia de Wernicke ou síndrome de realimentação. A substituição deve ser considerada em todos os doentes em NP, embora a deficiência possa não ter sido documentada. Como a NP, provavelmente, será de curto prazo, pelo que o risco de eventos adversos devido à reposição de vitaminas e micronutrientes em longo prazo é baixo, mesmo sem quantificar as concentrações séricas. Vitaminas específicas, incluindo vitamina A, D e K, devem ser administradas junto com tiamina, folato e piridoxina para corrigir a deficiência.

Figura 6



720 Figura 6- Nutrição clínica na esteatohepatite alcoólica parte 1

Figura 7



721

722 Figura 7 - Nutrição clínica na esteatohepatite alcoólica parte 2

723 **2.3. Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) (Figura 8 e 9)**

724 2.3.1. Tratamento da obesidade

725 **42) A desnutrição pode causar DHENA ou EHNA, que é uma condição precursora da**
726 **cirrose hepática. (Afirmação 15, elevado consenso 100%)**

727 **Comentário**

728 A evidência disponível é revisada nos seguintes pontos 43-61 do capítulo 2.3 sobre NASH.

729 **43) Em doentes com EHNA e excesso de peso/obesidade, a intervenção intensiva no**
730 **estilo de vida, que leva à perda de peso em conjunto com o aumento da atividade física,**
731 **deve ser usada como tratamento de primeira linha. (Recomendação 30, grau A,**
732 **elevado consenso 100%)**

733 **Comentário**

734 A mudança no estilo de vida que resulta na perda moderada de peso (<5%) mostrou
735 melhorar o excesso de gordura hepática apenas aquando de dieta hipocalórica e exercício,
736 mas não quando a dieta hipocalórica isolada foi implementada (96, 97). A mudança no
737 estilo de vida, como a perda de peso de 5 a 10%, mostrou melhorar a histologia quando a
738 dieta hipocalórica e exercício físico foram implementados (98-102). As análises de
739 subgrupo indicam que a extensão da perda de peso parece estar correlacionada com a
740 extensão da melhora histológica. A profunda melhoria da esteatose, inflamação e
741 balonismo foi observada quando a perda de peso de >7-9% foi alcançada (98, 100, 101),
742 enquanto que apenas uma perda de peso >10% foi associada à melhoria na fibrose (102).
743 Em um ensaio sistemático, mudar o equilíbrio energético para o mesmo grau por apenas
744 meio da redução da ingestão ou de uma menor restrição calórica combinada com aumento
745 do gasto energético (exercício) produziu a mesma perda de peso (-10%) e a mesma

746 melhoria na gordura hepática, ALT e sensibilidade à insulina (103). As mudanças de
747 comportamento são baixas em doentes com excesso de peso/obesidade com DHENA, com
748 apenas 10% a trabalhar ativamente ou a preparar-se para alterar os comportamentos de
749 estilo de vida.

750 2.3.1.1. Exercício

751 ***44) Doentes com DHENA / EHNA devem ser aconselhados a fazer exercício para***
752 ***reduzir o conteúdo de gordura hepática, mas não há dados sobre a eficácia do***
753 ***exercício na melhoria da necro-inflamação. (Recomendação 35, grau A, elevado***
754 ***consenso 100%)***

755 **Comentário**

756 Medições não invasivas demonstraram de forma concludente uma redução dos
757 triglicéridos intra-hepáticos e viscerais em indivíduos que apenas exercitam sem perder
758 peso (104-106). Três meses de treino de resistência melhoraram o índice ecográfico
759 hepatorenal como uma leitura da esteatose hepática, mas não afetaram as enzimas
760 hepáticas, triglicéridos séricos ou HOMA-IR (107). A recomendação da prática de
761 exercício físico parece valiosa e eficaz em doentes motivados, oferecendo uma verdadeira
762 opção para o tratamento de doentes magros com DHENA, nos quais uma grande perda de
763 peso não pode ser recomendada. Até ao momento, não há dados sobre o efeito do
764 exercício físico isolado nas características histológicas de DHENA, balonismo, inflamação
765 e, principalmente, fibrose.

766

767 ***45) Em doentes com DHENA / EHNA com peso normal, o aumento da atividade física***
768 ***é recomendada para melhorar a resistência à insulina e esteatose. (Recomendação***
769 ***31, grau GPP, elevado consenso 100%)***

770 **Comentário**

771 Para a pequena proporção de doentes com DHENA/EHNA de peso normal, nenhuma
772 recomendação pode ser feita com base em estudos de intervenção. Uma vez que o
773 exercício por si só demonstrou melhorar o conteúdo de gordura hepática e a resistência
774 à insulina em doentes DHENA/EHNA com excesso de peso/obesidade (104-107), parece
775 plausível recomendar exercício em indivíduos com peso normal para melhoria da
776 esteatose e da resistência à insulina. Da mesma forma, deve-se considerar a redução do
777 consumo de refrigerantes adoçados com frutose.

778 2.3.1.2. Dieta

779 ***46) Doentes com DHENA/EHNA e excesso de peso/obesidade devem seguir uma dieta***
780 ***para perda ponderal para reduzir o risco de co-morbilidades e melhorar as enzimas***
781 ***hepáticas e histologia (necro-inflamação). (Recomendação 32, grau A, elevado***
782 ***consenso 100%)***

783 **Comentário**

784 Num estudo randomizado multicêntrico, dietas com déficit calórico foram eficazes e
785 seguras na redução do peso corporal e na melhoria da DHENA em doze semanas (108).
786 Da mesma forma, uma dieta com déficit calórico foi eficaz para alcançar uma perda de
787 peso de pelo menos 5% e melhoria da DHENA (103, 109, 110). Dados de dois estudos
788 sugerem que a restrição de hidratos de carbono na dieta foi mais eficaz do que a restrição
789 calórica geral na perda de peso a curto prazo (duas semanas) e na redução dos
790 triglicéridos hepáticos (111, 112), enquanto Kirk e col. relataram a mesma diminuição
791 nos lípidos intra-hepáticos após 11 semanas com dieta baixa ou rica em hidratos de
792 carbono (113). Além disso, outro estudo mostrou os mesmos efeitos benéficos,
793 independentemente de a dieta ter baixo teor de gordura ou baixo teor de hidratos de

794 carbono (114). Dois estudos relatam efeitos benéficos de uma dieta pobre em gordura
795 saturada (115, 116). Um estudo prospectivo em diabéticos obesos comparando dietas
796 isocalóricas com alto teor de proteína animal ou vegetal, foi observada uma diminuição
797 na gordura intra-hepática e na resistência à insulina após 6 semanas (117). Ver também
798 o ponto 48.

799

800 ***47) Em doentes com DHENA/EHNA e excesso de peso/obesidade, uma perda de peso***
801 ***de 7-10% é recomendada para melhorar a esteatose e bioquímica hepática; uma***
802 ***perda de peso de >10% deve ser o objetivo para melhorar a fibrose. (Recomendação***
803 ***29, grau A, elevado consenso 96%)***

804 **Comentário**

805 A perda de peso geralmente reduz a esteatose hepática, independentemente de como é
806 alcançada (118-120). Os resultados da avaliação de biópsias de doentes com DHENA que
807 perderam peso, indicam que apenas uma perda de peso substancial (>9-10%) é
808 acompanhada de uma melhoria da fibrose e, até mesmo, resolução completa de DHENA
809 (98, 102, 121-127). A perda de peso está associada à melhoria da esteatose, inflamação e
810 enzimas hepáticas, mas não da fibrose (101, 102, 114, 128, 129). O potencial da cirurgia
811 bariátrica para melhorar a fibrose de DHENA é sublinhado por duas meta-análises (130,
812 131) Ver também os pontos 50 e 51.

813 ***48) Para a perda de peso deve ser instituída dieta hipocalórica dde acordo com as***
814 ***guidelines atuais de obesidade, independentemente da composição da dieta em***
815 ***macronutrientes. (Recomendação 33, grau A, elevado consenso 93%)***

816 **Comentário**

817 O aconselhamento nutricional de doentes com DHENA e excesso de peso/obesidade deve
818 ser feito de acordo com as *guidelines* atuais para a alimentação na obesidade. Não há
819 evidência que apoie uma composição particular da dieta hipocalórica para doentes com
820 EHNA/DHENA. O consumo de café, parece mais propenso a beneficiar a saúde do que a
821 prejudicar, verificando-se uma maior redução de risco para vários *outcomes* clínicos com
822 o consumo de três a quatro chávenas diárias. Doentes com doença hepática crónica
823 parecem ser os que mais beneficiam. Foi colocada como hipótese, que o aumento da
824 prevalência da obesidade nas últimas quatro décadas estava relacionado com o aumento
825 do consumo de frutose dietética e xarope de milho rico em frutose como adoçantes em
826 refrigerantes e outros alimentos (132). Aumento do consumo de frutose, bem como a
827 frutocinase hepática e o mRNA sintase de ácidos gordos foram observados em doentes
828 com DHENA quando comparados com controlos (133). O elevado consumo de frutose
829 pode aumentar o risco de EHNA e de fibrose avançada, embora a associação possa ser
830 confundida pela ingestão excessiva de calorias ou por estilo de vida pouco saudável e
831 sedentarismo, que são comuns na DHENA (118, 134). No entanto a evidência disponível
832 não é suficientemente robusta para permitir concluir que a frutose contribui para o
833 desenvolvimento de DHENA, quando consumida como numa dieta normocalórica (135,
834 136). Ver também o ponto 46.

835

836 ***49) Uma dieta mediterrânea (DMed) deve ser aconselhada para melhorar a esteatose***
837 ***e a sensibilidade à insulina. (Recomendação 34, grau B, elevado consenso 100%)***

838 **Comentário**

839 Numerosos estudos de intervenção (137-139) e observacionais (140, 141) estão
840 disponíveis, sugerindo que a DMed tem efeitos benéficos sobre o peso corporal,

sensibilidade à insulina e esteatose e fibrose hepáticas, mas sem clara evidência em relação à prevenção do aparecimento de DHENA. No entanto há um corpo sólido de evidências clínicas que sustentam o efeito benéfico da DMed em termos de redução do risco de doenças cardiovasculares e do desenvolvimento de diabetes, condições que compartilham fatores etiológicos comuns com a DHENA, como resistência à insulina e a obesidade (142). Maior adesão à DMed não está associada a menor probabilidade de ter DHENA, mas está associada a menor grau de resistência à insulina e doença hepática menos grave entre doentes com DHENA (140). Mesmo sem perda de peso, o DMed reduz a esteatose hepática e melhora a sensibilidade à insulina numa população de doentes insulino-resistente com DHENA, por comparação com aconselhamento dietético corrente (143).

2.3.1.3. Cirurgia bariátrica

50) Em doentes obesos com DHENA/EHNA, deve ser considerada a eficácia da cirurgia bariátrica em relação à redução de peso e melhoria da esteatose hepática e necro-inflamação, incluindo fibrose e resistência à insulina. (Afirmação 13, elevado consenso 100%)

Comentário

O efeito da cirurgia bariátrica na histologia hepática avaliada por biópsias emparelhadas foi relatado em vários estudos (121-123, 125, 126, 144). Claramente que a profunda perda de peso alcançada com esta abordagem tem o potencial de resolver EHNA em 80-100% e melhorar substancialmente a fibrose, sendo esta última o desfecho mais relevante em relação à vida do doente (145). Adicionalmente, a sensibilidade à insulina melhora, e uma proporção considerável de doentes diabéticos deixa de precisar de tratamento antidiabético.

51) Em doentes obesos com DHENA/EHNA sem cirrose, após falência de dietas para perda de peso e intervenções intensivas em estilos de vida, deve ser proposta cirurgia bariátrica. (Recomendação 45, grau B, elevado consenso 100%)

Comentário

A intervenção no estilo de vida, embora eficaz em alguns doentes, muitas vezes não é suficiente para atingir a perda de peso a longo prazo e resolução da EHNA. Atualmente, nenhum fármaco se mostrou eficaz, mas muitos compostos estão sob investigação. A cirurgia bariátrica é uma opção potencial de tratamento na DHENA, principalmente na sua forma progressiva EHNA. Não há estudos randomizados controlados sistemáticos que avaliem qualquer procedimento cirúrgico bariátrico para tratar especificamente a DHENA ou EHNA. Uma revisão sistemática e meta-análise de 15 estudos que avaliaram 766 biópsias hepáticas emparelhadas, mostrou que a proporção combinada de doentes com melhoria ou resolução na esteatose foi de 92%, na esteato-hepatite foi de 81%, na fibrose foi de 66% e para resolução completa de EHNA foi de 70% (130). A mortalidade peri-operatória da cirurgia bariátrica é menor em doentes sem cirrose *versus* doentes com cirrose compensada ou descompensada (0,3% vs 0,9% e 16,3%) (146). As guidelines europeias conjuntas de EASL, EASD e EASO afirmam que em doentes que não respondem a mudanças no estilo de vida e terapêutica farmacológica, a cirurgia bariátrica é uma opção para redução de peso e complicações metabólicas, com resultados estáveis a longo prazo (118).

2.3.2. Co-morbididades

887 **52) Ao avaliar o prognóstico de doentes nos quais a DHENA/EHNA é um componente**
888 **integral da síndrome metabólica, o efeito da co-morbidade não hepática deve ser**
889 **considerado. (Afirmação 9, elevado consenso 100%)**

890 **Comentário**

891 Na DHENA, a mortalidade global e cardiovascular aumenta em comparação com a
892 população em geral. A DHENA está associada a um aumento da taxa de mortalidade
893 padronizada em comparação com a população em geral. Além disso, as doenças hepáticas
894 são de momento uma causa de morte, após as doenças cardiovasculares e oncológicas. A
895 obesidade grave antes do TxH está associada a maior prevalência de co-morbilidades
896 (diabetes, hipertensão), cirrose criptogénica e aumento da mortalidade por complicações
897 infecciosas, doenças cardiovasculares e cancro (147, 148). Risco de diabetes e diabetes
898 tipo II está associado a DHENA mais grave, progressão para EHNA, fibrose avançada e
899 desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (149, 150) independente das
900 transaminases séricas. Os doentes com DHENA também apresentam risco aumentado (até
901 5 vezes) de desenvolver diabetes tipo II após ajuste para vários estilos de vida e fatores
902 de confusão metabólicos (151). Portanto, as guidelines europeias recomendam que os
903 indivíduos com DHENA devem ser rastreados para diabetes e que doentes com diabetes
904 tipo II devem ser avaliados quanto à presença de DHGNA, independentemente das
905 transaminases séricas (118).

906

907 **53) Doentes com DHENA/ EHNA devem ser encorajados a cessar o consumo alcoólico**
908 **para reduzir o risco de co-morbilidades e melhorar a bioquímica e histologia**
909 **hepáticas (Recomendação 36, grau A, elevado consenso 100%)**

910 **Comentário**

911 Relativamente às questões sobre se há um padrão contínuo de dose-resposta ,ou um valor
912 limiar , ou um efeito de género ou outcomes (morbilidade vs mortalidade) associados ao
913 consumo de álcool, Rehm e col. analisaram 17 estudos numa revisão sistemática e meta-
914 análise (152). Concluíram que existe um limiar para morbilidade por cirrose, mas não
915 para a mortalidade, independentemente do sexo. Assim que existem sinais de doença
916 hepática de qualquer etiologia, recomendam a abstinência devido a maiores riscos
917 relativos associado à mortalidade para qualquer consumo (152). Adicionalmente, os
918 riscos de DHENA/EHNA podem ser agravados pela interação com medicamentos
919 tomados em associação com entidades da síndrome metabólica. Contrariamente à
920 população em geral, o consumo de álcool pode não reduzir o risco de doença
921 cardiovascular em doentes com DHENA (153).

922

923 ***54) Doentes com doença celíaca e DHENA/EHNA devem fazer uma dieta sem glúten***
924 ***melhorando enzimas e histologia hepáticas, prevenindo a progressão para cirrose,***
925 ***além de melhorar a patologia intestinal. (Recomendação 37, grau B, elevado***
926 ***consenso 96%)***

927 **Comentário**

928 Doentes com doença celíaca apresentam risco aumentado de doença hepática antes ou
929 após o diagnóstico de doença celíaca. De acordo com análise sistemática (154), o risco
930 para DHENA/EHNA é de 2,8 (IC95% 2,0-3,8) em doentes com doença celíaca e ainda
931 maior no subgrupo de crianças (HR 4,6; IC 95% 2,3-0,1). Existem vários relatos de
932 melhoria ou mesmo normalização das transaminases com taxas de resposta de 75% -
933 100% com a dieta sem glúten (155-159). Uma série de casos na Finlândia relatou quatro
934 doentes com doença hepática grave encaminhados para o centro de transplante nos quais

935 a doença celíaca foi diagnosticada durante a avaliação. Todos os doentes responderam à
936 dieta isenta de glúten e em dois doentes com dieta adequada, a doença hepática foi
937 totalmente resolvida (160). Cinco dos doentes norte-americanos com cirrose hepática e
938 doença celíaca, a ALT, AST e a bilirrubina melhoraram nos quatro doentes que aderiram
939 à dieta; a pontuação MELD piorou num doente com cirrose de EHNA, mas melhorou nos
940 outros três (161). Há associação entre doença celíaca e doença hepática autoimune
941 (hepatite autoimune, colangite biliar primária), sendo que a restrição de glúten parece ser
942 importante na redução do risco de complicações (mal-absorção, osteoporose,
943 malignidade) nesse grupo de doentes.

944 2.3.3. Suplementos

945 ***55) A vitamina E (800 UI de α -tocoferol por dia) deve ser prescrita para adultos não***
946 ***diabéticos com EHNA confirmada histologicamente com o objetivo de melhorar as***
947 ***enzimas e histologia hepáticas. (Recomendação 38, grau B, elevado consenso 100%)***

948 **Comentário**

949 A eficácia da vitamina E como antioxidante para melhorar as alterações bioquímicas e/ou
950 histológicas de EHNA foi investigada numa série de ensaios (100, 162, 163). Há grande
951 heterogeneidade na força estatística desses estudos, nos critérios de inclusão, dose de
952 vitamina E, formulações usadas, uso adicional de outros antioxidantes ou outras drogas,
953 e dados histológicos para avaliar os resultados. Apesar dessas limitações, as seguintes
954 conclusões podem ser tiradas em relação a adultos com EHNA: 1. O uso de vitamina E está
955 associado a melhoria das enzimas hepáticas (diminuição de ALT, AST), 2. Ensaios que
956 avaliam as características de EHNA em biópsias hepáticas emparelhadas mostram
957 melhoria na esteatose, inflamação e hepatomegalia e resolução da esteatose hepática em
958 doentes tratados com vitamina E quando comparados com controlos, e 3. A vitamina E

tem efeito limitado ou nenhum efeito sobre a fibrose hepática. No maior ECR (ensaio PIVENS), o outcome primário predefinido foi alcançado num número significativamente maior de participantes que receberam vitamina E oral (800 IU·d⁻¹ durante dois anos) em comparação com placebo (42% vs. 19%, p <0,001, número necessário para tratar = 4,4) (163). Uma nova análise do estudo PIVENS mostrou que as respostas de ALT foram mais frequentes nos doentes que receberam vitamina E e foram associadas ao NAFLD Activity Score (NAS), mas não aos scores de fibrose (164). Curiosamente, a vitamina E teve um efeito adicional na melhoria dos scores de ALT, NAS e fibrose obtidos pela perda de peso >2 kg (164).

56) Até que mais dados sobre eficácia estejam disponíveis, antioxidantes (vitamina C, resveratrol, antocianina, baga de loureiro) não podem ser recomendados para tratar DHEN/ENH. (Recomendação 39, grau 0, elevado consenso 100%)

Comentário

Resveratrol oral (3000 mg) durante oito semanas não teve efeito sobre a resistência à insulina, esteatose, distribuição de gordura abdominal e lípidos plasmáticos ou atividade antioxidante. Os níveis de ALT e AST, no entanto, aumentaram significativamente no grupo do resveratrol (165). Noutro ensaio, 2 x 150mg de resveratrol durante três meses foi verificado que melhora AST, ALT, LDL e colesterol total, HOMA-IR e mediadores de inflamação (166). Uma cápsula de 500 mg de resveratrol em conjunto com estilo de vida foi mais eficaz do que a intervenção no estilo de vida isolada em doentes com excesso de peso em relação a melhoria da ALT, citocinas inflamatórias e esteatose hepática (167, 168). O sumo de baga de loureiro com elevado conteúdo de polifenóis não teve efeito sobre as medidas antropométricas e sobre o HOMA-IR em doentes chineses de peso

normal com DHENA na ultrassonografia (169). Num estudo piloto randomizado controlado, a antocianina flavonóide (320 mg p. o. durante doze semanas) diminuiu a ALT e a glicémia pós teste de sobrecarga às 2 horas (170). Verificou-se que a suplementação oral com coenzima Q10 reduz a circunferência da cintura, os níveis séricos de AST e a capacidade antioxidante total do sangue (171). Em doentes com DHENA, ingestão de vitamina C abaixo da dose diária recomendada foi relatada em estudos epidemiológicos, sugerindo associação entre hábitos alimentares, doença e deficiência de vitamina C. Os ECRs atualmente disponíveis não encontraram efeito da vitamina C vs placebo. Portanto, o papel da vitamina C na DHENA deve ser investigado em futuros ECRs adequadamente controlados. Níveis deficitários de colina têm sido implicados na patogênese da doença hepática associada à NP, da qual algumas características morfológicas se assemelham a DHENA/EHNA (172). Uma análise secundária de questionários alimentares em 664 participantes em três ensaios da EHNA Clinical Research Network mostrou que, em mulheres em idade pós-menopausa, a diminuição da ingestão de colina estava associada ao aumento da fibrose (173). Nessa linha, os dados sugerem que a maior ingestão de colina na dieta pode estar associada a menor risco de DHENA. Por outro lado, uma relação próxima entre os níveis plasmáticos de colina livre e o grau de esteatose e fibrose hepáticas foi observada na EHNA (174). Não há dados de estudos de intervenção com colina. Em comparação com o placebo, a suplementação oral de L-carnitina (1 g bid por 24 semanas) foi eficaz na redução do TNF- α e PCR, bem como na melhoria da função hepática, glicémia, perfil lipídico, HOMA-IR e manifestações histológicas de EHNA (175). Em doentes diabéticos com DHENA, o orotato de carnitina oral (3 x 824 mg por doze semanas) foi associado a melhoria significativa da ALT, esteatose hepática e HbA1c em ensaio duplamente-cego controlado por placebo (176). Estes são resultados preliminares e portanto, a L-carnitina ainda não pode ser recomendada.

57) Até que mais dados sobre eficácia estejam disponíveis, os ácidos gordos ómega-3 não podem ser recomendados para tratar DHENA/EHNA. (Recomendação 40, grau 0, elevado consenso 100%)

Comentário

Em doentes apenas com DHENA, houve uma tendência de melhoria da esteatose hepática nos doentes tratados com 4 g de ácidos gordos ómega-3 (177). No entanto, um estudo multicêntrico comparando duas tomas de ácido etil-eicosapentanóico (1.800 mg·d⁻¹ ou 2.700 mg·d⁻¹) vs placebo, não encontrou efeito nas enzimas hepáticas, resistência à insulina, adiponectina, queratina 18, proteína C reativa, ácido hialurónico e histologia ácida e hepática em 243 doentes com EHNA comprovada por biópsia(178). Num ensaio controlado, 3 g de ácidos gordos ómega-3 melhorou o conteúdo da gordura hepática, mas não conseguiu melhorar a EHNA em 2 pontos (179). Noutro ensaio que comparou o efeito de 4 g de ácidos gordos ómega-3 e dapagliflozina isoladamente ou em combinação, apenas a combinação foi mais eficaz do que o placebo na redução dos lípidos intra-hepáticos (180). Os autores de uma revisão sistemática e meta-análise concluíram que, em doentes com DHENA, os ácidos gordos ómega-3 reduzem a gordura hepática, mas a dose ideal não foi determinada e são necessários melhores ensaios controlados (181). Uma revisão sistemática recente mostrou que os ácidos gordos polissaturados (PUFAs) n-3 de origem marinha são provavelmente uma intervenção importante para o tratamento da DHENA, mas mais estudos são necessários (182). Noutra meta-análise verificou-se que os ácidos gordos polissaturados PUFAs n-3 são úteis na gestão dietética de doentes com DHENA, mas são ineficazes em relação a achados histológicos em doentes EHNA (183).

58) Suplementos nutricionais que contenham probióticos ou simbióticos selecionados, podem ser usados para melhorar as enzimas hepáticas em doentes com DHENA/EHNA. (Recomendação 41, grau 0, consenso 89%)

Comentário

Uma revisão sistemática identificou nove ensaios clínicos randomizados que avaliaram probióticos, prebióticos ou simbióticos no tratamento de DHENA em adultos, dos quais seis foram excluídos devido a défices metodológicos (184). Um ensaio clínico duplamente cego randomizado e controlado em 30 doentes com DHENA comprovada por biópsia, mostrou uma diminuição significativa, mas muito modesta, da ALT, AST e gama GT após três meses de tratamento com o probiótico, mas não com placebo (185). Uma comparação entre probióticos e o tratamento padrão mostrou uma diminuição dos triglicéridos intra-hepáticos (espectroscopia de RM) e da AST sérica nos dez doentes do grupo dos probióticos (186). Doentes com EHNA comprovada por biópsia foram incluídos em ensaio randomizado e intervenção com *Bifidobacterium longum* com fruto-oligossacáridos e modificação do estilo de vida durante 24 semanas, vs modificação do estilo de vida sozinha; o estudo verificou níveis reduzidos de AST, marcadores de inflamação, HOMA-IR, endotoxina sérica e da histologia de EHNA em ambos os grupos, mas mais significativo no grupo simbiótico (187). Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, 52 doentes com DHENA foram randomizados para tomar duas vezes ao dia um simbiótico ou uma cápsula de placebo durante 28 semanas, para além da modificação do estilo de vida. No grupo simbiótico, os níveis sanguíneos de ALT, AST, gama GT, PCR e citocinas inflamatórias diminuíram em maior grau do que no grupo placebo (188). Foi relatado que o consumo diário de 300 g (8 semanas) de um “iogurte” contendo probióticos melhora as enzimas hepáticas em doentes com DHENA em comparação com o iogurte convencional (189).

1056 2.3.4. Nutrição médica (NE, NP)

1057 **59) A NE ou NP devem ser administradas em doentes com DHENA/EHNA no curso de**
1058 **doenças intercorrentes graves, quando a nutrição oral por si só é inadequada ou**
1059 **impossível ou contra-indicada. (Recomendação 42, grau GPP, elevado consenso 96%)**

1060 **Comentário**

1061 Não há dados de estudos formais de terapêutica nutricional que abordem tais questões.
1062 Uma análise usando a base de banco de dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição
1063 da Coreia revelou que 12% dos indivíduos com DHENA eram sarcopénicos e,
1064 curiosamente, o seu IMC era significativamente maior do que o de indivíduos não
1065 sarcopénicos (190). Além disso, a sarcopénia foi consistentemente associada a fibrose
1066 hepática significativa. Com base nos muitos relatórios sobre o papel prognóstico do
1067 consumo insuficiente de alimentos em doentes hospitalizados em geral e em doentes com
1068 EHA ou cirrose hepática, os especialistas recomendam suporte nutricional também em
1069 doentes com DHENA/EHNA que não conseguem uma ingestão alimentar adequada no
1070 curso de doenças graves intercorrentes. Além disso, neste grupo de doentes, a avaliação
1071 do risco de desnutrição e a avaliação nutricional adequadas são altamente encorajados.

1072 **60) Em doentes DHENA/EHNA com IMC <30 kg/m², a NE e/ou NP devem ser feitas**
1073 **conforme recomendado para doentes com EHA (Recomendação 43, grau GPP, elevado**
1074 **consenso 100%)**

1075 **Comentário**

1076 Ver comentário ao ponto 59 e comentários aos pontos 33, 34, 38 e 40 sobre NE/NP em
1077 doentes com EHA.

1078

61) Doentes obesos com DHENA/EHNA e doenças intercorrentes, devem receber NE e/ou NP com o objectivo de administrar 25 kcal·kg⁻¹ peso ideal·d⁻¹ e aumento da ingestão proteica para 2.0-2.5 g·kg⁻¹ peso ideal·d⁻¹. (Recomendação 44, grau GPP, concordância da maioria, 71%)

Comentário

Um número crescente (30-35%) de doentes adultos em UCI são obesos e pelo menos 5% são obesos mórbidos. O suporte nutricional nestes doentes é desafiante e um dos aspetos mais difíceis na nutrição clínica. A obesidade tem impacto na incidência e gravidade das co-morbilidades e na evolução clínica do doente. De acordo com as guidelines da ASPEN, tais doentes devem ser tratados de acordo com os princípios básicos da nutrição em cuidados intensivos, visando elevada ingestão de proteína (2.0-2.5 g·kg⁻¹ peso ideal·d⁻¹) para preservação da massa corporal magra, mas em dieta hipocalórica (25 kcal·kg⁻¹ peso ideal·d⁻¹) para redução da massa gorda e resistência à insulina (191). Entre o grupo de consenso, o acordo sobre esta recomendação foi limitado devido à fraca evidência disponível. Diante do número crescente de doentes obesos com DHENA/EHNAa referência à guideline de cuidados intensivos da ASPEN foi considerada adequada.

Figura 8

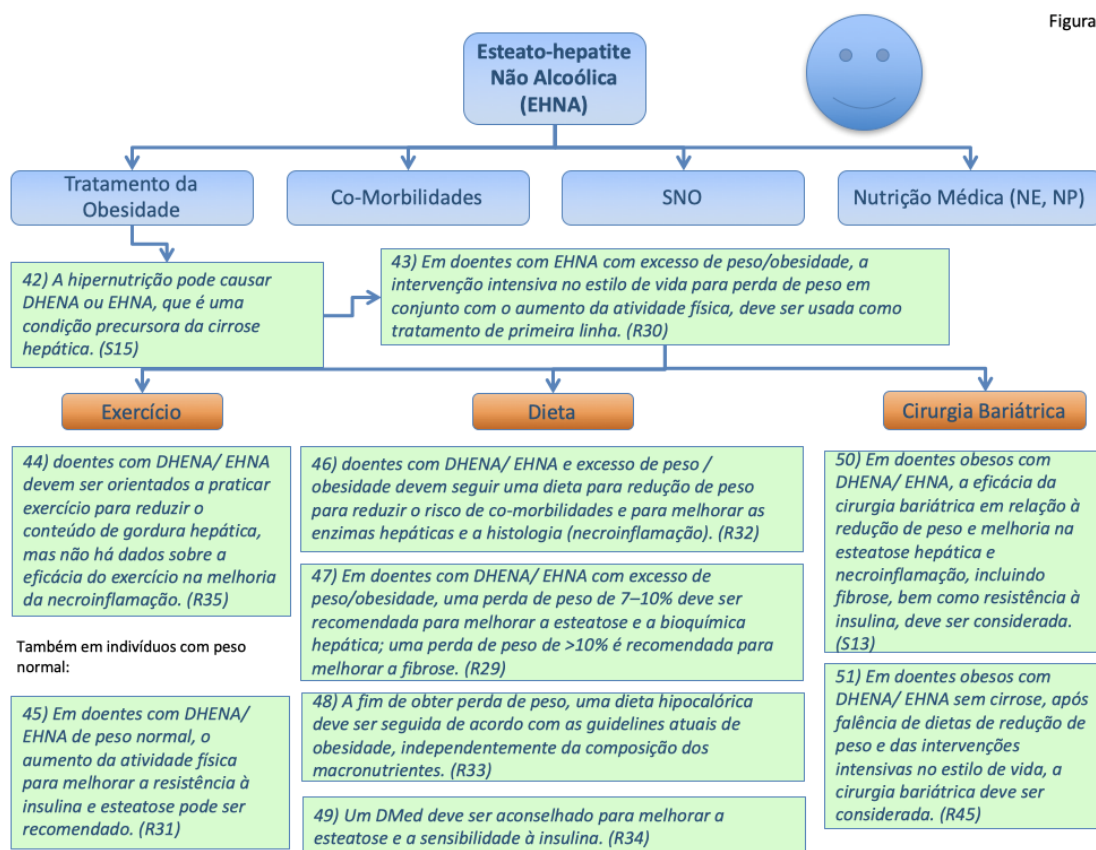
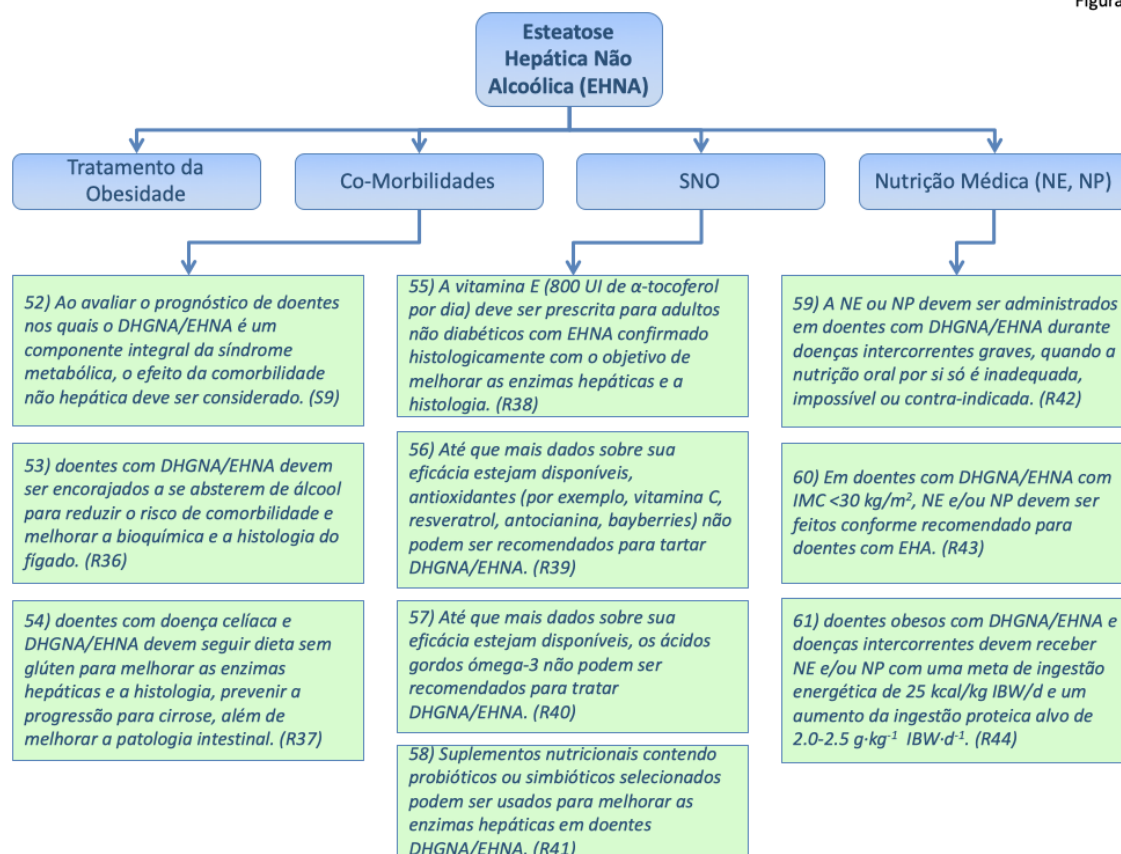


Figura 8 - Nutrição clínica em esteatohepatite não alcoólica parte 1

Figura 9



1098

1099 Figura 9 - Nutrição clínica em esteatohepatite não alcoólica parte 2

1100 **2.4. Cirrose Hepática (Figura 10,11 e 12)**

1101 2.4.1. Risco de Malnutrição

1102 **62) Em doentes com cirrose hepática, deve antecipar-se a elevada prevalência de**
1103 **desnutrição, depleção de proteínas e deficiência de oligoelementos. (Afirmção 1,**
1104 **elevado consenso, 100%)**

1105 **Comentário**

1106 Na cirrose hepática, a prevalência e gravidade da desnutrição protéico-energética de tipo
1107 misto estão relacionadas ao estadio clínico da doença hepática crónica, tendo um aumento
1108 de 20% em doentes com doença controlada para mais de 60% em doentes com cirrose
1109 avançada. A etiologia da doença hepática não parece influenciar a prevalência e o grau de
1110 desnutrição e depleção de proteínas; a prevalência mais elevada e o grau mais profundo
1111 de desnutrição em alcoólicos provavelmente resultam de fatores adicionais, incluindo
1112 estilo de vida pouco saudável e privação socioeconómica. A composição corporal dos
1113 cirróticos é profundamente alterada e caracterizada pela depleção de proteínas e
1114 retenção de água corporal total, que pode manifestar-se mesmo em doentes com doença
1115 em estadio inicial de Child-Pugh classe A (192-194). Isso é paralelo à retenção de sódio e
1116 portanto, raramente está associado à hipernatremia. A depleção de potássio, magnésio,
1117 fósforo e outros minerais intracelulares, ocorre frequentemente. A deficiência de
1118 vitaminas hidrossolúveis, principalmente vitaminas do complexo B, é comum na cirrose,
1119 especialmente de origem alcoólica. A deficiência de vitaminas lipossolúveis foi observada
1120 na esteatorreia relacionada com colestase, deficiência de sais biliares e em alcoólicos. Na
1121 cirrose, a desnutrição está associada a maior prevalência de ascite e síndrome
1122 hepatorenal, maior tempo de internamento, custos hospitalares (195) e mortalidade
1123 (194). Em vários estudos descritivos, maior morbidade (23, 196, 197) e mortalidade (24,

31, 197-199) foram relatadas em doentes com desnutrição pré-operatória e/ou sarcopénia submetidos a transplante para doença hepática crónica em estadio terminal.

63) Na cirrose hepática, deve antecipar-se o comprometimento progressivo dependente do estadio do metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e lípidos, caracterizado por depleção de glicogénio hepático, comprometimento do metabolismo da glicose não oxidativo e redução da taxa de síntese de albumina (Afirmação 3, elevado consenso, 100%)

Comentário

Na cirrose, no estado pós-absortivo, a taxa de oxidação da glicose é reduzida e a taxa de produção de glicose hepática é baixa, apesar do aumento da gliconeogénese devido à depleção do glicogénio hepático (200). Assim, após um jejum noturno, as condições metabólicas são semelhantes às da inanição prolongada em indivíduos saudáveis (201). A resistência à insulina afeta o metabolismo do músculo esquelético: a captação de glicose e eliminação não oxidativa de glicose, e a síntese de glicogénio, são reduzidas, enquanto a oxidação da glicose e a produção de lactato são normais após o fornecimento de glicose. Cerca de 15–37% dos doentes desenvolvem diabetes, que está associada a um prognóstico desfavorável (202, 203). A utilização de combustíveis oxidativos é caracterizada por um aumento da taxa de oxidação lipídica no estado de jejum e a ocorrência frequente de resistência à insulina (mesmo em doentes Child-Pugh classe A) (201, 204). Os níveis plasmáticos de ácidos gordos essenciais e polinsaturados diminuem na cirrose e essa redução correlaciona-se com o estado nutricional e a gravidade da doença hepática (205, 206). Na cirrose, foi observado um turnover proteico normal ou aumentado devido ao aumento da degradação de proteínas e ou da redução da sua síntese.

1148 As taxas de albumina, mas não de síntese de fibrinogénio, correlacionam-se com testes
1149 quantitativos de função hepática e estadios clínicos de cirrose. No entanto, cirróticos
1150 estáveis são aparentemente capazes de uma retenção eficiente de nitrogénio e formação
1151 significativa de massa corporal magra a partir do aumento da ingestão de proteína
1152 durante a realimentação oral (34).

1153

1154 ***64) No tratamento de doentes gravemente desnutridos com cirrose, deve esperar-se***
1155 ***pior sobrevida do que em doentes não desnutridos. (Afirmação 8, elevado consenso***
1156 ***100%)***

1157 **Comentário**

1158 Em doentes gravemente desnutridos com cirrose, vários estudos relataram maior
1159 morbilidade e mortalidade (194, 207), bem como maior mortalidade após TxH (31, 196,
1160 199, 207-210). Os dados são controversos em relação a maior prevalência de
1161 encefalopatia hepática em doentes desnutridos com cirrose (203, 211).

1162 **2.4.2. Nutrição oral**

1163 **2.4.2.1 Aconselhamento nutricional**

1164 ***65) Aconselhamento nutricional específico deve ser implementado em doentes com***
1165 ***cirrose, por uma equipa multidisciplinar, de forma melhorar o outcome/sobrevida a***
1166 ***longo prazo. (Recomendação 46, grau GPP, elevado consenso 100%)***

1167 **Comentário**

1168 A terapêutica nutricional deve ser incluída no tratamento de doentes com cirrose. O
1169 aconselhamento nutricional específico tem o potencial de alterar o comportamento dos
1170 doentes e deve incluir a sua educação sobre os benefícios de uma dieta saudável adaptada

1171 à condição clínica e abordando questões específicas. Quando a prescrição nutricional
1172 precisa ser alterada em resposta à gravidade da doença, o aconselhamento nutricional
1173 pode facilitar essa mudança. Um pequeno estudo retrospectivo monocêntrico mostrou um
1174 benefício de sobrevivência quando os doentes com cirrose receberam aconselhamento
1175 nutricional especializado em comparação com nenhum aconselhamento (212). Os autores
1176 também relataram que o aconselhamento envolvendo uma equipa multidisciplinar
1177 incluindo médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas foi associado a melhor
1178 sobrevida do que o aconselhamento por apenas um profissional (212).

1179

1180 ***66) Os cuidados nutricionais multidisciplinares devem incluir a monitorização do***
1181 ***estado nutricional e fornecer orientações para atingir os objectivos nutricionais.***
1182 ***(Recomendação 47, grau GPP, elevado consenso 95%)***

1183 **Comentário**

1184 Ver comentário ao ponto 65.

1185

1186 ***67) Os períodos de jejum devem ser mantidos curtos, através do consumo de três a***
1187 ***cinco refeições por dia e um lanche à noite de forma a melhorar o status de proteína***
1188 ***corporal total. (Recomendação 58, grau B, elevado consenso 100%)***

1189 **Comentário**

1190 Com base nas publicações disponíveis, os doentes devem ter uma ingestão energética de
1191 30-35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ e uma ingestão proteica de 1.2-1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹. Um estudo prospetivo
1192 bem desenhado e que avaliou o nitrogénio corporal total, mostrou que administração
1193 noturna de SNO foi mais eficaz na melhoria do status de proteína corporal total do que

SNO diurno (91). Anteriormente, outro estudo mostrou que um lanche com hidratos de carbono ao final da noite melhora o metabolismo das proteínas na cirrose (92, 213). Na sua revisão sistemática, Tsien e colaboradores (84) mostraram que um lanche noturno melhora o equilíbrio de nitrogénio, independentemente da composição ou tipo de formulação usada. Concluíram que encurtar os períodos sem comida e usar o lanche da noite é um conceito promissor para reverter a resistência anabólica e a sarcopénia da cirrose.

68) Doentes cirróticos em condições de gasto energético aumentado (i.e. com complicações agudas, ascite refratária) ou desnutrição, devem ingerir maior quantidade de energia. (Recomendação 50, grau GPP, elevado consenso, 100%)

Comentário

Em geral, as necessidades de energia em doentes com cirrose compensada não são maiores do que em indivíduos saudáveis (ver pontos 8 e 10). Além disso, doentes com cirrose apresentam diminuição do nível de atividade física (33) e, portanto, diminuição do gasto energético devido à atividade. Doentes com cirrose, durante o curso natural da doença, tendem a diminuir espontaneamente a ingestão alimentar (85, 214). Isso é de especial relevância no subgrupo de doentes com cirrose hipermetabólica (até 35% dos doentes com cirrose) (29, 30) ou naqueles com cirrose avançada com complicações em que o gasto de energia pode estar aumentado. Portanto, a medição do gasto energético é recomendada sempre que possível (ver recomendação 1). A nutrição oral, NE ou NP têm sido utilizadas em estudos de curto e longo prazo em doentes cirróticos descompensados e/ou desnutridos, com algumas vantagens tanto na morbidade quanto na mortalidade.

1216 **69) Em doentes cirróticos com excesso de peso ou obesidade, não é recomendado o**
1217 **aumento da ingestão calórica. (Recomendação 51, grau GPP, elevado consenso**
1218 **100%)**

1219 **Comentário**

1220 A proporção de doentes com cirrose e excesso de peso ou obesidade aumentou mesmo
1221 em coortes na lista de espera para transplante (12, 215, 216). Na doença hepática crónica,
1222 a obesidade foi identificada como um fator de risco independente para um pior resultado
1223 clínico (217, 218). Obesidade foi identificada como promotora de hipertensão portal. Em
1224 doentes com cirrose, a hipertensão portal pode ser melhorada por intervenção no estilo
1225 de vida durante 16 semanas usando dieta hipocalórica e aumento de exercício físico (219).
1226 Portanto, um aumento da ingestão de energia não é recomendado em doentes cirróticos
1227 obesos.

1228 **70) Em doentes obesos com cirrose, deve ser implementada uma intervenção no estilo**
1229 **de vida com o objetivo de obter os efeitos benéficos da redução de peso, que incluem**
1230 **a redução da hipertensão portal. (Recomendação 56, grau B, elevado consenso**
1231 **100%).**

1232 **Comentário**

1233 Num estudo multicêntrico não controlado (219), a resposta a dieta normonitrogénica
1234 hipocalórica e 60 min/ semana de atividade física supervisionada por durante 16
1235 semanas, foi avaliada em 50 doentes com excesso de peso/obesidade (IMC ≥ 26 kg / m²)
1236 com cirrose compensada. Esta intervenção no estilo de vida diminuiu significativamente
1237 o peso corporal (média, $-5,0 \pm 4,0$ kg). Estes doentes também alcançaram uma redução
1238 significativa da hipertensão portal avaliada pelo gradiente de pressão venosa hepática.

1239 Nenhum dado foi relatado para outros resultados. Se confirmados, esses resultados
1240 apoiam fortemente a intervenção no estilo de vida em doentes cirróticos obesos.

1241 2.4.2.2. Necessidades proteicas

1242

1243 **71) Doentes não desnutridos com cirrose compensada devem ingerir $1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ de**
1244 **proteína. (Recomendação 52, grau B, elevado consenso 100%)**

1245 **Comentário**

1246 Doentes desnutridos e cirróticos sarcopênicos têm depleção de proteínas, tanto devido à
1247 decomposição elevada de proteínas corporais totais quanto à diminuição da síntese de
1248 proteínas nos músculos (192, 220). O aumento da ingestão de proteínas é geralmente bem
1249 tolerado e seguro em doentes cirróticos e melhora o anabolismo proteico (34, 221). A
1250 realimentação adequada foi capaz de induzir um aumento significativo da síntese proteica
1251 num pequeno grupo de doentes cirróticos desnutridos cuidadosamente acompanhados
1252 (222). Ver também o ponto 72.

1253

1254 **72) Doentes cirróticos desnutridos e/ou sarcopênicos, devem ingerir $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ de**
1255 **proteína. (Recomendação 53, grau B - elevado consenso 100%)**

1256 **Comentário**

1257 Doentes cirróticos sarcopênicos, incluindo com obesidade sarcopênica, podem precisar
1258 de maior ingestão de proteína em conjunto com exercício físico para realizar a reposição
1259 muscular. Estudos de intervenção com alta ingestão proteína, verificou-se melhoria na
1260 circunferência muscular do braço, força de preensão manual e albumina (10, 223-226).
1261 Em estudo com SNO noturno, verificou-se melhoria do *status* de proteína corporal total,

1262 estendendo observações anteriores do efeito benéfico de hidratos de carbono ou lanche
1263 de proteína ao final da noite em doentes com cirrose (92, 213, 221).

1264 **73) A dieta de doentes cirróticos com desnutrição e depleção muscular deve fornecer**
1265 **30-35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ e 1.5 g proteína·kg⁻¹·d⁻¹. (Recomendação 57, grau B, elevado**
1266 **consenso 100%)**

1267 **Comentário**

1268 Ver comentário ao ponto 67.

1269 **74) Em doentes cirróticos com encefalopatia hepática, a ingestão de proteína não**
1270 **deve ser restringida, pois aumenta o catabolismo proteico. (Recomendação 54, grau**
1271 **B, elevado consenso 100%)**

1272 **Comentário**

1273 Um subgrupo muito seletivo de doentes com cirrose, denominado intolerante a proteínas,
1274 desenvolve encefalopatia com a ingestão normal de proteínas, mas isso parece ser um
1275 fenómeno histórico, visto que esses doentes raramente são encontrados na actualidade.
1276 Com base numa série de estudos, foi sugerido que a restrição de proteínas pode não ser
1277 obrigatória para a prevenção da encefalopatia hepática (85, 87, 222). Conforme
1278 demonstrado em um ECR de Cordoba et al (227), a restrição proteica não tem vantagem
1279 no curso clínico da encefalopatia hepática aguda e pode aumentar o catabolismo proteico.
1280 Após este estudo, o dogma de prescrever restrição de proteína para doentes com cirrose
1281 e encefalopatia hepática foi definitivamente abandonado, e todos os esforços foram
1282 focados em alcançar uma ingestão adequada de proteína nesses doentes.

1283 2.4.2.3. Necessidades de BCAA

1284

1285 **75) Em doentes cirróticos que são “intolerantes” a proteínas, proteínas vegetais ou**
1286 **BCAA ($0.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) devem ser usados por via oral para facilitar a ingestão**
1287 **adequada de proteínas. (Recomendação 59, grau B, consenso 89%)**

1288 **Comentário**

1289 Com exceção dos ensaios com SNO enriquecido com BCAA, uma meta-análise encontrou
1290 uma mortalidade reduzida em análise de subgrupo (228). Doentes com cirrose com
1291 alimentação normal (de acordo com recomendações da ESPEN) foram capazes de
1292 melhorar sua composição corporal, após tratamento bem sucedido com shunt de stent
1293 intra-hepático transjugular (TIPS) na hipertensão portal. (32, 229).

1294 Embora muito raro, no caso de um doente com cirrose “intolerante a proteína”
1295 desenvolver encefalopatia por ingerir quantidades normais de proteína mista, uma dieta
1296 de proteína vegetal pode ser benéfica. As revisões abordaram essa questão, (230), mas
1297 não há dados de ensaios clínicos randomizados que comparem regimes isocalóricos e
1298 isonitrogénicos. Um estudo (231) não foi controlado e noutro estudo mais recente, a dieta
1299 de proteína vegetal não foi comparada a nenhuma terapêutica (232).

1300

1301 **76) Suplementos orais de BCAA de longo prazo ($0.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) devem ser prescritos**
1302 **em doentes com cirrose avançada para melhorar a sobrevida livre de eventos ou**
1303 **melhorar a qualidade de vida (Recomendação 60, grau B, consenso 89%)**

1304 **Comentário**

1305 Não há estudos disponíveis a comparar uma fórmula entérica padrão com uma fórmula
1306 entérica enriquecida em BCAA em doentes com cirrose. Fórmulas enriquecidas com BCAA
1307 têm no entanto sido usadas em ensaios que demonstram melhoria da sobrevida e do

estado mental num grupo altamente seleccionado de doentes gravemente desnutridos com encefalopatia, com EHAe cirrose intolerantes a proteínas (23, 68, 69, 233, 234). Nos dois maiores estudos (174 e 646 doentes), a suplementação oral de BCAA (12 e 24 meses) foi útil para prevenir a insuficiência hepática progressiva e melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde (236, 237). Em doentes com cirrose após um episódio de EH, a suplementação de BCAA durante doze meses melhorou a encefalopatia e a massa muscular, mas a recorrência da encefalopatia hepática não diminuiu em relação ao grupo controlo (238). Em estudos que relataram efeitos benéficos no estado mental e/ou metabolismo das proteínas, os BCAA foram administrados em doses de 0.20-0.25 g·kgBW⁻¹·d⁻¹ (236, 237, 239, 240) ou 30 g·d⁻¹ (235, 238). Numa meta-análise Cochrane, verificou-se um efeito benéfico dos BCAA no estado mental (241), mas permanecem por resolver questões em relação à metodologia deste ensaio (242, 243). Na maioria dos países, os suplementos orais de BCAA não são reembolsados e a combinação de custo e palatabilidade pode afetar a adesão.

2.4.2.4. Micronutrientes / Dieta pobre em sódio

77) Em doentes cirróticos, micronutrientes devem ser administrados para tratar uma deficiência confirmada ou clinicamente suspeita. (Recomendação 55, grau GPP, elevado consenso 100%)

Comentário

Doentes com cirrose podem apresentar deficiência em vitaminas hidrossolúveis, principalmente tiamina, e de vitaminas lipossolúveis como a vitamina D (244, 245). Não há estudos que avaliem sistematicamente a necessidade de micronutrientes na cirrose. Como em outras condições, a administração de micronutrientes não tem efeito

terapêutico comprovado além da prevenção ou correção de estados de deficiência. Os suplementos de zinco e vitamina A, ao melhorar a disgeusia, podem melhorar indiretamente a ingestão de alimentos e o estado nutricional (246, 247). A deficiência de zinco e selênio foi observada em doentes com doença hepática alcoólica e não alcoólica. Uma associação impressionante entre encefalopatia hepática e deficiência de zinco foi descrita em relatos de casos (248, 249). No entanto, ensaios clínicos randomizados, não mostraram efeito terapêutico da suplementação oral de zinco na encefalopatia hepática (250-252). A suplementação oral de zinco pode aumentar a capacidade de produção de ureia quando os níveis plasmáticos anteriormente abaixo do normal são normalizados (253). Em uma abordagem pragmática, a suplementação liberal é recomendada nas primeiras duas semanas de suporte nutricional, porque o diagnóstico laboratorial de um oligoelemento específico ou deficiência vitamínica pode ser mais caro e atrasaria o início da suplementação. Devido à alta prevalência de desnutrição, os doentes com cirrose estão em risco de desenvolver síndrome de realimentação e deficiência de tiamina.

78) Ao prescrever uma dieta com baixo teor de sódio (sem sabor), o risco aumentado de uma alimentação deficiente deve ser ponderado em função da vantagem moderada que tem no tratamento da ascite. (BM). É necessária cautela para não comprometer a palatabilidade da dieta após restrição de sódio. (Recomendação 61, grau GPP - consenso 78%)

Comentário

Com base na fisiopatologia da ascite, geralmente é recomendada ingestão moderada de sódio (60 mmol / dia). O potencial benefício pode ser contrariado por uma ingestão reduzida de energia e proteína devido à baixa palatabilidade da dieta (254, 255). É

necessária muita cautela para garantir uma nutrição adequada ao prescrever restrição de sódio. Em doentes com cirrose ascítica e com dieta com baixo teor de sódio, as taxas de morbidade e mortalidade foram menores nos doentes que receberam uma dieta enriquecida em BCAA com ou sem suporte de NP, em comparação com dieta com baixo teor de sódio (256).

2.4.3. Nutrição médica

2.4.3.1. NE e NP

79) Em doentes cirróticos, que não podem ser alimentados por via oral ou que não conseguem suprir as suas necessidades nutricionais com dieta oral, deve ser administrada NE. (Recomendação 62, grau B, elevado consenso 100%)

Comentário

Há ampla evidência que garante que uma ingestão quantitativamente adequada de nutrientes é o objetivo principal (85, 233). Se as necessidades nutricionais não puderem ser supridas apenas com nutrição oral ou em combinação com SNO, então a NE é necessária. A NE demonstrou melhorar a sobrevida e a função hepática (85, 233). Um estudo multicêntrico randomizado não mostrou efeito na sobrevida ou função hepática um ano após a NE, com fórmula standard durante uma média de 2,8 semanas, seguida de SNO durante 2 meses (257). Os autores, entretanto, não fornecem dados sobre a adesão ao tratamento com SNO. A ingestão total de energia durante a NE foi avaliada apenas em um subgrupo e excedeu a ingestão recomendada em 28% (3.292+/-781kcal/d), levantando questões sobre os efeitos prejudiciais da hiperalimentação. Na meta-análise de Ney e col. (228), verificou-se redução da mortalidade no subgrupo de três dos quatro estudos com SNO, mas não para todo o grupo de seis estudos analisados. A análise,

entretanto, é enfraquecida pela inclusão de um ensaio que contemplava apenas três dias de NE (258) e pela exclusão de dois ensaios controlados relevantes (85, 233) sem uma boa razão.

80) A NP deve ser usada em doentes cirróticos nos quais a nutrição oral e/ou a NE são ineficazes ou inviáveis. (Recomendação 65, grau B, elevado consenso 100%)

Comentário

A indicação de NP em doentes com cirrose que não podem ser alimentados por via oral ou por NE está de acordo com as recomendações para doentes não cirróticos (94). Deve ter-se cuidado para evitar infeções dos acessos intravenosos, pois esses doentes são mais susceptíveis a infeções e sépsis. Dois aspetos específicos da cirrose devem ser mencionados. Na cirrose, os lípidos infundidos são eliminados do plasma e oxidados em taxas semelhantes às de indivíduos saudáveis. Em bebés e crianças, emulsões com óleo de peixe parecem estar associadas a menor risco de colestase e lesão hepática (ver pontos 10,11). De momento, não há dados clínicos que mostrem qualquer benefício de tais emulsões em doentes adultos com cirrose. Em relação à composição das soluções de aminoácidos, uma solução padrão pode ser usada em doentes com cirrose compensada. Soluções de aminoácidos de "fórmula hepática" específicas destinadas à correção do desequilíbrio de aminoácidos plasmáticos, são as fórmulas de aminoácidos completas com alto teor de BCAA (35-45%), mas com baixo teor de triptofano, aminoácidos aromáticos e enxofre e foram desenvolvidas para doentes com cirrose doentes com encefalopatia hepática evidente. A eficácia de BCAA ou soluções enriquecidas com BCAA foi investigada em ensaios controlados, mas muito heterogéneos (259, 260); os resultados são contraditórios. As meta-análises desses estudos mostraram uma melhoria no estado

1404 mental associada a soluções enriquecidas com BCAA, mas nenhum benefício definido na
1405 sobrevida (242, 261).

1406

1407 **81) Em doentes cirróticos, a intervenção nutricional (oral, NE ou NP) deve ser**
1408 **implementada de acordo com as guidelines atuais para doentes não cirróticos.**
1409 **(Recomendação 48, grau A, consenso 89%)**

1410 **Comentário**

1411 As indicações diferenciais para nutrição oral, NE ou NP em doentes com cirrose não são
1412 diferentes daquelas abordadas nas guidelines para doentes não cirróticos. Contudo, os
1413 doentes com cirrose geralmente exibem depleção de glicogénio hepático e recorrem ao
1414 catabolismo proteico para a gliconeogénese muito mais cedo do que os doentes não
1415 cirróticos, ou seja, logo após um jejum noturno (ver capítulo 1 recomendações gerais).
1416 Portanto, a instituição oportuna da nutrição é de suma importância para fornecer
1417 combustível metabólico e substrato para o anabolismo proteico.

1418

1419 **82) Em doentes cirróticos, a intervenção nutricional (oral ou NE ou NP) deve ser**
1420 **recomendada dado o potencial benefício clínico, sem aumentar eventos adversos.**
1421 **(Recomendação 49, grau GPP, elevado consenso 100%)**

1422 **Comentário**

1423 Como comentado antes, uma série de estudos sobre terapêutica nutricional em doentes
1424 com cirrose, mostrou melhoria no outcome clínico, incluindo sobrevida. Mas, meta-
1425 análises recentes não confirmam benefício na sobrevida (81-83, 228).
1426 Metodologicamente, essas meta-análises têm várias falhas, como juntar cirrose e EHA,

1427 incluir ensaios com apenas três dias de nutrição ou, ainda, excluir ensaios pertinentes sem
1428 razão óbvia.

1429 2.4.3.2. Sondas de NE

1430

1431 **83) Varizes esofágicas não são contra-indicação absoluta para colocação de sonda**
1432 **nasogástrica (Recomendação 63, grau 0, elevado consenso 100%)**

1433 Comentário

1434 Em dez doentes com encefalopatia hepática aguda I-II, a nutrição por sonda nasogástrica
1435 com fórmula enriquecida com BCAA foi bem-sucedida na recuperação da encefalopatia
1436 hepática sem qualquer complicação associada ao sangramento de varizes (86). Não há
1437 evidência na literatura atual (85, 233, 258, 262) que as varizes esofágicas representem
1438 um risco inaceitável para o uso de sondas nasogástricas de calibre fino para NE.

1439

1440 **84) A colocação de PEG está associada a um maior risco de complicações, por ascite**
1441 **ou varizes, e, portanto, só pode ser usado em casos excepcionais. (Recomendação 64,**
1442 **grau 0, elevado consenso 100%)**

1443 Comentário

1444 Em relação à colocação de um tubo de nutrição por PEG, as diretrizes europeias (263)
1445 afirmam que distúrbios graves da coagulação (INR> 1,5; PTT> 50 s; plaquetas <50.000 /
1446 mm³) e ascite grave são contra-indicações. De acordo com estas diretrizes, nenhum
1447 aumento da morbidade foi observado aquando a realização de PEG na presença de ascite
1448 ligeira a moderada. Numa série de 26 casos, duas mortes ocorreram como consequência
1449 direta da inserção do PEG (264). Deve ter-se em mente que na cirrose, a hipertensão

portal provoca o aumento do número de vasos gástricos dilatados que podem ser fonte de hemorragia significativa quando lesados durante a inserção do PEG.

Figura 10

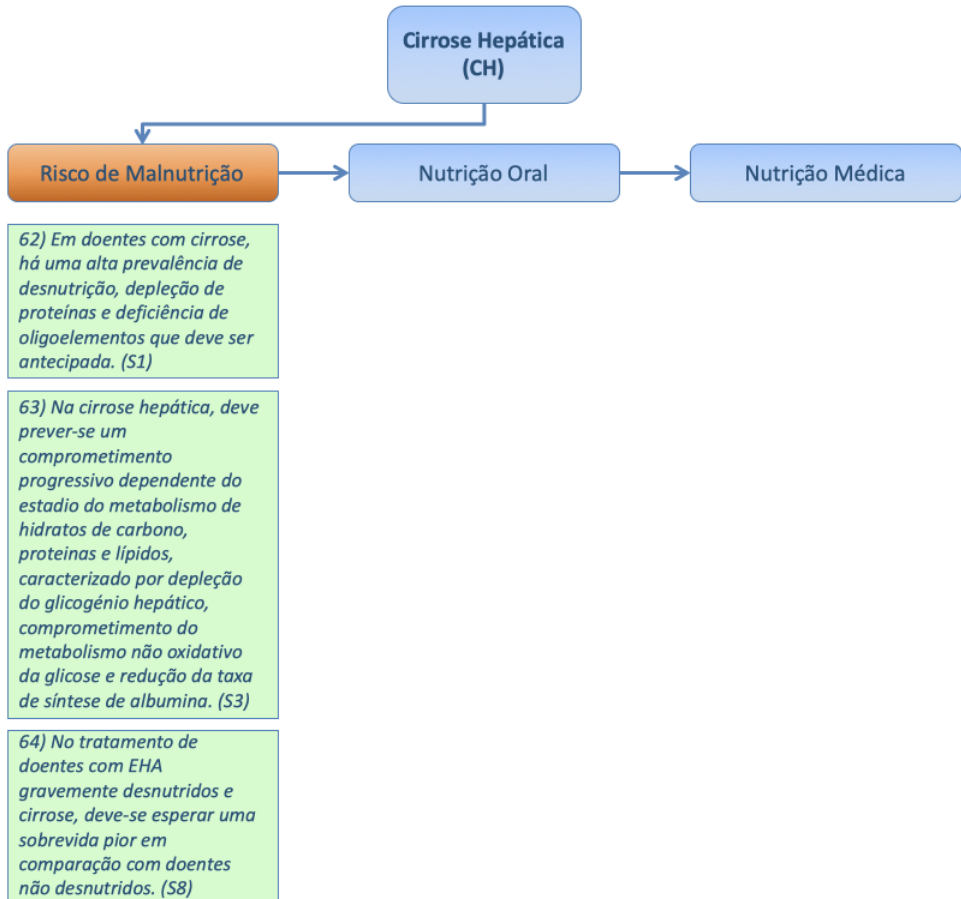


Figura 10 - Nutrição clínica na cirrose hepática parte 1

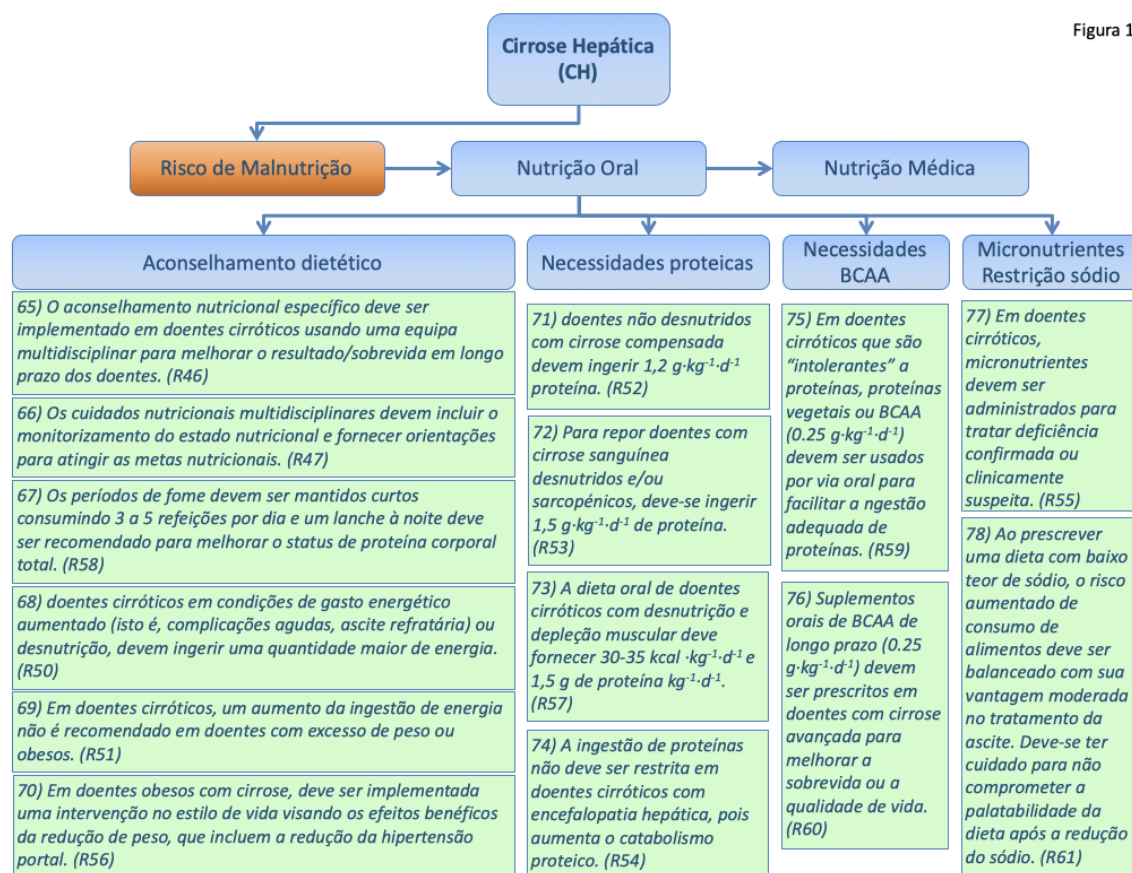
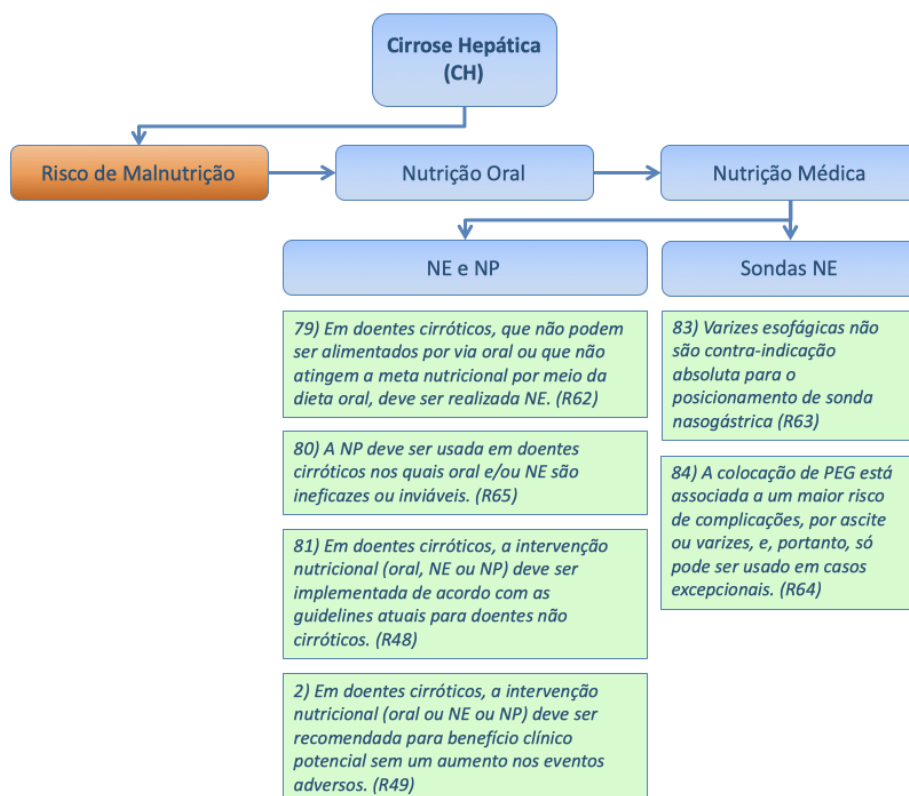


Figura 11 - Nutrição clínica na cirrose hepática parte 2

Figura 12



1456

1457 Figura 12 - Nutrição clínica na cirrose hepática parte 3

1458

2.5. Transplante de Fígado (TFx) e Cirurgia (Figura 13 e 14)

2.5.1. Fase pré-operatória

2.5.1.1. Avaliação do risco nutricional, estado nutricional e cuidados gerais

85) Doentes com cirrose hepática agendados para cirurgia eletiva ou em lista para transplante, devem ser atempadamente avaliados quanto a desnutrição, de forma a tratar a desnutrição antes da cirurgia e, assim, melhorar o status de proteína corporal. (Recomendação 66, grau B, elevado consenso, 100%)

Comentário

Em doentes desnutridos com cirrose, o risco de morbilidade e mortalidade pós-operatória aumenta após a cirurgia abdominal (265, 266). Numerosos estudos descritivos demonstraram maior morbilidade e mortalidade em doentes com cirrose e desnutrição proteica quando tais doentes são submetidos a TxH (31, 199, 208-210, 267-269). Recentemente, foi demonstrado que a sarcopénia e a debilidade apresentam um risco aumentado de morbilidade e mortalidade quando em lista de espera e após o transplante (12, 13, 15, 16, 21-24, 197, 216, 234). Doentes em lista de espera têm uma mortalidade aumentada devido a uma ingestão alimentar inadequadamente baixa e por uma dieta pobre em proteínas ($< 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) (270). Um estudo piloto sugere que o suporte nutricional pré-operatório melhora o estado de proteína corporal total e reduz o risco de infeção pós-operatória (271), mas não há estudos controlados que mostrem que a intervenção nutricional pré-operatória melhora o resultado clínico.

1481 **86) No período pré-operatório imediato, os doentes com cirrose hepática devem ser**
1482 **tratados de acordo com o protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) para**
1483 **evitar jejum desnecessário. (Recomendação 67, grau GPP, elevado consenso 100%)**

1484 **Comentário**

1485 O glicogénio hepático está esgotado em doentes com cirrose e, portanto, é aconselhável
1486 ter muito cuidado para encurtar os períodos sem ingestão de nutrientes, para evitar a
1487 gliconeogénese da proteína muscular em indivíduos com deficiência proteica. Também na
1488 cirurgia hepática, a adoção de protocolos ERAS melhora a morbilidade e o tempo de
1489 internamento quando, entre outras medidas, os doentes recebem líquidos claros com
1490 hidratos de carbono até duas horas pré-operatório, nutrição e mobilização precoces (37,
1491 272, 273).

1492 **87) Em doentes com cirrose hepática agendados para cirurgia eletiva, a abordagem**
1493 **nutricional deve ser conforme o recomendado para cirrose hepática. (Recomendação**
1494 **68, grau GPP, elevado consenso de 100%)**

1495 **Comentário**

1496 Doentes com cirrose agendados para cirurgia devem ser tratados como doentes não
1497 obesos com cirrose, usando os mesmos objectivos de ingestão de energia e proteína.
1498 Tanto a desnutrição ($\text{IMC} < 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) como a obesidade grave ($\text{IMC} > 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) antes
1499 do TxH estão associadas ao aumento da mortalidade e morbilidade (147, 148).

1500 **2.5.1.2 Necessidades energéticas**

1501

1502 **88) No pré-operatório, o objectivo deve ser uma ingestão total de energia de 30-35**
1503 **kcal·kg⁻¹·d⁻¹ (126-147 kJ·kg⁻¹·d⁻¹) e ingestão proteica de 1.2-1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ . Esses**

1504 *intervalos cobrem a ingestão recomendada dependendo dos objetivos do tratamento,*
1505 *ou seja, manutenção ou melhoria do estado nutricional. (Recomendação 69, grau GPP,*
1506 *elevado consenso de 100%)*

1507 **Comentário**

1508 Ver comentários aos pontos 71-73.

1509

1510 *89) Doentes obesos podem receber NE e/ou NP com objectivo calórico de 25 kcal · kg⁻¹*
1511 *peso · d⁻¹ e aumento do objectivo de ingestão proteica para 2.0-2.5 g · kg⁻¹ peso · d⁻¹.*
1512 *(Recomendação 70, grau GPP, elevado consenso 93%)*

1513 **Comentário**

1514 A obesidade grave antes do TxH está associada a maior prevalência de co-morbilidades
1515 (diabetes, hipertensão), cirrose criptogénica e aumento da mortalidade por complicações
1516 infecciosas, doenças cardiovasculares e cancro (147, 148). Nesse grupo de doentes, a
1517 presença e volume da ascite parecem aumentar com o grau de obesidade e a subtração
1518 da quantidade de líquido ascítico removido pode ser usada para calcular o “IMC seco”
1519 (147, 274). Investigadores mostraram que a obesidade grave estava associada ao
1520 aumento da morbidade e mortalidade, mesmo quando os doentes foram classificados de
1521 acordo com “IMC seco” (147); outros verificaram que a quantidade de ascite e não o IMC
1522 aumentava o risco de mortalidade (274); outros não abordaram esta questão (148). Além
1523 disso, na doença hepática crónica, a obesidade é um fator de risco independente para
1524 piores *outcomes* clínicos (217, 218).

1525 **90) Em doentes com EHNA com excesso de peso/obesidade, agendados para cirurgia**
1526 **eletiva, a nutrição deve ser conforme recomendado para EHNA. (Recomendação 71,**
1527 **grau GPP, elevado consenso de 100%)**

1528 **Comentário**

1529 Ver comentário ao ponto 89.

1530 *2.5.1.3. BCAA e outros regimes especializados*

1531 **91) Em adultos na fase pré-operatória, devem ser usadas fórmulas standard, uma vez**
1532 **que fórmulas específicas (i.e. dietas enriquecidas com BCAA, imunomoduladoras)**
1533 **não foram superiores às dietas standard na redução da morbilidade ou mortalidade.**
1534 **(Recomendação 72, grau A, elevado consenso 100%)**

1535 **Comentário**

1536 O aconselhamento nutricional com SNO, bem como o aconselhamento nutricional isolado
1537 foram igualmente eficazes em doentes com cirrose a aguardar transplante (225). Num
1538 ECR em doentes com cirrose submetidos a transplante, não houve vantagem de SNOs com
1539 reforço imunológico especial ou SNOs standard para suporte nutricional pré-operatório
1540 (90). O uso de probióticos, no entanto, desde a lista de espera até ao transplante, foi
1541 associado a menos infeções e diminuição mais rápida de ALT, AST e níveis de bilirrubina
1542 mais baixos no pós-operatório quando comparados a controlos (275). Estudos não
1543 randomizados de Kaido e col. mostraram menos infeções pós-operatórias em doentes
1544 transplantados que receberam SNO enriquecido com BCAA pré-operatório (276, 277).
1545 Uma análise retrospectiva indicou redução da bacteriemia pós-operatória em doentes
1546 transplantados que receberam suplementação oral de BCAA (278).

1547 **92) Em crianças que aguardam transplante, fórmulas enriquecidas com BCAA devem**
1548 **ser usadas para melhorar a massa celular corporal. (Recomendação 73, grau B,**
1549 **elevado consenso 93%)**

1550 **Comentário**

1551 Doentes pediátricos transplantados com doença hepática predominantemente colestática,
1552 tinham melhoria da massa celular corporal se recebessem fórmulas ricas em BCAA (279).

1553

1554 **93) Não pode ser feita qualquer recomendação para dadores ou condicionamento de**
1555 **órgãos em relação ao de regimes de nutrição específicos, i.e. glutamina ou arginina,**
1556 **com o objetivo de minimizar os danos de isquemia/reperfusão. (Recomendação 82,**
1557 **grau GPP, elevado consenso 100%)**

1558 **Comentário**

1559 Em animais, dados indicam que uma alimentação equilibrada do dador de fígado com
1560 morte encefálica, com quantidades moderadas de hidratos de carbono, lípidos (ácidos
1561 gordos de cadeia longa e possivelmente óleo de peixe) e aminoácidos, está associada a
1562 melhor função do órgão transplantado (280). A vantagem de usar altas doses de arginina
1563 ou glutamina no condicionamento de órgãos para reduzir os danos de
1564 isquemia/reperfusão em humanos é atualmente desconhecido.

1565 2.5.2 Fase pós-operatória

1566 2.5.2.1. Risco de sarcopénia

1567

1568 **94) Após TxH por cirrose hepática, deve antecipar-se uma recuperação prolongada e**
1569 **incompleta do nitrogénio corporal total. (Afirmação 5, elevado consenso 100%)**

1570 **Comentário**

1571 Plank e col. relataram uma perda de 1,0 kg de proteína corporal total (equivalente a 5,0
1572 kg de músculo esquelético) principalmente do músculo esquelético imediatamente após
1573 a cirurgia e essa perda não foi repostada doze meses depois (281). Num estudo, foi feita a
1574 medição do potássio corporal total durante 24 meses após TxH; e houve perda pós-
1575 operatória inicial e nenhum ganho subsequente na massa celular corporal foi observada
1576 (282). Como equivalente funcional, Selberg e colaboradores (283, 284) demonstraram
1577 que a captação de glicose e eliminação não oxidativa de glicose pelo músculo esquelético
1578 não conseguiria ser normalizada até doze meses após o TxH. Também não é de
1579 surpreender que a função dos músculos respiratórios não tenha voltado ao normal um
1580 ano após o transplante (281).

1581 ***95) Após o TxH, é necessário valorizar o risco de desenvolver obesidade sarcopénica***
1582 ***e síndrome metabólica, e o objectivo da reabilitação nutricional deve ser a***
1583 ***recuperação mais rápida e precoce da proteína corporal total e função muscular***
1584 ***(Afirmação 6, elevado consenso de 100%)***

1585 **Comentário**

1586 Após o transplante, muitos doentes tornam-se obesos e desenvolvem a síndrome
1587 metabólica. Os estudos mostraram aumento da massa gorda e persistência da sarcopénia
1588 e diminuição da eliminação da glicose pelo músculo esquelético. Esses achados mostram
1589 que o transplante de órgãos sozinho não normaliza a disfunção metabólica nesses doentes
1590 (285). Enquanto aguardam transplante, os doentes com cirrose têm fadiga, perda de
1591 qualidade de vida, de capacidade funcional, de actividade física e perda (215) e perda
1592 progressiva de massa muscular. Os participantes de um protocolo de exercício
1593 estruturado de 12 semanas tiveram melhoria na caminhada de 6 minutos e na qualidade

1594 de vida (286). Após o transplante, o nível de atividade, a qualidade de vida e a capacidade
1595 de exercício em geral não melhoram para um nível normal, mas os recetores de
1596 transplante em protocolo estruturado de exercício e nutrição tiveram um ganho
1597 significativamente melhor do VO₂ máx e de qualidade de vida (287).

1598 2.5.2.2. *Gestão geral/ Necessidades energéticas*

1599 **96) Após TxH, alimentação normal e/ou NE devem ser iniciados dentro de 12-24**
1600 **horas pós-operatório para reduzir o risco de infeção. (Recomendação 74, grau B,**
1601 **elevado consenso 100%)**

1602 **Comentário**

1603 A NE iniciada 12 horas após a cirurgia está associada a menos infeções vs nenhum suporte
1604 nutricional médico (288). Em comparação com a NP e NE precoce, ambas as estratégias
1605 mostraram-se igualmente eficazes no que diz respeito à manutenção do estado
1606 nutricional (289). No pós-operatório, há uma perda considerável de nitrogénio e os
1607 doentes permanecem em balanço azotado negativo por um período prolongado (90, 281,
1608 290), necessitando de um aumento de proteínas ou aminoácidos. A ingestão de proteínas
1609 ou aminoácidos de 1,2-1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ foi relatada (290).

1610

1611 **97) Após a cirurgia programada, os doentes com doença hepática crónica devem ser**
1612 **tratados de acordo com o protocolo ERAS. (Recomendação 75, grau GPP, elevado**
1613 **consenso 100%)**

1614 **Comentário**

1615 Ver comentários aos pontos 86 e 96.

1616

1617 **98) Após a fase aguda pós-operatória, o objectivos nutricionais devem ser 30-35**
1618 ***kcal·kg⁻¹·d⁻¹ (126-147 kJ·kg⁻¹·d⁻¹) e 1.2-1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ de proteína. (Recomendação 78,***
1619 ***grau GPP, elevado consenso 100%)***

1620 **Comentário**

1621 Ver comentários aos pontos 71-73.

1622 **2.5.2.3. Sondas de de NE, Próbióticos, BCAA**

1623 **99) Para NE precoce, as sondas nasogástricos/nasojenais devem ser usadas da**
1624 ***mesma forma que nas situações de patologias não hepáticas. (Recomendação 79,***
1625 ***grau B, elevado consenso 100%)***

1626 **Comentário**

1627 Os doentes transplantados que receberam NE 12 horas após a cirurgia, desenvolveram
1628 menos infeções virais e tiveram melhor retenção de azoto do que aqueles que não
1629 receberam suporte nutricional (288). Em comparação com NP, a NE reduziu as
1630 complicações e custos em doentes transplantados (289). Fórmulas com proteínas inteiras
1631 (291-294) com ou sem pré e probióticos (288, 295, 296), ou fórmulas à base de péptidos,
1632 têm sido usadas na NE precoce de recetores de transplante hepático. As fórmulas foram
1633 administradas via sondas nasogástrica ou nasojenual (288, 289, 293, 295) ou por cateter
1634 de jejunostomia (291) colocados durante a laparotomia.

1635

1636 **100) Após o transplante, uma fórmula entérica com probióticos selecionados deve ser**
1637 ***usada para reduzir o risco de infeção. (Recomendação 80, grau B, consenso 86%)***

1638 **Comentário**

A administração peri-operatória de pré e probióticos (*Lactobacillus spp.*) e outras bactérias que metabolizam o ácido láctico em comparação com os pré-bióticos, foi associada a redução das complicações infecciosas (293). Uma recente meta-análise (297) que incluiu esse estudo e dois outros ensaios randomizados usando um único *Lactobacillus sp.* (292) e dois *Lactobacillus spp.* mais *Bifidobacterium sp.* (291), mostraram redução da taxa de infecção com pré e probióticos.

101) As fórmulas enriquecidas com BCAA podem ser usadas em doentes com encefalopatia hepática com necessidade de NE. (Recomendação 81, grau 0, concordância da maioria 79%)

Comentário

Uma meta-análise recente (241) mostrou que BCAA orais /entéricos em comparação com controlos isonitrogenados, são benéficos na encefalopatia hepática na cirrose. Até o momento, a questão de saber se fórmulas enriquecidas com BCAA ou outros componentes especiais da solução nutricional podem prevenir a obesidade sarcopénica em sobreviventes de longo prazo de TxH não foi ainda estudada.

2.5.2.4. Indicações da NP

102) A NP deve ser preferida à não alimentação, para reduzir complicações, tempo de ventilação mecânica e tempo de permanência na UCI, quando a nutrição oral ou NE é impossível ou impraticável. (Recomendação 76, grau B, consenso 86%)

Comentário

Após TxH, a NP pós-operatória é superior à infusão de fluidos e eletrólitos, na redução do tempo de ventilação e permanência na UCI (298). Após cirurgia abdominal sem

1662 transplante, os doentes com cirrose têm menos complicações e melhor economia de
1663 nitrogénio, se receberem suporte nutricional em vez de apenas fluidos e eletrólitos (299,
1664 300). A NE por jejunostomia foi associada a melhor equilíbrio azotado nos 7 dias, em
1665 comparação com NP/NE sequencial (300).

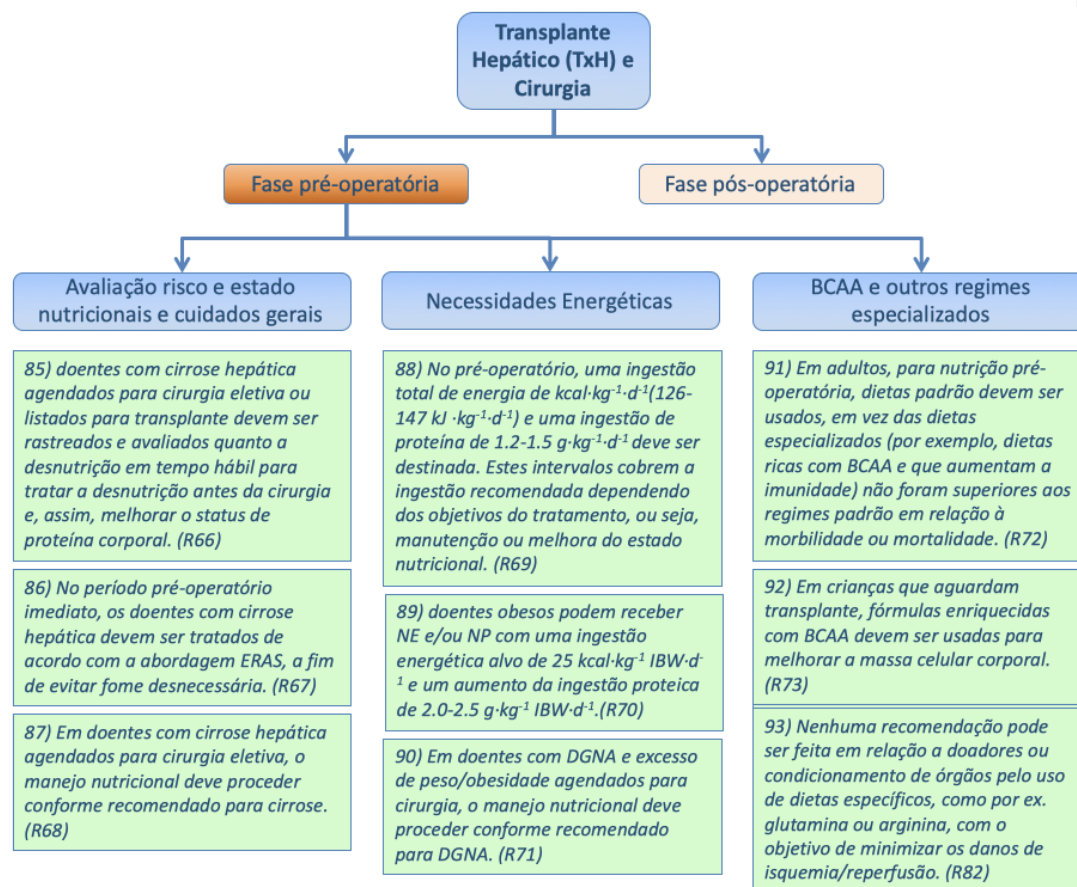
1666

1667 ***103) A NP deve ser usada em doentes com vias aéreas desprotegidas e encefalopatia***
1668 ***hepática quando os reflexos de tosse e deglutição estão comprometidos ou quando a***
1669 ***NE é contra-indicada ou impraticável. (Recomendação 77, grau GPP, elevado***
1670 ***consenso 100%)***

1671 **Comentário**

1672 Ver comentário ao ponto 39.

1673



1674

1675 Figura 13 - Nutrição clínica em transplante de fígado e cirurgia parte 1

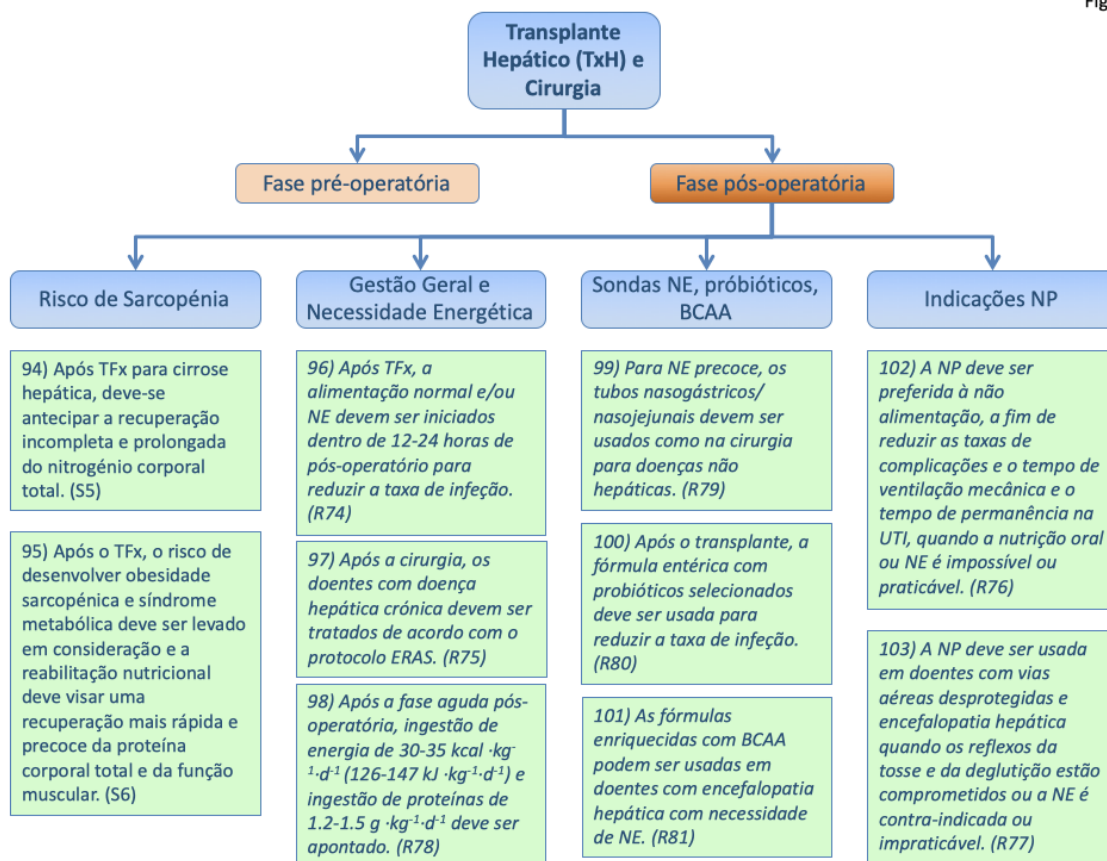


Figura 14 - Nutrição clínica em transplante de fígado e cirurgia parte 2

1679

1680 **Conflito de interesses**

1681 Os membros especialistas do grupo de trabalho foram acreditados pelo ESPEN *Guidelines*
1682 *Group*, ESPEN *Education and Clinical Practice Committee* e ESPEN *Executive Committee*.
1683 Todos os membros especialistas declararam seus conflitos de interesse individuais de
1684 acordo com as regras do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).
1685 Caso fossem apontados potenciais conflitos, estes eram analisados pela direcção da
1686 ESPEN e, em caso de dúvida, pelo ESPEN *Executive Committee*. Nenhum membro do painel
1687 de especialistas teve que ser excluído do grupo de trabalho ou da co-autoria devido a
1688 conflitos graves. Os formulários de conflito de interesses são armazenados na sede da
1689 ESPEN e podem ser consultados por membros da ESPEN de demonstrem interesse
1690 legítimo, mediante solicitação ao ESPEN *Executive Committee*.

1691

1692 **Agradecimentos**

1693 Os autores expressam o seu agradecimento a Anna Schweinlin pela assistência
1694 especializada neste projeto.

1695 Agradecemos também a Cees Smit pela sua participação como representante dos
1696 doentes na conferência de consenso final que teve lugar em Abril de 2017, bem como os
1697 seus conselhos sobre o manuscrito.

References

1. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38:485-521.
2. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020.
3. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr.* 2015;34:1043-51.
4. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321-36.
5. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr.* 2008;27:340-9.
6. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Gortzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1735-43.
7. Schutte K, Tippelt B, Schulz C, Rohl FW, Feneberg A, Seidensticker R, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr.* 2015;34:1122-7.
8. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* 2017;65:1044-57.
9. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition.* 2005;21:113-7.
10. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2008;27:48-56.
11. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2017;9:401-8.
12. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation.* 2016;100:1692-8.
13. Dunn MA, Josbeno DA, Tevar AD, Rachakonda V, Ganesh SR, Schmotzer AR, et al. Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1768-75.
14. Lai JC. Defining the threshold for too sick for transplant. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:127-32.
15. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, Lai JC. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol.* 2017;23:899-905.
16. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:166-73, 73.e1.
17. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:85-93.
18. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3:269-75.
19. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, et al. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014;44:218-28.
20. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:126-35.
21. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014;60:1151-7.
22. Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2013;58:3103-11.
23. DiMartini A, Cruz RJ, Jr., Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1172-80.
24. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010;211:271-8.
25. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology.* 1993;105:1515-21.
26. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med.* 2000;28:649-54.
27. Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten C, Pitchumoni C. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. *The American journal of clinical nutrition.* 1986;44:323-9.
28. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology.* 1999;30:655-64.
29. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007;23:398-403.

30. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis-. The American journal of clinical nutrition. 1999;69:1194-201.
31. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. Hepatology. 1997;25:652-7.
32. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol. 2004;40:228-33.
33. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature. Nutr Clin Pract. 2011;26:426-33.
34. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. Br J Nutr. 1995;74:557-67.
35. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. Br J Nutr. 1993;69:665-79.
36. Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. Gastroenterology. 1991;100:738-44.
37. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36:623-50.
38. Tillman EM, Norman JL, Huang EY, Lazar LF, Crill CM. Evaluation of parenteral nutrition-associated liver disease in infants with necrotizing enterocolitis before and after the implementation of feeding guidelines. Nutr Clin Pract. 2014;29:234-7.
39. Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:596-602.
40. Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. Gastroenterology. 1987;92:197-202.
41. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology. 2006;130:S70-7.
42. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35:247-307.
43. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:321-6.
44. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. Gut. 2011;60:17-25.
45. Calkins KL, Dunn JC, Shew SB, Reyner L, Farmer DG, Devaskar SU, et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:682-92.
46. Le HD, de Meijer VE, Zurakowski D, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition-associated liver disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:477-84.
47. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, Carlson SJ, Cowan E, O'Loughlin A A, et al. The natural history of cirrhosis from parenteral nutrition-associated liver disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy. Ann Surg. 2015;261:172-9.
48. Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:693-701.
49. Sant'Anna AM, Altamimi E, Clause RF, Saab J, Mileski H, Cameron B, et al. Implementation of a multidisciplinary team approach and fish oil emulsion administration in the management of infants with short bowel syndrome and parenteral nutrition-associated liver disease. Can J Gastroenterol. 2012;26:277-80.
50. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. Eur J Clin Nutr. 2014;68:1161-7.
51. Angsten G, Finkel Y, Lucas S, Kassa AM, Paulsson M, Lilja HE. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with omega-6/9 lipid emulsions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:587-95.
52. Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:514-21.
53. Bowyer BA, Fleming CR, Ludwig J, Petz J, McGill DB. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1985;9:11-7.
54. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. Ann Intern Med. 2000;132:525-32.
55. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37:274-80.
56. Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source. Nutrition. 2013;29:356-8.
57. Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. Clin Nutr. 2012;31:217-23.

58. Pironi L, Colecchia A, Guidetti M, Belluzzi A, D'Errico A. Fish oil-based emulsion for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease in an adult patient. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2010;5:e243-e6.
59. Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2000;118:1131-9.
60. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest*. 1986;16:193-7.
61. Clemmesen JO, Høy C-E, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. *J Hepatol*. 2000;33:941-8.
62. Canbay A, Chen SY, Gieseler RK, Malago M, Karliova M, Gerken G, et al. Overweight patients are more susceptible for acute liver failure. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1516-20.
63. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29:648-53.
64. Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jørgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:21-7.
65. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017;43:380-98.
66. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:159-211.
67. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, Shibolet O. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7595-603.
68. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology*. 1993;17:564-76.
69. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19:258-65.
70. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:213-8.
71. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology*. 2016;150:903-10.e8.
72. Koretz RL. The evidence for the use of nutritional support in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:208-14.
73. Anty R, Canivet CM, Patouraux S, Ferrari-Panaia P, Saint-Paul MC, Huet PM, et al. Severe Vitamin D Deficiency May be an Additional Cofactor for the Occurrence of Alcoholic Steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39:1027-33.
74. Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the Evidence for the Banana Bag: Evidence-Based Recommendations for the Management of Alcohol-Associated Vitamin and Electrolyte Deficiencies in the ICU. *Crit Care Med*. 2016;44:1545-52.
75. Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:5-12.
76. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19:635-41.
77. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1200-8.
78. Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH, Fiellin DA, Smith GS, Simon D, et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1209-18.
79. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000;32:36-42.
80. Nasrallah SM, Galambos JT. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet*. 1980;2:1276-7.
81. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:Cd008344.
82. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:463-7.
83. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35:2072-8.
84. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:430-41.
85. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*. 1992;102:200-5.

86. Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DB. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7:346-50.
87. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:152-8.
88. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372:1619-28.
89. Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, Silvestri D, Caricato A, Antonelli M. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anestesiol.* 2016;82:320-31.
90. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology.* 2015;61:639-47.
91. 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.
92. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut.* 1995;36:110-6.
93. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:871-5.
94. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28:436-44.
95. McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, Martindale RG. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:315-34; quiz 35.
96. Schafer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:535-43.
97. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5813-9.
98. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology.* 2009;49:80-6.
99. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004;53:413-9.
100. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48:119-28.
101. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121-9.
102. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.
103. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1355-62.
104. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:96-102.e3.
105. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology.* 2009;50:1105-12.
106. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55:1738-45.
107. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2014;20:4382-92.
108. Lin WY, Wu CH, Chu NF, Chang CJ. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition.* 2009;25:1129-36.
109. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2010;26:1094-9.
110. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:2156-63.
111. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1048-52.
112. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care.* 2007;30:1075-80.
113. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology.* 2009;136:1552-60.

114. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504-14.
115. Aller R, de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1041-7.
116. Utzschneider KM, Bayer-Carter JL, Arbuckle MD, Tidwell JM, Richards TL, Craft S. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr*. 2013;109:1096-104.
117. Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahnw T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152:571-85.e8.
118. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
119. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592-609.
120. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med*. 2003;115:554-9.
121. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:368-73.
122. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg*. 2014;260:893-8; discussion 8-9.
123. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg*. 2006;16:1278-86.
124. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:623-8.
125. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-88; quiz e15-6.
126. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg*. 2005;15:1154-60.
127. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52:589-93.
128. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1072-81.
129. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:639-44.
130. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1396-402.
131. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:164.
132. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119:1322-34.
133. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:993-9.
134. Volynets V, Machann J, Kuper MA, Maier IB, Spruss A, Konigsrainer A, et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. *Eur J Nutr*. 2013;52:527-35.
135. Chiu S, Sievenpiper J, De Souza R, Cozma A, Mirrahimi A, Carleton A, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:416.
136. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis-. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100:833-49.
137. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:404-12.
138. Perez-Guisado J, Munoz-Serrano A. The effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *J Med Food*. 2011;14:677-80.
139. Trovato FM, Catalano D, Martinez GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. 2015;34:86-8.
140. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33:678-83.

141. Trovato FM, Martinez GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2016;8:1459-65.
142. Velasco N, Contreras A, Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17:453-7.
143. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59:138-43.
144. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology.* 2009;137:532-40.
145. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:389-97.e10.
146. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:897-901.
147. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Jr., Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl.* 2009;15:968-77.
148. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.* 2002;35:105-9.
149. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology.* 2012;56:943-51.
150. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-85.
151. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1174-97.
152. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29:437-45.
153. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, Ajmera V, Lewis CE, Carr JJ, et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2017;153:1260-72. e3.
154. Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol.* 2015;62:1405-11.
155. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, Ozer E. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005;68:424-7.
156. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995;22:833-6.
157. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet.* 1977;2:270-2.
158. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25:656-62.
159. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:283-8.
160. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122:881-8.
161. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, Lopez R, Bennett AE, Barnes DS, et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol.* 2014;61:558-63.
162. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659-68.
163. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85.
164. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:134-43.
165. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2092-103.e1-6.
166. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47:226-32.
167. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2015;114:796-803.
168. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res.* 2014;34:837-43.
169. Guo H, Zhong R, Liu Y, Jiang X, Tang X, Li Z, et al. Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2014;30:198-203.

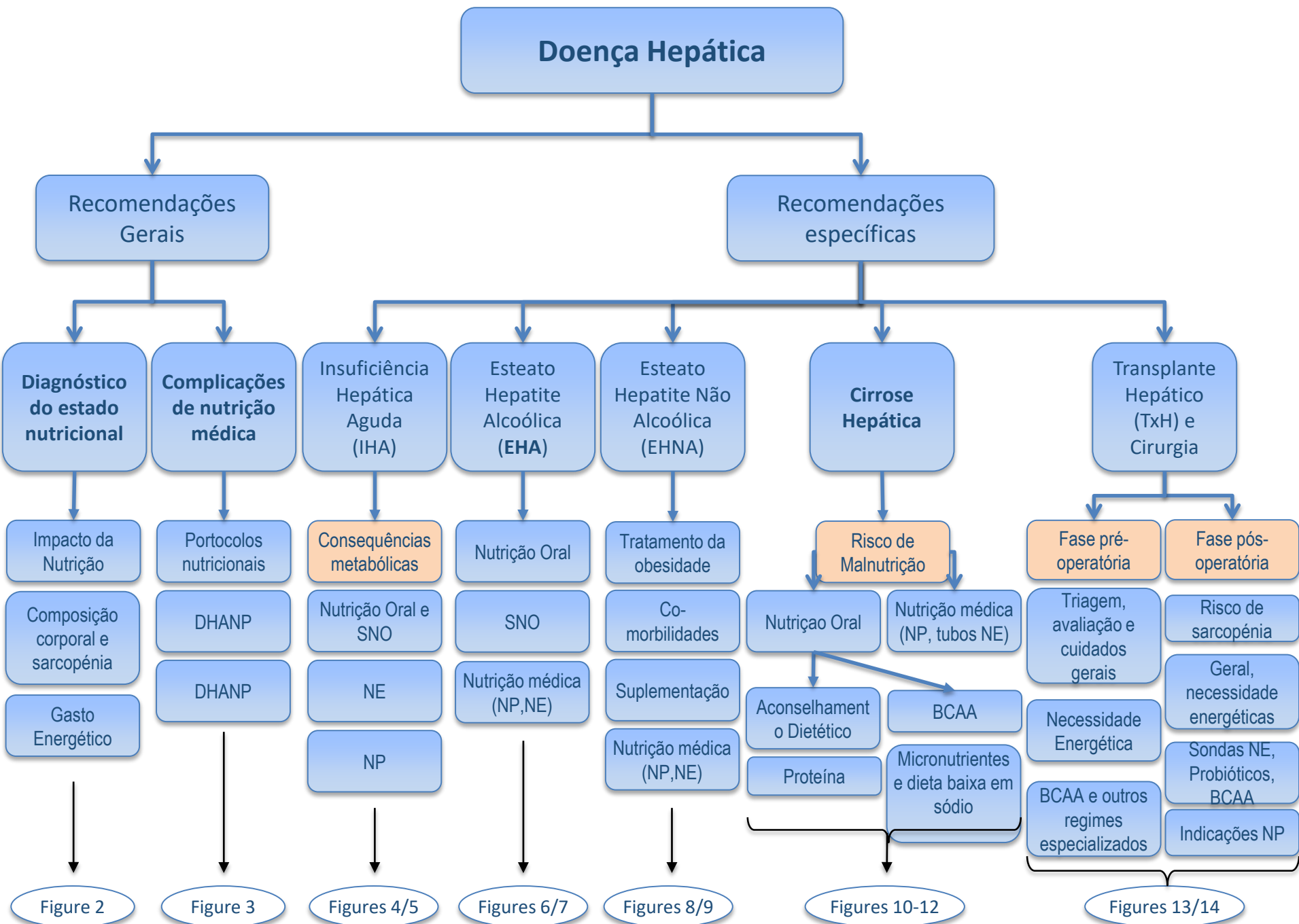
170. Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e758.
171. Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Arch Med Res*. 2014;45:589-95.
172. Buchman AL. The addition of choline to parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2009;137:S119-28.
173. Guerrero AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:892-900.
174. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Shinohara Y, Suzuki K, Mawatari H, et al. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. *Hepatol Res*. 2012;42:757-66.
175. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1338-45.
176. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA, et al. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1245-52.
177. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*. 2014;60:1211-21.
178. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147:377-84.e1.
179. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62:190-7.
180. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnstrom M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61:1923-34.
181. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56:944-51.
182. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr*. 2018;37:37-55.
183. Musa-Veloso K, Venditti C, Lee HY, Darch M, Floyd S, West S, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev*. 2018;76:581-602.
184. Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Hepatol*. 2014;13:482-8.
185. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:1090-5.
186. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*. 2013;12:256-62.
187. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:545-53.
188. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:535-42.
189. Nabavi S, Raftaf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci*. 2014;97:7386-93.
190. Lee YH, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology*. 2016;63:776-86.
191. McClave SA, Kushner R, Van Way CW, 3rd, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:88s-96s.
192. 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.
193. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology*. 1993;105:1839-45.
194. Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 1999;16:36-48.
195. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International*. 2009;29:1396-402.
196. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000;70:1347-52.

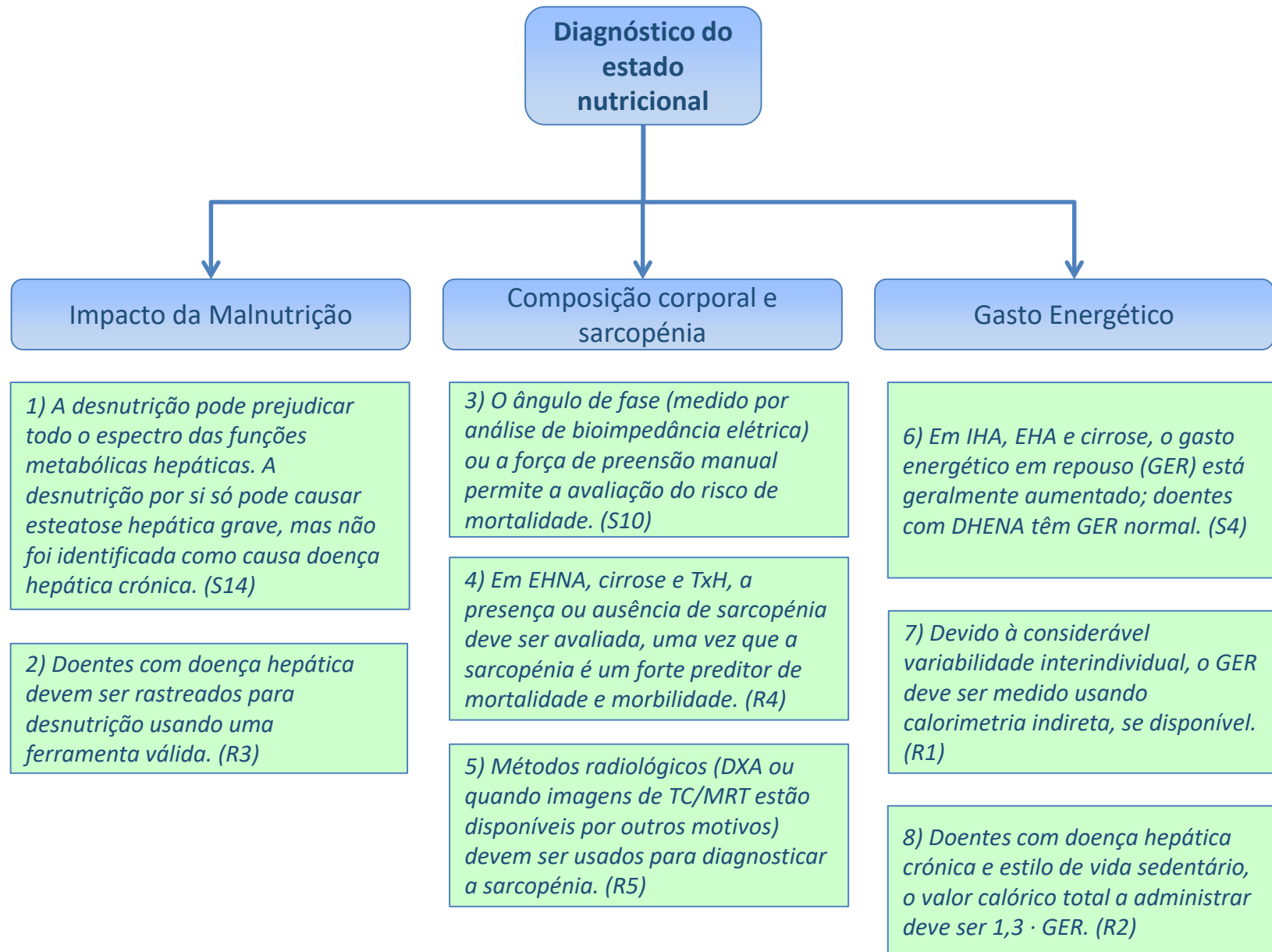
197. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:113-21.
198. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008;86:1077-83.
199. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994;57:469-72.
200. Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, Kreulen T, Patel MS, Elfenbein IB, et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest*. 1981;68:240-52.
201. Owen O, Trapp V, Reichard G, Mozzoli M, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72:1821-32.
202. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:119-25.
203. Müller M, Pirlich M, Balks H, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Clin Chem Lab Med*. 1994;32:749-58.
204. 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 International*. 2007;27:1194-201.
205. Cabre E, Abad-Lacruz A, Nunez M, González-Huix F, Fernandez-Banares F, Gil A, et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88.
206. Cabre E, Nunez M, Gonzalez-Huin F, Fernandez-Banares F, Abad A, Gil A, et al. Clinical and nutritional factors predictive of plasma lipid unsaturation deficiency in advanced liver cirrhosis: a logistic regression analysis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88.
207. 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;17:445-50.
208. 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.
209. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2010;30:208-14.
210. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*. 1990;22:1560-3.
211. 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;28:281-4.
212. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013;29:1418-21.
213. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol*. 1993;17:377-83.
214. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997;27:239-47.
215. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2016;22:1324-32.
216. Lai JC, Dodge JL, Sen S, Covinsky K, Feng S. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology*. 2016;63:574-80.
217. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:555-61.
218. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009;137:549-57.
219. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65:1293-305.
220. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:2018-29.
221. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ*. 1989;299:1202-3.
222. 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;77:197-212.
223. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr*. 1994;72:937-46.
224. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition*. 1997;13:613-21.

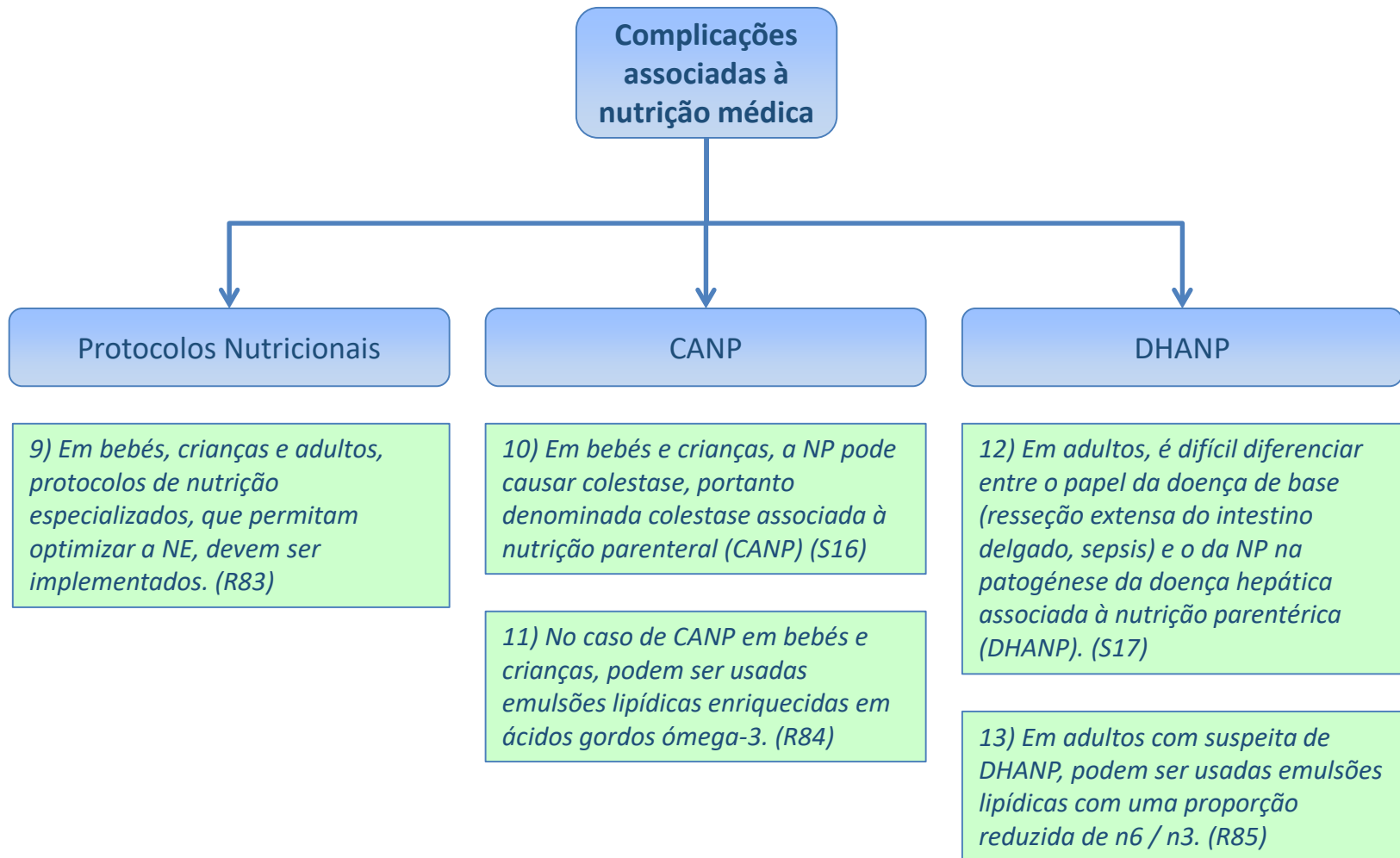
225. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1364-9.
226. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr*. 2005;24:751-9.
227. 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.
228. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:672-9.
229. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2442-7.
230. Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2016;31:1289-94.
231. 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.
232. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:454-60.e3; quiz e33.
233. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990;98:715-20.
234. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015;31:193-9.
235. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4:279-87.
236. 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.
237. 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;3:705-13.
238. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1081-8.
239. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol*. 1990;11:92-101.
240. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Torok M, Muller PH, Brand O, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol*. 1993;17:308-14.
241. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:Cd001939.
242. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;Cd001939.
243. Plauth M, Schutz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:61-6.
244. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues. *Dig Liver Dis*. 2015;47:819-25.
245. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:8-15.
246. Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1984;38:203-14.
247. Weismann K, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand*. 1979;205:361-6.
248. Grungreiff K, Abicht K, Kluge M, Presser HJ, Franke D, Kleine FD, et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol*. 1988;26:409-15.
249. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology*. 1991;100:1114-8.
250. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med*. 1993;2:414-6.
251. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 1984;2:493-5.
252. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1204-8.

253. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:1084-92.
254. Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu BY. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut Liver*. 2012;6:355-61.
255. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int*. 2015;35:1508-15.
256. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:813-22.
257. Dupont B, Dao T, Joubert C, Dupont-Lucas C, Gloro R, Nguyen-Khac E, et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1166-74.
258. de 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.
259. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, Kristensen M, Kohler O, Melgaard B, et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1990;10:291-6.
260. 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.
261. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology*. 1989;97:1033-42.
262. Calvey H, Davis M, Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis. *Clin Nutr*. 1984;3:63-6.
263. Loser C, Aschl G, Hebuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr*. 2005;24:848-61.
264. Baltz JG, Argo CK, Al-Osaimi AM, Northup PG. Mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with cirrhosis: a case series. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:1072-5.
265. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*. 1984;199:648-55.
266. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition*. 2002;18:978-86.
267. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17:401-11.
268. Shaw BW, Jr., Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1985;5:385-93.
269. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Lynch SV, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health*. 1991;27:295-9.
270. Ney M, Abraldes JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al. Insufficient protein intake is associated with increased mortality in 630 patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:530-6.
271. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre-and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr*. 2005;24:288-96.
272. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB (Oxford)*. 2013;15:245-51.
273. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2014;16:699-706.
274. Leonard J, Heimbach J, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant*. 2008;8:667-72.
275. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36:1530-9.
276. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, et al. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 2012;28:1104-8.
277. Kaido T, Mori A, Oike F, Mizumoto M, Ogura Y, Hata K, et al. Impact of pretransplant nutritional status in patients undergoing liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:1489-92.
278. Shirabe K, Yoshimatsu M, Motomura T, Takeishi K, Toshima T, Muto J, et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17:1073-80.
279. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:158-63.

280. Singer P, Cohen J, Cynober L. Effect of nutritional state of brain-dead organ donor on transplantation. *Nutrition*. 2001;17:948-52.
281. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay KL, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg*. 2001;234:245-55.
282. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Soo S, Roman F, Smith MA, et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver*. 1998;18:173-9.
283. Selberg O, Burchert W, Vd Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91:1897-902.
284. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1030-40.
285. Schutz T, Hudjetz H, Roske AE, Katzorke C, Kreyman G, Budde K, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition*. 2012;28:378-83.
286. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, Cardenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1966-75.
287. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:1896-905.
288. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstein RM, Jennings LW, Mor E, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19:437-43.
289. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet*. 1994;344:837-40.
290. Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH, Porayko MK, Wahlstrom HE, Janzow DJ, et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:225-30.
291. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg*. 2011;201:498-502.
292. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74:123-7.
293. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005;5:125-30.
294. Zhang Y, Chen J, Wu J, Chalson H, Merigan L, Mitchell A. Probiotic use in preventing postoperative infection in liver transplant patients. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2013;2:142.
295. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Ninomiya M, Uchiyama H, et al. Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral nutrition. *J Am Coll Surg*. 2012;214:288-95.
296. Kim JM, Joh JW, Kim HJ, Kim SH, Rha M, Sinn DH, et al. Early Enteral Feeding After Living Donor Liver Transplantation Prevents Infectious Complications: A Prospective Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1771.
297. Sawas T, Al Halabi S, Hernaez R, Carey WD, Cho WK. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1567-74.e3; quiz e143-4.
298. Reilly J, Mehta R, Teperman L, Cemaj S, Tzakis A, Yanaga K, et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14:386-91.
299. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;331:1547-52.
300. Hu QG, Zheng QC. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function. *World J Gastroenterol*. 2003;9:843-6.







Insuficiência Hepática Aguda (IHA)

Consequências metabólicas e
risco de obesidade

Nutrição Oral e SNO

14) Na IHA, devido à perda subtotal da função hepatocelular e consequente falência multiorgânica, um distúrbio grave do metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e lípidos deve ser antecipado, caracterizado por alterações na produção de glicose hepática e depuração de lactato, bem como catabolismo proteico associado a hiper- aminoacidémia e hiperamonémia. (S2)

15) Em doentes com IHA, a obesidade está associada a risco aumentado de morte ou necessidade de transplante e a aumento da mortalidade após o transplante. (S7)

16) Doentes que sofrem apenas de encefalopatia hepática ligeira podem ser alimentados por via oral, desde que os reflexos de tosse e deglutição estejam intactos. (R9)

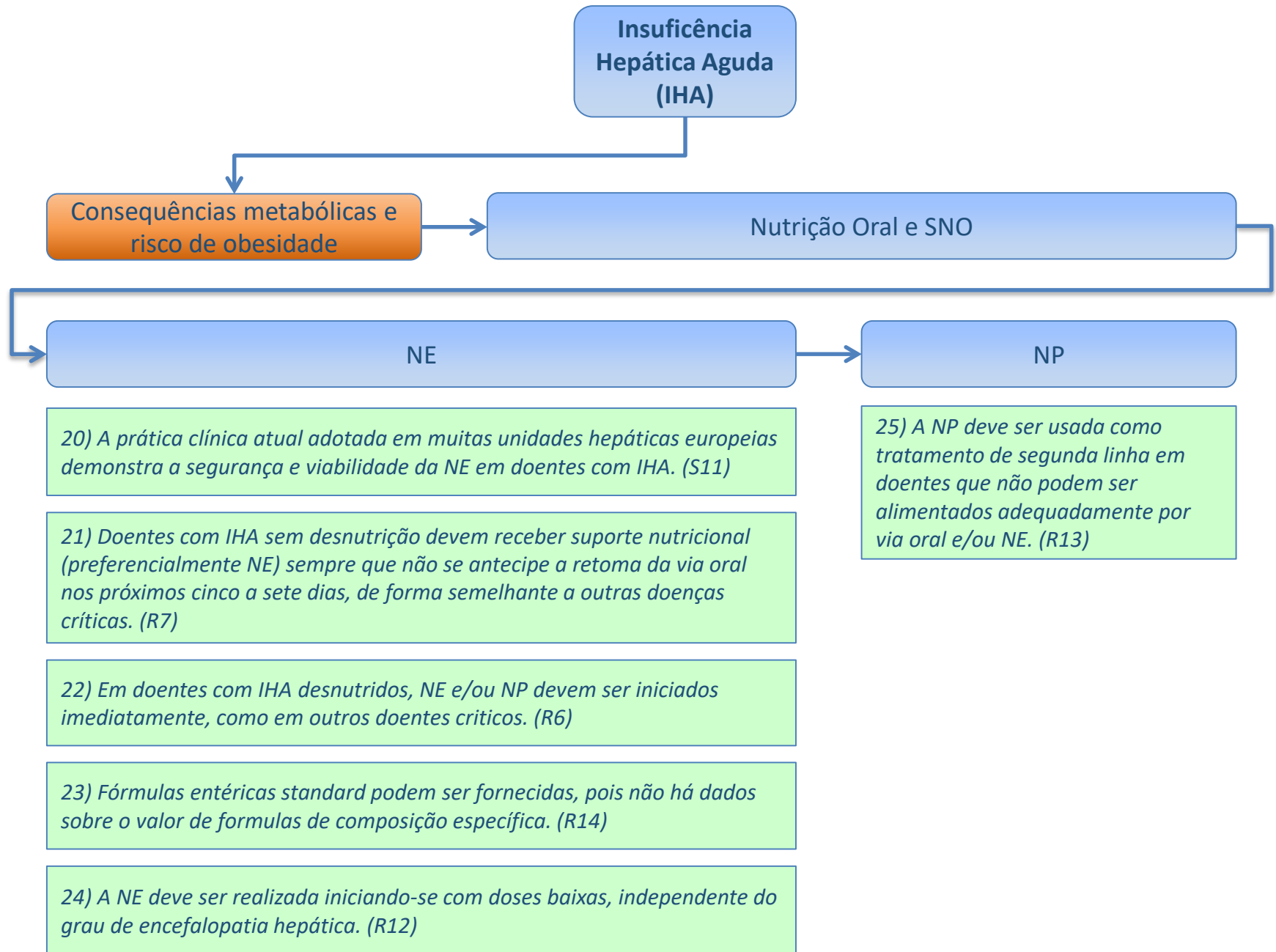
17) Em doentes com encefalopatia hepática ligeira, SNOs devem ser usados quando as necessidades nutricionais não conseguem ser supridas só com nutrição oral. (R10)

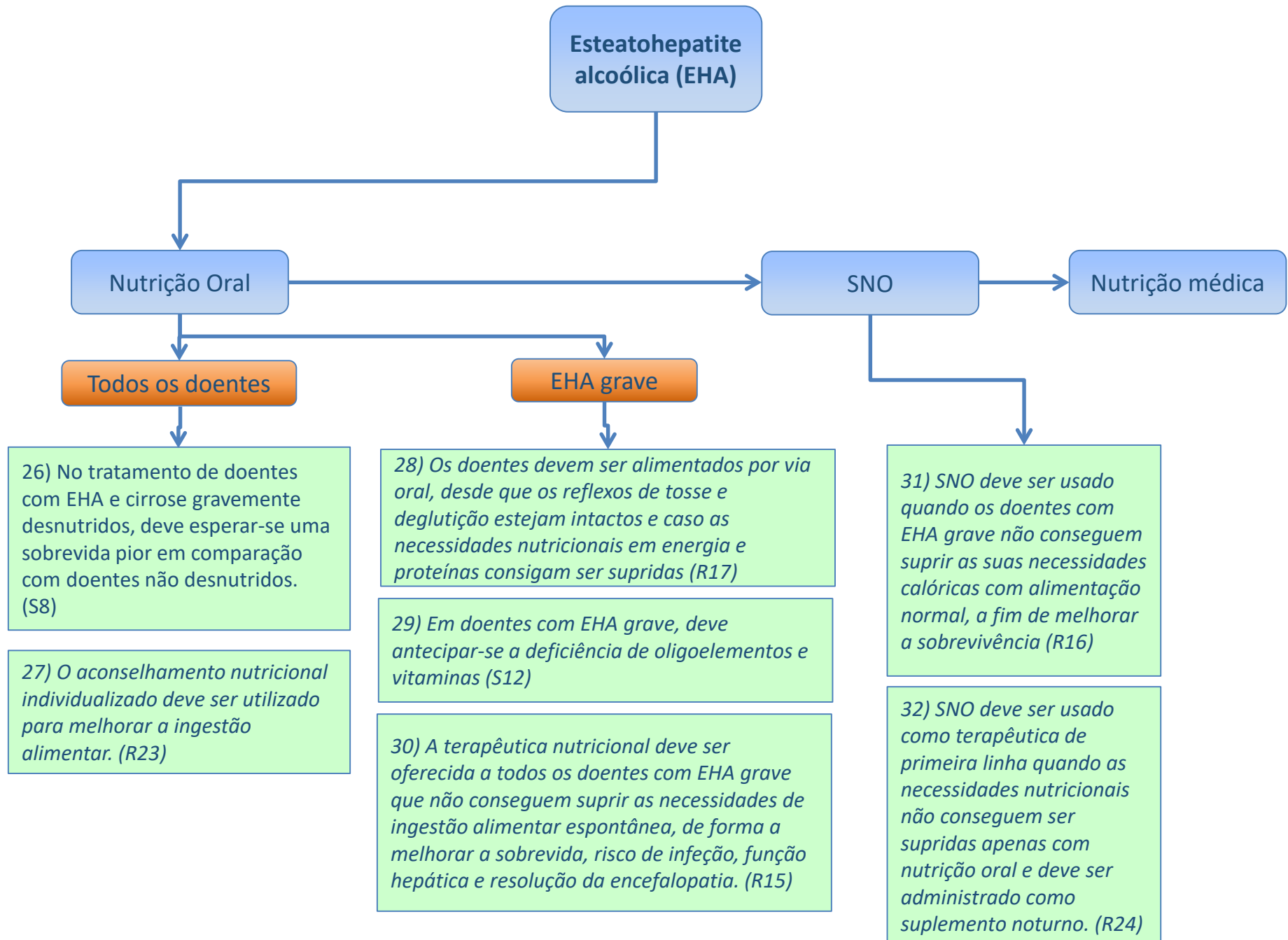
18) Em doentes com doença hiperaguda grave com encefalopatia hepática e amónia arterial muito elevada, que estão em risco de edema cerebral, o suporte nutricional de proteína pode ser adiado por 24-48 horas até que a hiperamonemia seja controlada. Quando a administração de proteínas é iniciada, a amónia arterial deve ser monitorizada para garantir que não ocorra elevação patológica. (R8)

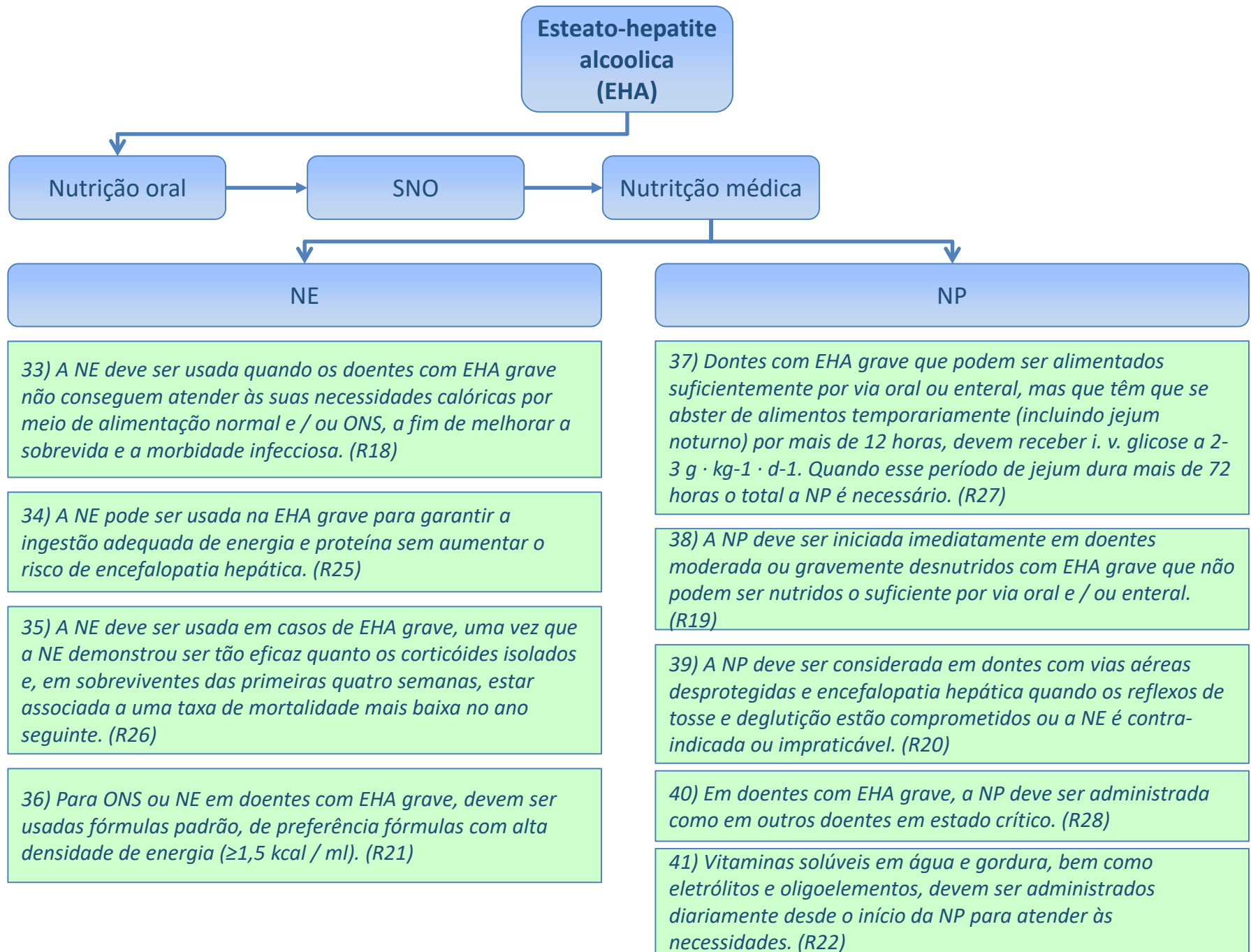
19) Doentes com IHA que não podem ser alimentados por via oral devem receber NE por sonda nasogástrica/nasojunal. (R11)

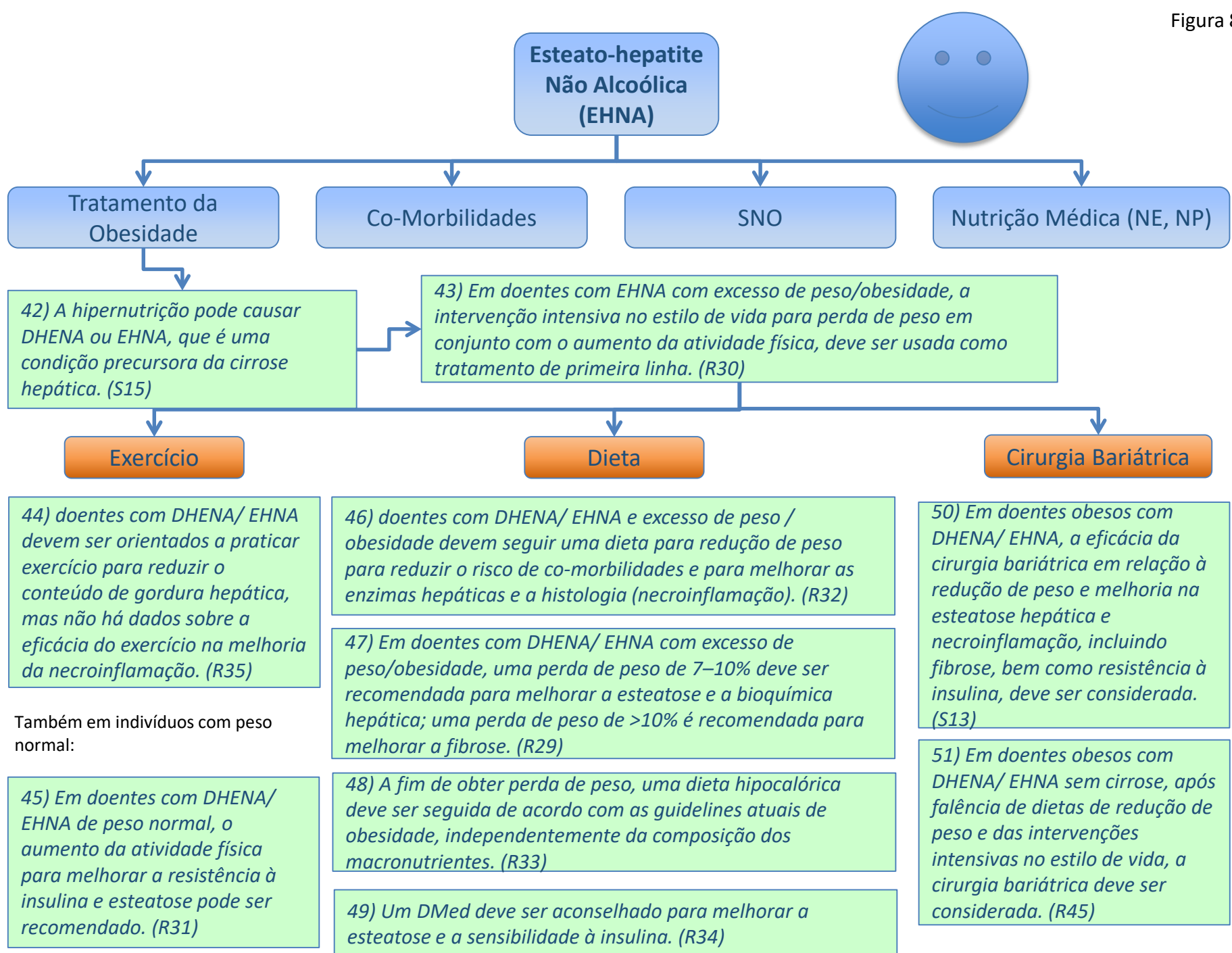
NP

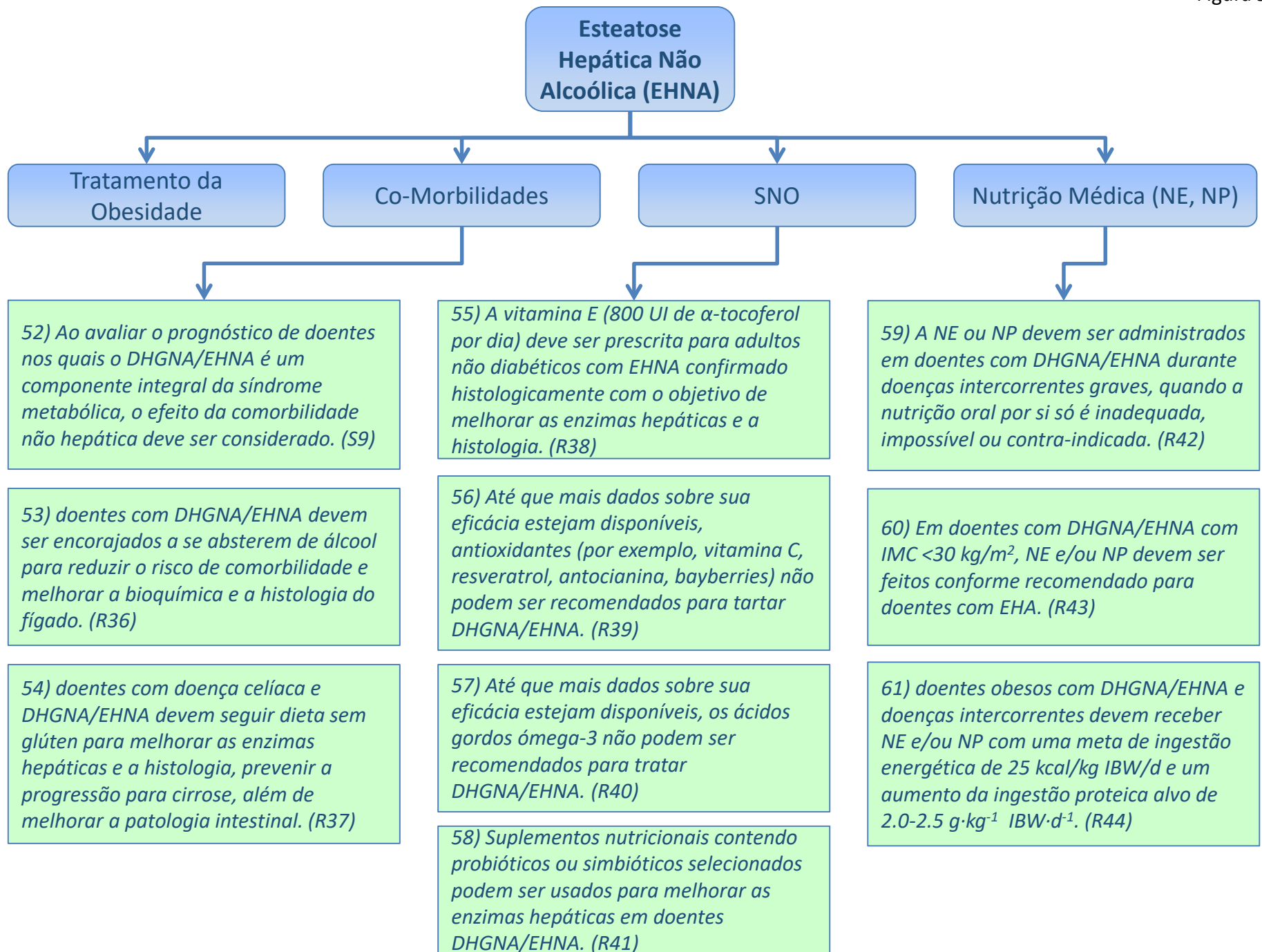
NE













62) Em doentes com cirrose, há uma alta prevalência de desnutrição, depleção de proteínas e deficiência de oligoelementos que deve ser antecipada. (S1)

63) Na cirrose hepática, deve prever-se um comprometimento progressivo dependente do estadio do metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e lípidos, caracterizado por depleção do glicogénio hepático, comprometimento do metabolismo não oxidativo da glicose e redução da taxa de síntese de albumina. (S3)

64) No tratamento de doentes com EHA gravemente desnutridos e cirrose, deve-se esperar uma sobrevida pior em comparação com doentes não desnutridos. (S8)

