

Suplementação de AACR como ferramenta na terapia nutricional de adultos cirróticos: uma revisão de literatura

BCAA supplementation as a tool for nutritional therapy in cirrhotic adults: a literature review

Vinícius Lopes Giacomin¹, Diana Souza Santos Vaz¹

¹Nutricionista

E-mail: Vinícius Lopes Giacomin - vgiacomin9@gmail.com

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura dos últimos cinco anos, a fim de identificar as possíveis implicações da suplementação de AACRs na cirrose hepática em adultos. **Métodos:** o levantamento bibliográfico foi realizado em bases de dados indexadas, incluindo em seu escopo estudos observacionais e ensaios clínicos que avaliassem os possíveis impactos da suplementação de AACRs em pacientes adultos cirróticos. Após aplicação dos critérios de exclusão, um total de 8 estudos foram selecionados para compor esta revisão. **Resultados:** os principais benefícios encontrados indicam melhora significativa no prognóstico, aumento de força muscular e aumento dos níveis de albumina sérica, a administração de AACRs como Late Evening Snacks (LES) também parece estar relacionada à melhores resultados em comparação com a administração durante o dia. **Conclusão:** apesar dos desfechos positivos, a escassez de estudos nos últimos cinco anos, a heterogeneidade de objetivos e a grande variabilidade de propostas metodológicas dificultam uma conclusão assertiva a respeito da eficácia do suplemento. Ensaios clínicos que correlacionem dosagens e desfechos em amostras maiores são necessários para uma melhor compreensão dos efeitos da suplementação de AACR na população cirrótica.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Aminoácidos de cadeia ramificada. Suplementos nutricionais. Avaliação de resultados.

Abstract

Objectives: This study aimed to review the literature from the last five years in order to identify the possible impacts of BCAAs supplementation in adult liver cirrhosis. **Methods:** the bibliographic research performed in indexed databases, included in its scope observational studies and clinical trials that evaluated the potential impacts of BCAAs supplementation in adult cirrhotic patients. After applying the exclusion criteria, a total of 8 studies were included in this review. **Results:** the main benefits found include significant improvement in prognosis, increased muscle strength, and increased serum albumin levels; the administration of BCAAs as Late Evening Snacks (LES) also seems related to better outcomes compared to daytime administration. **Conclusion:** despite the positive outcomes, the scarcity of studies in the last five years, the heterogeneity

of objectives, and the variability of methodological proposals hinder an assertive conclusion regarding the efficacy of the supplement. Clinical trials that correlate dosages and outcomes in larger samples are required for a better understanding of the effects of BCAA supplementation in the cirrhotic population.

Keywords: *Liver cirrhosis. Branched-chain amino acids. Dietary Supplements. Outcomes.*

INTRODUÇÃO

O fígado é a maior glândula do corpo humano e é essencial para a maior parte das funções metabólicas¹. O processo inflamatório difuso crônico do parênquima hepático, leva a alterações estruturais progressivas por meio de fibroses e nódulos de células hepáticas, resultantes do processo constante de cicatrização do tecido². A substituição da estrutura tecidual hepática normal por nódulos e fibrose caracteriza a cirrose³, sendo a fibrose um processo de desregulação da resposta de cicatrização, estimulado pelo processo lesivo do tecido hepático⁴.

A destruição de hepatócitos e a deposição de colágeno sucedem a diminuição de tamanho do fígado e a distorção do tecido hepático². Indivíduos que venham a desenvolver cirrose hepática podem apresentar uma gama de manifestações clínicas com implicações nutricionais, manifestando alterações metabólicas resultantes do não funcionamento adequado das funções hepáticas¹.

Globalmente a prevalência de cirrose hepática é irregular e subestimada, sendo a 14^a maior causa de mortes no mundo, 4^a na Europa e 9^a nos Estados Unidos⁵. No Brasil, 18.923 mortes por cirrose hepática relacionada apenas ao abuso de álcool foram registradas em 2015⁶. Dados do estudo sobre Carga Global de Doenças (*Global Burden of Diseases – GBD*), indicaram que em 2015 o alcoolismo atingiu a nona posição no ranking de fatores de risco de nível 3 que mais contribuíram, no mundo, para anos de vida perdidos por morte ou incapacidade (*Disability-Adjusted LifeYears – DALYs*), representando uma crescente de duas posições em 25 anos⁷. Outro fator etiológico relevante para o desenvolvimento da cirrose é a infecção por hepatite C, a patologia afeta cerca de 170 milhões de pessoas ao redor do mundo e é a principal causa de doenças hepáticas crônicas, sendo que 20 a 30% dos pacientes acometidos desenvolvem cirrose hepática ou carcinoma hepático⁸.

A cirrose também pode ser causada pela esteatose hepática, que se caracteriza pelo acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos, que quando não tratada

corretamente pode evoluir para enfermidades mais graves, além da cirrose, hepatite gordurosa e até mesmo o câncer. A esteatose hepática pode ser classificada em alcoólica que é causada pelo excesso de consumo de álcool e a não alcoólica, que se associa ao excesso de peso, obesidade, sedentarismo, obesidade abdominal, má nutrição e síndrome metabólica (pressão arterial elevada, resistência a insulina, níveis elevados de triglicérides e colesterol). Fatores esses que são considerados modificáveis, ou seja, tem relação com o estilo de vida do paciente¹.

Dentro deste contexto, a terapia nutricional (TN) parece desempenhar papel relevante na melhora da qualidade de vida e prognóstico, uma vez que a desnutrição é prevalente nesses indivíduos e aumenta a incidência de outras complicações nas doenças hepáticas^{9,10}. Uma das ferramentas proposta pela terapia nutricional para cirróticos é a utilização da suplementação de Aminoácidos de Cadeia Ramificada (AACR), principalmente entre pacientes com encefalopatia hepática instalada e desnutrição, visando a melhora da evolução clínica e o retardo da insuficiência hepática¹¹.

Mesmo com sua administração prevista em diretrizes e da ampla recomendação, a eficácia da suplementação de AACR permanece incerta sob muitos aspectos. A presente revisão tem como principal objetivo identificar na literatura atual os impactos da suplementação de AACRs em pacientes adultos portadores de cirrose hepática de qualquer etiologia.

MÉTODOS

O presente estudo consta de uma revisão integrativa da literatura, realizada entre os meses fevereiro e junho de 2022. A pergunta de pesquisa foi elaborada a partir da estratégia PICO: população (adultos cirróticos); intervenção (suplementação de AACRs); comparação (não definida); desfechos (variações sobre o percentual de massa muscular esquelética, variações de força muscular, variações na escala MELD e/ ou classificação Child-Pugh, variações nos níveis de amônia sérica e variações de albumina sérica).

Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as bases de dados indexadas PubMed e Portal de Periódicos da CAPES, as buscas foram realizadas por meio dos seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: Cirrose Hepática; Aminoácidos de Cadeia Ramificada; Avaliação de Resultados; Suplementos Nutricionais. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos publicados em

inglês, português e espanhol, a data de publicação entre os anos de 2017 a 2022, ensaios clínicos e estudos observacionais. Foram excluídos os estudos que não apresentaram relevância quanto ao tema proposto, casos clínicos, artigos de opinião, estudos com animais e artigos que não incluíam adultos como população-alvo.

Os estudos encontrados foram submetidos à eliminação de duplicados e posteriormente à leitura de resumos para aplicação dos critérios de exclusão, a leitura integral da quantia restante determinou aqueles que seriam incluídos ou não na coleta de dados. A coleta de dados dos artigos incluídos foi realizada por meio de tabulação, e a extração organizada em dois modelos similares, desenvolvidos para extrair informações específicas dentro da amostra selecionada, sendo elas: dosagem, tipo de intervenção e principais desfechos identificados (Tabela 1 e 2).

Os impactos da suplementação foram avaliados a partir de cinco possíveis desfechos: variações sobre o percentual de massa muscular esquelética; variações de força muscular; variações na escala MELD e/ ou classificação Child-Pugh; variações nos níveis de amônia sérica; variações de albumina sérica.

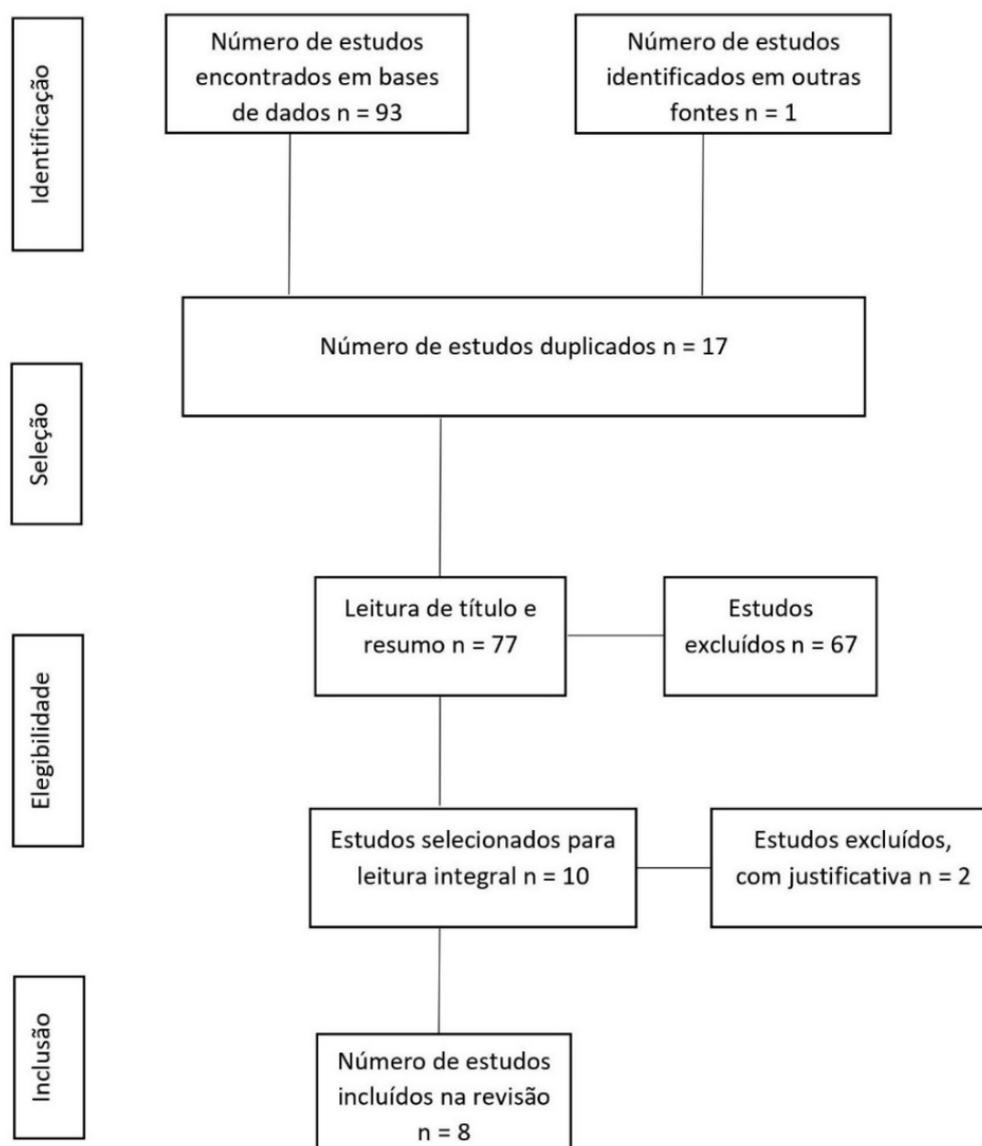
3. RESULTADOS

Um total de 94 artigos publicados entre os anos de 2017 a 2022 foram identificados, dentre eles, 93 foram obtidos por pesquisa em bases de dados indexadas e 1 obtido por busca manual. Após a remoção de artigos duplicados (n=17), a amostra (n=77) foi submetida à leitura de resumos e aplicação dos critérios de exclusão, resultando em 10 artigos para leitura integral (exclusão de 87%). Dentre os artigos restantes, apenas 8 compuseram a amostra final desta revisão (Figura1).

Apenas três ensaios clínicos randomizados foram incluídos, os demais artigos consistiam de estudos observacionais de coorte (n=4) e longitudinal (n=1), metade do material incluído não apresentava grupos-controle em sua metodologia de pesquisa.

As datas de publicação variaram entre os anos: 2017 (n=3); 2018 (n=3); 2019 (n=1); 2020 (n=1).

Figura 1 - Diagrama do fluxo de identificação, seleção e elegibilidade dos artigos incluídos nesta revisão.



Dosagem e tempo de intervenção

O tempo médio das intervenções foi de 11,75 meses, com variação de 2 a 48 meses, a administração suplementar decorreu principalmente em dosagem única (n=5)¹²⁻¹⁶, com exceção de três estudos em que houve fracionamento do material suplementar¹⁷⁻¹⁹. A maior parte dos protocolos avaliaram a suplementação de AACR isoladamente (n=5)^{12,14,17-19}, e três estudos administraram o suplemento em conjunto com intervenções complementares^{13,15,16}. A administração de AACRs como *Late Evening Snacks* foi investigada em três estudos^{12,13,19}.

As dosagens diárias de AACR estipuladas variaram entre 5,5g a 30g, com média de 9g, e apenas um estudo avaliou a relação entre eficácia e dosagem¹⁴. Foram observadas variações consideráveis quanto ao percentual de aminoácidos presentes na composição dos AACRs ofertados: leucina (35% a 100%); isoleucina (24% a 100%); valina (28% a 30%), o percentual médio de distribuição de cada aminoácido (leucina, isoleucina e valina) correspondeu respectivamente à 49/40/29. Apenas um estudo não forneceu informações suficientes quanto a dosagem e composição do suplemento utilizado¹⁹.

Principais desfechos identificados

Metade dos estudos avaliaram a escala MELD e/ou a classificação Child-Pugh pós-tratamento (n=4)^{12,14,17,18}, três constataram melhoras em ambos os indicadores^{12,14,18}, um dos estudos avaliou apenas o sistema de classificação Child-Pugh, e identificou melhora relacionada exclusivamente ao aumento de albumina sérica¹⁷.

Os efeitos da suplementação de AACR no perfil de massa muscular esquelética da população cirrótica foram avaliados em cinco artigos (62,5%)^{13,15,17-19}, em apenas dois observou-se aumento de massa muscular¹³⁻¹⁵, em três estudos não foram identificadas alterações significativas¹⁷⁻¹⁹. A força muscular pós-intervenção foi verificada em três artigos, com evidente melhora em todos^{13,18,19}, entretanto, nenhum protocolo para avaliação de força muscular incluía grupos-controle.

Mais da metade dos artigos (n=5) investigaram alterações na concentração de amônia sérica¹⁵⁻¹⁹, quatro não apresentaram resultados significativos (80%)¹⁵⁻¹⁸, o único estudo a relatar diminuição em relação aos valores de base não apresentava um grupo-controle¹⁹. As variações na concentração de albumina sérica também foram analisadas em cinco estudos^{12-14,17,19}, quatro destes (80%) responderam favoravelmente ao uso da AACRs^{12,14,17,19}. O estudo que não constatou aumento dos níveis de albumina sérica continha a menor dose diária proposta dentre os protocolos (5,5g)¹³.

Tabela 1 – Dose, proporção de aminoácidos, modelo de intervenção e presença de grupo-controle.

Artigos	Dose e frequência diária	Proporção de AACR por dose	Grupo-controle
RUIZ-MARGÁIN et al. ¹⁵	9,46g AACR em pó Dose única diária	3,72g L-leucina 3,03g L-isoleucina 2,75g L-valina	AACR + Dieta alta em proteínas e fibras Dieta alta em proteínas e fibras

Continua

Continuação da tabela 1

Artigos	Dose e frequência diária	Proporção de AACR por dose		Grupo-controle
PARK et al. ¹⁴	4g AACR em grânulos Dose única diária	1,9g L-leucina 952mg L- isoleucina 1,14g L- valina	AACR	Não suplementados
UOJIMA et al. ¹⁹	AACR em pó Duas vezes ao dia	NC	AACR (LES)	NC
HANAI et al. ²⁶	5,56g AACR em pó enriquecido Dose única diária	2,04g L-leucina 1,92g L-isoleucina 1,6g L-valina	AACR (LES)	Não suplementados
KITAJIMA et al. ¹⁷	4g AACR em grânulos Três vezes ao dia	1,9g L-leucina 952mg L-isoleucina 1,1g L-valina	AACR	NC
ROMEIRO et al. ¹⁸	10g AACR em pó Três vezes ao dia	10g L-leucina ou L-isoleucina	AACR (leucina ou isoleucina)	NC
VIDOT et al. ¹⁶	6g AACR em pó Dose única diária	2,3g L-leucina 1,87g L-isoleucina 1,8g L-valina	AACR (LES) + simbióticos	Placebo-controlado (flavorizante e glicose)
HIRAOKA et al. ¹³	5,5g AACR em pó Dose única diária	1,9g L-leucina 2g L-isoleucina 1,6g L-valina	AACR (LES) + exercício de caminhada	NC

NC = Não consta

Tabela 2 – Avaliação de desfechos

Artigos	Varição de massa muscular	Varição de força muscular	Varição escala MELD e ou Child-Pugh	Varição dos níveis de amônia	Varição dos níveis de albumina
RUIZ-MARGÁIN et al. ¹⁵	Aumento	NC	NC	SAS	NC
PARK et al. ¹⁴	NC	NC	Melhora em ambos	NC	Aumento
UOJIMA et al. ¹⁹	SAS	Aumento	NC	Diminuição	Aumento
HANAI et al. ²⁶	NC	NC	Melhora em ambos	NC	Aumento
KITAJIMA et al. ¹⁷	SAS	NC	Melhora de CP	SAS	Aumento
ROMEIRO et al. ¹⁸	SAS	Aumento	Melhora em ambos (grupo isoleucina)	SAS	NC
VIDOT et al. ¹⁶	NC	NC	NC	SAS	NC
HIRAOKA et al. ¹³	Aumento	Aumento	NC	NC	SAS

NC = Não consta

SAS = Sem alterações significativas

DISCUSSÃO

As implicações da suplementação de AACRs em pacientes cirróticos tem sido tema recorrente de estudos nas últimas décadas, predizer sua eficácia se torna um desafio devido às reduções inconsistentes de AACR plasmático, apesar disso, a utilização do suplemento é prevista em diretrizes como ferramenta auxiliadora da terapia nutricional a longo prazo e consensualmente indicada por diferentes autores^{11,20,21}, principalmente no tratamento de complicações como a Encefalopatia Hepática (EH), a Sarcopenia e a Hipoalbuminemia.

Os principais achados desta revisão sugerem que a suplementação de AACRs pode ser benéfica ao paciente cirrótico, sobretudo na melhora do prognóstico^{12,14,17,18} e no combate à hipoalbuminemia^{12,14,17,19}, em contrapartida, as variações encontradas nestes resultados foi pequena, dificultando uma avaliação precisa dos impactos da suplementação. Sabe-se que os resultados da suplementação de AACR sofrem variações consideráveis de acordo com a gravidade da doença e da desnutrição¹⁰. Desfechos não favoráveis foram encontrados na avaliação da composição corporal e dos níveis de concentração de demais biomarcadores, resultados similares podem ser encontrados em revisões conduzidas anteriormente por diferentes autores²².

A comparação entre doses foi abordada em apenas um artigo, no qual foi identificada possível relação dependente entre dose e efeito¹⁴. Nesta revisão não foi possível identificar relação direta entre protocolos com dosagens mais elevadas e melhores resultados.

Efeitos positivos da utilização de LES foram citados em outras revisões²³⁻²⁵, apontando principalmente para seu impacto no balanço nitrogenado e na qualidade de vida destes pacientes. Uma metanálise quantificou os efeitos do LES no metabolismo energético e no substrato oxidativo de pacientes com cirrose hepática. Os resultados evidenciaram elevação significativa do quociente respiratório e de oxidação de carboidratos com tratamento de 1 a 3 semanas, o estudo também identificou que LES rico em proteínas ou AACR tem efeito positivo sobre os níveis de albumina sérica²³. No estudo de Hanai²⁶, que comparou a sobrevida dos pacientes tratados com LES e pacientes não tratados, conclui que a suplementação noturna do BCAA foi associada a um melhor prognóstico em pacientes com cirrose hepática.

No presente estudo, a eficácia de LES foi avaliada em três protocolos^{12,13,19}, todos apresentaram resultados positivos, sobretudo no aumento de força muscular, melhora de prognóstico e sobrevida destes pacientes. Resultado similar foi alcançado no estudo de revisão²⁰ que buscou sintetizar o manejo nutricional indicado para pacientes hospitalizados com complicações da cirrose hepática, o estudo concluiu que a suplementação como LES impacta positivamente no aumento da massa muscular e na prevenção de complicações. O horário de administração parece exercer papel relevante na suplementação de AACR, um estudo conduzido em 2020²⁶ que comparou a utilização do suplemento durante o dia e a noite, mostrou que a administração noturna do suplemento pode contribuir para a melhora da sobrevida do paciente. Sendo assim, a utilização no período noturno resulta em efeitos positivos não observados durante a administração em período diurno, contemplando a melhora no balanço nitrogenado e o aumento dos níveis de albumina sérica²⁷.

A administração de AACRs no tratamento de pacientes com encefalopatia hepática também tem demonstrado efeitos benéficos, estudos sugerem relação direta entre a suplementação e melhoras da performance cognitiva destes pacientes, bem como no aumento de massa muscular, estímulo da síntese proteica e secreção de insulina, além do crescimento de hepatócitos^{16,28}. A hiperamonemia é fundamental na patogênese da encefalopatia hepática, uma vez que a detoxificação de amônia é prejudicada em pacientes cirróticos. A suplementação de AACRs desempenha papel complexo no metabolismo de amônia, sendo responsável pela melhora da detoxificação, favorecendo a síntese de glutamina intramuscular e provendo o nitrogênio necessário ao organismo^{29,30}. Apenas um estudo nesta revisão investigou os efeitos da suplementação de AACRs na encefalopatia hepática, demonstrando resultado positivo na performance cognitiva, não relacionado à diminuição dos níveis de amônia sérica¹⁶. No total, quatro estudos não indicaram alterações significativas nos níveis de amônia sérica pós-intervenção¹⁵⁻¹⁸, resultado semelhante pode ser encontrado em revisão sistemática recente e com maior amostra, em que 77% dos artigos revisados não demonstraram alterações significativas²².

Limitações de pesquisa

Nota-se heterogeneidade quanto aos objetivos primários propostos pelos artigos incluídos nesta revisão, apesar disso, muitos desfechos eram objetos de estudo em

comum entre os protocolos, possibilitando uma análise geral dos impactos da suplementação sob as diferentes perspectivas frisadas anteriormente. A escassez de estudos acerca do tema nos últimos cinco anos, sobretudo de ensaios clínicos randomizados, resulta em uma amostra bibliográfica pequena, e em sua maior parte com populações de estudo pequenas, estes desafios dificultam conclusões assertivas sobre o verdadeiro potencial terapêutico da suplementação de AACRs na população cirrótica.

CONCLUSÃO

Apesar do potencial terapêutico conhecido, e de estar prevista como ferramenta na terapia nutricional de pacientes cirróticos com encefalopatia hepática instalada e desnutrição, a eficácia da suplementação de AACR permanece inconclusiva. Ainda não existem evidências científicas suficientemente fortes que relacionem a suplementação de AACRs com a redução de mortalidade e com o aumento significativo de massa muscular esquelética. Contudo, é bem estabelecido na literatura seu possível impacto na melhora do prognóstico de pacientes, melhora da força muscular e combate da hipoalbuminemia, assim como sua possível relação benéfica no tratamento de encefalopatia hepática.

Torna-se necessário a condução de ensaios clínicos controlados que correlacionem dosagens e desfechos em amostras maiores, para uma melhor compreensão dos reais efeitos da suplementação de AACR na população cirrótica adulta.

REFERÊNCIAS

1. Hasse JM, Matarese LE. Dietoterapia para Doenças Hepatobiliares e Pancreáticas. In: Maham LK, Raymond JL, editors. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 560–85.
2. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(7):629–50.
3. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Taniai M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x.
4. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875.
5. Geong GY, Kang SH, Lee CM. An updated review on the epidemiology, pathophysiology, etiology, and diagnosis of liver cirrhosis. *Preprints.* 2019;1(44):449–61.

6. Melo APS, França EB, Malta DC, Garcia LP, Mooney M, Naghavi M. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(1):61–74.
7. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Biryukov S, Brauer M, Cercy K, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659–724.
8. Nishikawa H, Osaki Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:872152.
9. 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(9):2072–8.
10. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Plauth M, Burgos Peláez R, Rivera Irigoien R. Guía Práctica ESPEN: nutrición clínica en las enfermedades del hígado [ESPEN Practical Guideline: clinical nutrition in liver disease]. *Nutr Hosp.* 2022. 29;39(2):434–472. Spanish. doi: 10.20960/nh.03856.
11. Jesus RP, Nunes ALB, Magalhães LP, Buzzini R; Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. *Terapia nutricional nas doenças hepáticas crônicas e insuficiência hepática. Projeto Diretrizes.* São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2011
12. Maki H, Yamanaka-Okumura H, Katayama T, Ozawa Y, Hosoda A, Kurata N, Amemiya F. Late evening snacks with branched-chain amino acids improve the Fischer ratio with patients liver cirrhosis at fasting in the next morning. *Clin Nutr ESPEN.* 2019; 30:138–144. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.01.003.
13. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(12):1416–23.
14. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Med (Baltimore).* 2017;96(24):1–7.
15. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(1):9–15.
16. Vidot H, Cvejic E, Finegan LJ, Shores EA, Bowen DG, Strasser SI, et al. Supplementation with synbiotics and/or branched chain amino acids in hepatic encephalopathy: A pilot randomised placebo-controlled clinical study. *Nutrients.* 2019;11(8):1810.
17. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, Iwane S, Kuwashiro T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):427–37.

18. Romeiro FG, Ietsugu MDV, Franzoni LC, Augusti L, Alvarez M, Santos LAA, et al. Which of the branched-chain amino acids increases cerebral blood flow in hepatic encephalopathy? A double-blind randomized trial. *NeuroImage Clin.* 2018;19:302–10.
19. Uojima H, Sakurai S, Hidaka H, Kinbara T, Sung JH, Ichita C, et al. Effect of branched-chain amino acid supplements on muscle strength and muscle mass in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(12):1402–7.
20. 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;39(12):3533–62.
21. 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(2):485–521.
22. Ooi PH, Gilmour SM, Yap J, Mager DR. Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;28:41–51.
23. Guo YJ, Tian Z Bin, Jiang N, Ding XL, Mao T, Jing X. Effects of late evening snack on cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018:1989062.
24. Javaid N, Iqbal AZ, Hameeda M. Nutritional management of liver cirrhosis and its complications in hospitalized patients. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(2):246–52.
25. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology.* 2013;58(1):325–36.
26. Hanai, T.; Shiraki, M.; Imai, K.; Suetsugu, A.; Takai, K.; Shimizu, M. Late Evening Snack with Branched-Chain Amino Acids Supplementation Improves Survival in Patients with Cirrhosis. *J. Clin. Med.* 2020; 9, 1013. <https://doi.org/10.3390/jcm9041013>
27. Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y, et al. Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: Comparison with daytime administration. *J Parenter Enter Nutr.* 2003;27(5):315–22.
28. Marchesini G, Dioguardi F., Bianchi G., Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 1990;11(1):92–101.
29. Dam G, Aamann L, Vistrup H, Gluud LL. The role of Branched Chain Amino Acids in the treatment of hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(4):448–451. doi: 10.1016/j.jceh.2018.06.004.
30. Bêmeur C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. *J Nutr Metab.* 2010;2010:489823.

Submissão: 02/07/2022

Aprovação: 27/04/2023