

## ARTIGO DE REVISÃO

TERAPIA NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CIRROSE:  
UMA VISÃO ATUALNUTRITIONAL THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENT WITH CIRRHOSIS:  
CURRENT STATUS

Cristina Toscani Leal Dornelles<sup>1</sup>, Maria Inês de Albuquerque Wilasco<sup>2</sup>, Thais Ortiz Hammes<sup>3</sup>,  
Sandra Maria Gonçalves Vieira<sup>5</sup>, Helena Ayako Sueno Goldani<sup>2,3,5</sup>, Themis Reverbel da Silveira<sup>2,3</sup>

## RESUMO

A anorexia e o hipermetabolismo são aspectos clínicos importantes em crianças com cirrose. Embora muitas das complicações da cirrose sejam semelhantes às aquelas encontradas em adultos, a etiologia e a história natural da progressão da doença e o tratamento clínico em pacientes pediátricos podem ser significativamente diferentes. As alterações metabólicas da doença hepática crônica agravada pela anorexia e desnutrição podem ter implicações negativas no crescimento e desenvolvimento infantil. Crianças com cirrose de evolução progressiva são frequentemente desnutridas e, no entanto, os métodos comumente empregados para avaliação nutricional têm uso limitado nestes pacientes. Mesmo que a importância do estado nutricional sobre o prognóstico destes pacientes seja clara, poucos estudos sobre a terapia nutricional nas hepatopatias da infância têm sido realizados. A avaliação nutricional em crianças com cirrose hepática deve incluir uma completa história clínica e dietética, medidas antropométricas e parâmetros laboratoriais. A recomendação nutricional na cirrose infantil pode variar de acordo com o estado nutricional, idade e quadro clínico. Como a doença hepática crônica em crianças pode impactar significativamente sobre o estado nutricional e conseqüentemente no crescimento e desenvolvimento, o objetivo deste artigo é revisar os aspectos clínicos e fisiopatológicos envolvidos no diagnóstico e manejo nutricional da cirrose hepática em pacientes pediátricos.

**Palavras chave:** Cirrose hepática; avaliação nutricional; manejo dietético; criança; adolescente

## ABSTRACT

Anorexia and hypermetabolism are disorders of paramount importance in children with cirrhosis. Although many complications caused by cirrhosis in children are similar to those found in adults, the etiologic spectrum and natural history of this disease progression and its clinical management in pediatric patients may be significantly different. The metabolic changes caused by chronic liver disease aggravated by anorexia and malnutrition can affect child growth and development. Malnutrition is common in children with cirrhosis and the methods commonly used for their nutritional assessment are limited. Although the importance of the nutritional status on the prognosis of these patients is clear, there are few studies about nutritional therapy in children with cirrhosis. Nutritional assessment in children with liver cirrhosis should include full clinical and nutritional history, anthropometric measurements, and laboratory parameters. The nutritional recommendation for cirrhosis in children may vary depending on age and nutritional and clinical status. Because chronic liver disease in children may have a significant impact on nutritional status, growth, and development, the objective of this study is to review the clinical and pathophysiological aspects involved in the diagnosis and nutritional management of liver cirrhosis in children.

**Keywords:** Liver cirrhosis; nutritional assessment; diet therapy; child; adolescent

Rev HCPA 2010;30(2):140-152

O fígado desempenha um papel essencial no processamento de nutrientes, hormônios, drogas e toxinas, além de atuar na síntese de substâncias metabolicamente implicadas na manutenção da homeostase corporal (1). O órgão sintetiza proteínas plasmáticas (albumina, alfa e gamaglobulinas, fatores de coagulação e proteínas transportadoras), ácidos biliares e contribui com o sistema imunológico. É o principal órgão de detoxificação, um sítio de conversão de compostos endógenos, exógenos e catabolismo de hormônios, participando na regulação dos níveis plasmáticos e respondendo a estímulos hormonais e neurais que regulam a

concentração de glicose. Essas várias funções metabólicas requerem uma considerável quantidade de energia. Apesar do fígado constituir apenas 2% do peso corpóreo, utiliza cerca de 20% do gasto energético basal. Doenças hepáticas graves não apenas agravam a função hepática, mas também exercem consideráveis efeitos extra-hepáticos no metabolismo da glicose, dos lipídios e das proteínas. Por esse motivo, complicações nutricionais são frequentes quando a integridade hepática encontra-se comprometida (1).

A cirrose é uma das principais conseqüências das desordens hepáticas crônicas e repre-

1. Seção de Nutrição Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia, UFRGS.

4. Departamento de Pediatria e Puericultura, UFRGS.

5. Unidade de Gastroenterologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Contato:** Cristina Toscani Leal Dornelles. E-mail: [cleal@hcpa.ufrgs.br](mailto:cleal@hcpa.ufrgs.br) (Porto Alegre, RS, Brasil).

senta o estágio final de praticamente todas as doenças progressivas (2). Representa um estado dinâmico refletindo um processo de competição entre dano celular (necrose), resposta ao dano (fibrose) e regeneração (formação de nódulos) (2). É histologicamente caracterizada pelo desenvolvimento de nódulos regenerativos circundados por cicatrizes fibróticas. A hipertensão do sistema porta se segue à progressão da doença.

A fibrose pode ser considerada como uma encapsulação ou reposição do tecido danificado por uma cicatriz de colágeno (3). A deposição de colágeno no espaço de Disse (entre os sinusóides e os hepatócitos) comprime os sinusóides e a contração das células estreladas (miofibroblastos *like*) presentes nos sinusóides e nas vênulas hepáticas terminais resultam em obstrução ao fluxo sanguíneo que, associada à diminuição dos níveis intra-hepáticos de vasodiladores como o óxido nítrico, promovem o desenvolvimento da hipertensão do sistema porta (4). Isoladamente, a fibrose e a formação de nódulos não representam cirrose. A medida que a cirrose avança, ocorre uma alteração progressiva da arquitetura hepática com compressão de estruturas vasculares e biliares. Essa alteração estrutural leva a uma oferta irregular de nutrientes, oxigênio e metabólitos a diversas partes do fígado e pode perpetuar o processo de cirrose, mesmo quando o fator desencadeante é controlado ou eliminado (2). Até o momento, o transplante hepático é a única opção terapêutica efetiva; no entanto, algumas terapias medicamentosas estão sendo desenvolvidas com o objetivo de reverter ou deter a progressão deste processo (3).

A desnutrição é considerada um dos mais importantes fatores prognósticos na evolução da cirrose (5). Schneider et al. observaram em nosso meio uma prevalência de 16,7% de desnutrição entre crianças cirróticas, através da relação estatura para idade e 32,4% das crianças apre-

sentavam risco nutricional avaliado pela prega cutânea tricípital (6). Os problemas nutricionais em cirróticos apresentam diversas causas: anorexia, ingestão inadequada, hipermetabolismo, além de problemas na síntese e absorção dos nutrientes (7). Em crianças e adolescentes, os acréscimos energéticos necessários para promover o crescimento, aliados à inapetência característica, torna a desnutrição um problema ainda mais difícil de ser combatido. Assim como nos pacientes oncológicos há uma caracterização de síndrome da anorexia-caquexia, sugerimos que esse enfoque possa ser observado nos cirróticos.

Nesta revisão serão abordados aspectos gerais da cirrose em crianças e adolescentes, alguns mecanismos básicos da anorexia-caquexia nos cirróticos, métodos de avaliação antropométrica, a nutrição e os princípios e a prática para um manejo adequado da terapia nutricional da doença hepática crônica (prescrição dietética, suplementação nutricional oral e enteral).

## EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

A frequência da doença hepática crônica é difícil de ser estimada devido ao início insidioso dos sintomas, ocasionando um grande intervalo entre a ocorrência da doença e sua detecção e devido ao fato de muitos pacientes serem assintomáticos até apresentarem descompensação hepática. A prevalência da hepatopatia crônica em crianças não é conhecida, estima-se que ocorra em cerca de 1:10.000 nascidos vivos. Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de um em cada 1000 a 6000 crianças são afetadas por doença hepática, excluindo-se as hepatites infecciosas agudas, e, a cada ano, aproximadamente 15.000 crianças com hepatopatia são hospitalizadas (8).

De uma maneira geral, no grupo pediátrico, as causas de hepatopatia crônica envolvem uma lista heterogênea de doenças que podem evoluir com diferentes prognósticos (Quadro 1).

**Quadro 1-** Etiologia da cirrose em crianças e adolescentes.

Lactentes	Crianças e Adolescentes
Atresia das Vias Biliares Extra-Hepáticas	Cirrose criptogênica
Colestase induzida por Nutrição Parenteral Total (NPT)	Deficiência de Alfa-1 antitripsina
Síndromes Colestáticas Intra-hepáticas progressivas familiares	Colangite Esclerosante Primária
Deficiência de FIC 1 (ATP8B1)	Doença de Wilson
Deficiência de BSEP (ABCB11)	Fibrose Cística
Deficiência de MDR3 (ABCB4)	Doença de Gaucher
Defeitos na síntese da ácidos biliares	Hemocromatose
Síndrome de Alagille	Doença de Niemann-Pick Tipo D
Síndromes Metabólicas	Cisto de Colédoco
Galactosemia	Fibrose Hepática Congênita
Frutosemia	Hipoplasia Biliar Intra-Hepática
Tirosinemia	Doença de Caroli
Doenças do Ciclo da Uréia	Síndrome de Budd-Chiari
Glicogenose (Tipo III e IV)	Hepatite Viral
Hepatite idiopática neonatal	

Fonte: adaptado de Leonis & Balistreri, 2008.

A atresia biliar (AB) responde pela maioria dos casos. A incidência estimada desta doença é de 1:9.600 nascidos vivos no Japão, 1:14.000 nos EUA e 1:15.000 no Reino Unido. Parece haver um discreto predomínio do sexo feminino da ordem de 1,2 meninas afetadas para cada menino (CARVALHO, 2007). No Rio Grande do Sul, Kieling et al. estudaram 112 casos de crianças com AB, cuja prevalência entre as crianças com hepatopatia foi 33,9% de 1982 a 1989, 41,1% de 1990 a 1999 e 25,0% a partir de 2000 (10).

A hepatite crônica pelo vírus C, muito prevalente no grupo de pacientes adultos, está presente em 1:500 crianças entre 6 e 11 anos de idade e 1:250 crianças de 12 a 19 anos (8).

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da cirrose depende da causa da doença hepática, assim como da progressão da fibrose e do grau de falência hepatocelular. Alguns pacientes apresentam sinais e sintomas descobertos por acaso durante uma avaliação médica de rotina ou após uma investigação clínica. Nesses casos denomina-se cirrose latente ou compensada. Em outros, a descoberta da doença hepática pode ser aguda como o aparecimento de hematêmese, encefalopatia, ascite ou infecção. Quando os sintomas da cirrose são aparentes ou progressivos aplica-se o termo cirrose ativa ou descompensada. Portanto, as consequências clínicas da cirrose variam amplamente, desde ausência de sintomas ou sintomas inespecíficos (por exemplo: anorexia, perda de peso, déficit de crescimento, fadiga, fraqueza muscular, dor abdominal, entre outras) até situações clássicas de insuficiência hepática com encefalopatia (2).

Os lactentes com colestase são icterícos e podem apresentar prurido até os 5 meses de idade (11). A hipertensão porta, caracterizada por uma pressão sanguínea anormalmente elevada na veia porta, resulta em um aumento

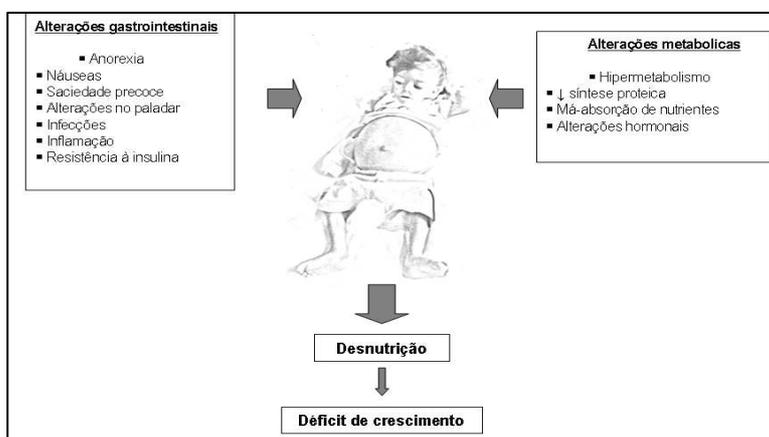
da resistência vascular e do fluxo portal, como já mencionado. Com o intuito de aliviar esta pressão, vasos colaterais são formados permitindo que o fluxo portal alcance a circulação sistêmica. Algumas complicações mais comuns na doença hepática crônica, associada à hipertensão porta são ascite, sangramento de varizes esofágicas e encefalopatia (12).

As crianças e adolescentes com cirrose apresentam risco para desnutrição que está associada com maior frequência de infecções, aumento da morbi-mortalidade, complicações cirúrgicas e menor sobrevida após o transplante hepático (13). Mesmo em cirróticos com doença compensada, há evidências de hipermetabolismo, com aumento da utilização de lipídios e resistência periférica à insulina (14). Estas alterações são especialmente importantes quando ocorrem em crianças e adolescentes, os quais estão em fase de crescimento e desenvolvimento.

### Anorexia-Caquexia

A palavra "caquexia" é de origem grega, em que "kakos" significa "mau" e "hexis" significa "condição, estado", portanto "um estado debilitado da saúde". A diferença mais importante entre desnutrição e caquexia é a preferência por mobilização de gordura poupando o músculo esquelético na primeira, enquanto na caquexia há igual mobilização de gordura e tecido muscular (15).

Anorexia-caquexia em crianças e adolescentes com cirrose é considerada um importante fator prognóstico, capaz de influenciar os resultados clínicos da cirrose na mesma proporção que outras complicações comuns, como a ascite e a encefalopatia (5). A caquexia é inversamente correlacionada com a sobrevida (12). Na figura 1, destacamos as principais alterações gastrointestinais e metabólicas que determinam a desnutrição e déficit de crescimento na infância e adolescência.



**Figura 1** - Causas da anorexia-caquexia na cirrose Criança, masculina, 9 meses, 6.300 g com ascite e 67 cm (escore-Z EI = 2,31) com cirrose por AVB antes de ser submetida ao transplante hepático.

A perda de apetite é comum em cirróticos, sendo que a náusea e a perda de peso podem surgir à medida que a função hepática deteriora e conseqüentemente ocorre a diminuição da síntese proteica. Todos estes fatores podem comprometer o estado nutricional. Inicialmente pode estar associado ao processo natural da doença ou, mais tardiamente, em função da presença de visceromegalia e/ou ascite, os pacientes também apresentam anorexia e saciedade precoce, causas da diminuição da ingestão alimentar. Os pacientes são submetidos, muitas vezes, a dietas pouco palatáveis em decorrência do manejo dietético específico dos pacientes cirróticos.

A saciedade precoce que ocorre devido à diminuição da capacidade de expansão do estômago (piora da acomodação gástrica) e em alguns casos a existência de ascite contribuem para uma ingestão inadequada de nutrientes (5). Esta poderá estar associada a uma dieta hipocalórica não intencional seguida pelo paciente cirrótico, podendo ser atribuída aos efeitos colaterais da hepatopatia crônica (5).

Embora existam controvérsias em relação ao uso da dieta hipoproteica no manejo da encefalopatia hepática, é consensual que o seu uso prolongado pode acarretar prejuízo no estado nutricional (16). Outras causas iatrogênicas da deficiência protéico-calórica incluem as múltiplas hospitalizações, onde a ingestão alimentar pode ser prejudicada pela necessidade de jejum para a realização de exames e procedimentos (17).

### **Alterações Gastrintestinais**

Nos cirróticos, a gravidade dos sintomas gastrintestinais está relacionada à recente perda de peso, à gravidade da doença e associado com a qualidade de vida relatada (5).

Os cirróticos podem apresentar alterações da motilidade intestinal (18) que podem ser manifestadas por dor abdominal, náusea e edema (19). Cada uma dessas alterações pode levar ao desenvolvimento de dispepsia funcional. Outro fator importante é a presença de dificuldade na digestão e absorção de nutrientes devido à hipertensão portal, sugerindo que o controle da pressão na veia porta pode melhorar o estado nutricional (17).

Estudos endoscópicos recentes mostraram algumas alterações na mucosa do trato gastrintestinal superior com similaridades às encontradas no cólon, tais como alterações inflamatórias e lesões vasculares; conseqüentemente, a barreira intestinal encontra-se diminuída. Existe evidência de que a translocação bacteriana com subsequente endotoxemia provoca uma resposta inflamatória que pode desencadear a síndrome da caquexia na do-

ença hepática. Novas abordagens, como a terapia com IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*) e a suplementação com simbióticos mostraram resultados promissores na melhora da função da barreira intestinal (12). Alterações da microflora e disfunção da barreira intestinal apresentam um impacto importante na enteropatia portal. Ambas contribuem para a inflamação sistêmica na cirrose hepática que é considerado um fator de risco para infecções bem como para o desenvolvimento de caquexia (12).

### **Papel da inflamação**

Algumas condições da caquexia estão associadas com os processos inflamatórios basais, que são em parte mediados por um aumento na produção de citocinas pró inflamatórias como interleucina-1, interleucina-6 e TNF- $\alpha$  (15,17). Essas citocinas estão associadas com anorexia e depressão e têm um papel no hipermetabolismo, no catabolismo protéico e na resistência à insulina. Os eventos que desencadeiam o aumento da produção de citocinas na caquexia relacionada à doença ainda não estão esclarecidos. Quando a integridade do intestino está alterada, permite a passagem de endotoxinas bacterianas para o sangue, representado assim um estímulo potente para a produção de citocinas por células mononucleares. O intestino pode ter um papel significativo na patogênese da síndrome da caquexia. Os cirróticos desnutridos apresentam a permeabilidade intestinal aumentada quando comparados com eutróficos (20). Além disso, os receptores de citocinas demonstraram estar elevados na cirrose e caquexia (21) e estão relacionados com o gasto energético.

### **Alterações Metabólicas**

#### **Metabolismo Energético: um estado hipermetabólico**

Um dos determinantes da perda de peso da caquexia é o aumento do gasto energético (15). A circulação hiperdinâmica leva a uma vasodilatação sistêmica e a um volume sanguíneo intravascular aumentado. Conseqüentemente, ocorre um aumento do débito cardíaco e maior utilização de macro e micronutrientes que é a uma causa comum de alto gasto energético (5). Entre os cirróticos, 34% podem estar em estado hipermetabólico e com um gasto energético em repouso de aproximadamente 120% do valor esperado, fatos evidenciados pelos níveis elevados de citocinas pró e antiinflamatórias (5).

Baker et al. sugerem que este aumento do gasto energético pode ser uma das causas para o déficit de crescimento nestes pacientes,

onde se observa um gasto energético de cerca de 40% maior nos desnutridos em comparação com os eutróficos (11).

O estado hipermetabólico presente em crianças com doença hepática difere do frequentemente observado nas crianças com desnutrição por privação de alimentos. A desnutrição na doença hepática ocorre em função do aumento do gasto energético em relação à estatura e não à idade (22). Os adultos cirróticos apresentam uma evidência de catabolismo durante as 8 horas após o jejum, comparado com as 48 horas de indivíduos não cirróticos (23).

Uma característica destes pacientes que não deve ser esquecida é a que se refere à função da barreira intestinal comprometida, promovendo a translocação bacteriana e suas consequências: peritonite bacteriana espontânea, a encefalopatia hepática, febre de origem desconhecida, dentre outras. Essas complicações favorecem o aumento do gasto energético-proteico. Observa-se que os pacientes apresentam uma deterioração no seu estado geral e nutricional, bem como uma piora no estadiamento do paciente na classificação de Child-Pugh (17), um escore muito utilizado na avaliação da gravidade da cirrose mesmo no grupo pediátrico.

### **Síntese e absorção inadequada de macro e micronutrientes**

Em pacientes com cirrose, o estado nutricional é o resultado da interação de diversos fatores, entre eles, má absorção de nutrientes, anorexia, distúrbios hormonais e imunodepressão (24,25). As crianças com hepatopatias devem ter seu crescimento constantemente monitorado e o risco nutricional prontamente identificado (25).

A redução do nível de proteína e de minerais é uma condição clínica comum em cirróticos e pode ser agravado tanto pelo aparecimento de complicações próprias da doença quanto pela adoção de intervenções iatrogênicas. Exemplos destas seriam: o uso de altas doses de diuréticos e/ou a realização de paracenteses necessárias ao controle da ascite e a prescrição de lactulose na prevenção da encefalopatia hepática. Além disso, a perda de sangue decorrente do sangramento das varizes esofágicas e gástricas e a enteropatia portal são algumas das principais causas da perda de proteínas (26).

Alguns dos fatores que influenciam os níveis reduzidos de proteína corpórea são a sín-

tese inadequada de proteínas pelo fígado e a circulação êntero-hepática prejudicada. Em adição a esses fatores, a enteropatia hipertensiva portal pode levar a uma diminuição da absorção de nutrientes. Pode-se inferir que nutrir o paciente cirrótico com quantidade adequada de energia é difícil (5).

A deficiência de vitaminas e minerais é frequentemente observada na cirrose. Nos casos de colestase crônica e enteropatia hipertensiva portal, há diminuição da absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, resultando em deficiências específicas como a de vitamina A, osteoporose como resultado de perda de cálcio e má-absorção de vitaminas D, E, K, deficiências de folato, riboflavina, nicotinamida, ácido pantotênico, vitamina B<sub>12</sub> e tiamina (5).

A diminuição dos níveis de zinco, magnésio, sódio e fósforo é frequente (26,27). É importante ressaltar que a deficiência de zinco pode interferir nos processos de cicatrização, reações imunológicas, metabolismo de proteínas e alterações no apetite e no paladar (5).

Outras condições como alteração da flora intestinal e uma menor síntese e secreção de sais biliares e enzimas pancreáticas também são causas significativas de perda de nutrientes.

A avaliação do estado nutricional é fundamental para verificar se as necessidades fisiológicas dos nutrientes estão sendo atendidas e também para identificar o risco de desnutrição. A desnutrição não é apenas o reflexo de alterações no metabolismo energético e protéico, mas também reflete o balanço de vitaminas, minerais e oligoelementos.

### **Alterações hormonais**

A regulação hormonal do apetite sugere que os mecanismos regulatórios não são somente originados do sistema nervoso central (SNC), mas também mediados por fatores secretados por tecidos periféricos. Os distúrbios nutricionais e alterações do apetite sofrem influência do tipo e da quantidade de nutrientes ingeridos, além de sofrer influência de vários hormônios e peptídeos. Os dados ainda são conflitantes, mas vários hormônios e neuropeptídeos atuam na regulação da fome e do apetite, sendo alguns com ação anorexígena e outros orexígena, destacamos alguns dos principais envolvidos neste complexo equilíbrio (tabela 1).

Tabela 1 - Principais hormônios e neuropeptídeos na regulação da ingestão alimentar em adultos.

Ação/substância	Função fisiológica	Concentração em cirróticos
<b>• ANOREXÍGENA</b>		
<b>Leptina</b>	Inibe o apetite	Aumentada
<b>Insulina</b>	Controla metabolismo da glicose e ↓ ingestão calórica	Normal ou diminuída
<b>Adiponectina</b>	Aumenta perda peso	Aumentado
<b>Peptídeo YY</b>	Reduz o apetite	?
<b>CART</b>	Balanco nitrogenado negativo	?
<b>POMC</b>	↑ Termogênese	?
	↓ Ingestão alimentar	
<b>αMSH</b>	Balanco energético	?
<b>• OREXÍGENO</b>		
<b>Grelina</b>	↑ apetite	Diminuída
<b>NPY</b>	↑ apetite e preferência HC	Aumentado
<b>Resistina</b>	Hiperfagia	?
<b>AgRP</b>	Estimula apetite pelo aroma alimentos	?
<b>MCH</b>		?

**CART**- Transcrito e Regulado para Anfetamina e Cocaína; **POMC**- Pró-opiomelanocortina

**αMSH**- Hormônio Estimulante de Alfa Melanócito; **AgRP**- *Agouti-related protein*

**MCH**- Hormônio Concentrador de Melanócitos; HC - Carboidratos

Fonte: Kaser et al, 2005; Kalaitzakis et al, 2007; Wiest et al, 2008; Diz-Lois et al, 2009

### Ação Anorexígena

**Leptina:** O nome *leptos*, oriundo do grego, significa magro. É uma proteína com 167 aminoácidos produzida, quase que exclusivamente em adipócitos diferenciados, embora seja encontrada em outros tecidos (28). Os níveis de leptina refletem o estado nutricional e são equiparados com a quantidade de tecido adiposo. Os níveis diminuem assim que o jejum se instala (29). A sua ação central no cérebro, especialmente no hipotálamo, é bem caracterizada pela homeostase energética e por sua importância na função reprodutiva (30).

**Insulina:** é um hormônio anabólico, produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas, em resposta aos níveis plasmáticos dos nutrientes, especialmente a glicose. É também secretada em proporção direta ao grau de adiposidade e pode agir de forma sincronizada com a leptina, preenchendo a função de um sinal do grau de adiposidade existente. Distúrbios resultantes da deficiência, excesso ou resistência à sua ação podem resultar em alterações metabólicas levando a mudanças do peso e da composição corporal (31).

**Peptídeo YY3-36:** as duas formas endógenas principais são o PYY<sub>1-36</sub> e o PYY<sub>3-36</sub>. Ambas são biologicamente ativas, mas apenas o PYY<sub>3-36</sub> demonstra grande afinidade com os receptores dos neurônios orexígenos onde age como antagonista (32). A administração de PYY<sub>3-36</sub> mostrou reduzir o apetite significativamente durante 12 horas tanto em indivíduos obesos como em magros (33). Altas concentra-

ções de PYY<sub>1-36</sub> são encontradas em jejum enquanto que as concentrações de PYY<sub>3-36</sub> aumentam após a ingestão de alimentos (33).

**Adiponectina:** é secretada por adipócitos maduros e circula em concentrações extremamente altas, aproximadamente 1000 vezes mais que outros hormônios peptídeos (34). Em humanos a adiponectina circulante está reduzida em obesos, mas aumenta concomitantemente com a perda de peso (35). A concentração elevada de adiponectina está associada com uma melhora da sensibilidade à insulina e da tolerância à glicose (36).

**CART** (Transcrito e Regulado para Anfetamina e Cocaína): relacionado à administração aguda de cocaína e anfetamina, está implicado em uma variedade de processos fisiológicos (37). É um peptídeo que interage com dois importantes mediadores da alimentação o NPY e a leptina. O CART promove o balanço energético negativo, dessa maneira é considerado uma substância anorexígena.

**POMC** (pró-opiomelanocortina): é um pró-hormônio que ativado pela leptina e sob a ação de enzimas específicas dá origem a peptídeos bioativos, como a corticotrofina (ACTH) e as melanocortinas. Todos os peptídeos derivados do POMC demonstram aumento da termogênese e diminuição da ingestão alimentar (38).

**αMSH** (hormônio estimulante de alfa melanócito): é gerado a partir do ACTH que é gerado pelo POMC. A secreção de α-MSH nos neurônios que expressam POMC pode ter im-

plicações fisiológicas fundamentais porque ele desempenha um papel no balanço energético humano (39).

### **Ação Orexígena**

**Grelina:** é um hormônio composto por 28 aminoácidos que foi descoberto em 1999. O prefixo *Ghre* (significa "crescer") descreve uma das principais funções desse peptídeo que é o aumento da secreção de hormônio do crescimento (40). Os níveis plasmáticos de grelina aumentam imediatamente antes da ingestão alimentar e diminuem para níveis basais uma hora após o término do período pós-prandial (41). A concentração de grelina está diminuída na obesidade e aumentada na anorexia nervosa e altera inversamente após intervenção dietética sugerindo que a grelina é um bom marcador do estado nutricional (42).

**Resistina:** é um hormônio peptídeo de 108 aminoácidos e sua secreção é aparentemente estimulada pela insulina, mas dados experimentais são inconsistentes (43). A relação entre resistina e obesidade ainda é controversa indicando que o papel da resistina em humanos permanece incerto e que são necessários mais estudos para esclarecer o papel fisiológico da resistina (44).

**NPY** (neuropeptídeo Y): é um peptídeo com 36 aminoácidos que age como transmissor no SNC, com envolvimento na ingestão alimentar e pela preferência por carboidratos. Dessa forma, é um peptídeo orexígeno que está fortemente envolvido na composição de gordura corporal e obesidade. Parece haver uma relação entre a expressão de leptina e a expressão do gene do NPY (45). As concentrações de NPY estão elevadas antes das refeições para estimular o apetite e a administração central de um fluxo contínuo ou repetidamente leva rapidamente a obesidade.

**AgRP** (*Agouti-related protein*): possui homologia com a proteína agouti. Este peptídeo está expresso no núcleo arqueado do hipotálamo (46) e é regulado pelo jejum (47) e pela deficiência de leptina (46). A AgRP causa hiperfagia quando administrada por injeções intracérebro-ventricular (i.c.v) repetidas ou o aumento da ingestão alimentar após uma única injeção i.c.v. se mantém por uma semana (48), o que é consistente com o seu papel de molécula sinalizadora anabólica.

**MCH** (Hormônio Concentrador de Melanócito): estimula o apetite possivelmente induzido pelo aroma dos alimentos. Os neurônios produtores de MCH são inibidos pelos neurônios produtores de MSH e estimulados pelos neurônios

que contém NPY/AgRP. Camundongos *knockout* para MCH são mais magros quando comparados com camundongos normais (49).

### **AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E SEU DIAGNÓSTICO**

O crescimento é regulado por uma complexa interação entre fatores nutricionais, hormonais e genéticos. Na prática clínica da avaliação nutricional, alguns métodos têm sido tradicionalmente utilizados, enquanto outros mais modernos têm incrementado o arsenal propedêutico. A antropometria, pela facilidade de execução, baixo custo e inocuidade tem se revelado como o método mais utilizado para o diagnóstico nutricional, sobretudo na infância e na adolescência (50). A avaliação subjetiva global e a dinamometria do aperto de mão não foram validadas para crianças e adolescentes. A bioimpedância é afetada pela flutuação na hidratação e dependente da distribuição de água do organismo, não estando indiscutivelmente indicada no caso da doença hepática. A absormetria de duplo raio-X (DEXA), considerada o padrão ouro para avaliação da composição corporal, tem o seu uso limitado pelo alto custo e encontra-se disponível apenas em centros especializados. Portanto, a necessidade de um método mais simples na avaliação da desnutrição em cirróticos é ainda um desafio.

A avaliação nutricional inclui a avaliação médica, antropométrica e história dietética. O cuidado de uma equipe multidisciplinar nutricional vai favorecer a avaliação e o plano de cuidado (11).

O diagnóstico do estado nutricional deve ser realizado a partir da combinação de parâmetros clínicos, antropométricos, e laboratoriais. Assim, ainda não existe método de avaliação nutricional considerado "padrão ouro", para crianças e adolescentes com cirrose, em razão de suas limitações e influências de fatores independentes do estado nutricional.

### **Parâmetros Antropométricos**

A avaliação antropométrica do paciente com hepatopatia é difícil por causa da ocorrência de organomegalia, ascite e/ou edema periférico, frequentes nos cirróticos. Estes fatores podem mascarar os parâmetros tradicionais utilizados, como, por exemplo, índices de peso/estatura, peso/idade e índice de massa corpórea (IMC). Portanto, é essencial a avaliação de medidas, tais como as espessuras das pregas cutâneas, circunferência de braço e circunferência muscular do braço. O acompanhamento regular destes pacientes pode detectar sinais precoces de comprometimento nutricional, evitando o aumento de sua gravidade e as sequelas da desnutrição na vida adulta.

Alguns parâmetros não são afetados pela presença de ascite e edema periférico (51,52). Esses parâmetros são a medida da circunferência do braço (CB), circunferência muscular do braço (CMB) e dobra cutânea tricipital (DCT). Sugere-se que essas medidas sejam realizadas por um clínico experiente no sentido de evitar variabilidades intra e interobservadores. O diagnóstico de desnutrição é estabelecido quando a CMB e/ou DCT estiverem com valores abaixo do percentil 5 (53).

Os parâmetros antropométricos são diversos e geralmente adotados de acordo com sexo e idade.

### Crianças de zero a cinco anos

Na avaliação dos dados antropométricos das crianças de zero a cinco anos recomenda-se utilizar o *software* WHO Anthro, 2009 que determina os percentis e escores-Z para as relações Peso para Estatura (P/E), Peso para Idade (P/I), Estatura para Idade (E/I), Índice de Massa Corporal para Idade (IMC), CB, DCT, PCS (54).

Para a classificação antropométrica do estado nutricional adota-se o padrão da WHO, 2006, que compara os índices de E/I e IMC, confirmados pela CB, DCT e PCS (55,56). Segundo critérios recomendados, a eutrofia pode ser definida a partir do ponto de corte do escore-Z +1,00 e -1,00 (percentil 15 e 85). A desnutrição pelo escore-Z para E/I e IMC abaixo de -2,00 (< percentil 3). O possível risco para sobrepeso a partir do IMC entre +1,00 e +1,99 (percentil 85 e 95), o sobrepeso entre +2,00 e +2,99 (percentil 95 e 99) e a obesidade, pelo índice IMC acima de + 3,00 (> percentil 99). O risco nutricional pode ser definido pelo escore-Z  $\leq -1,00$  (< per-

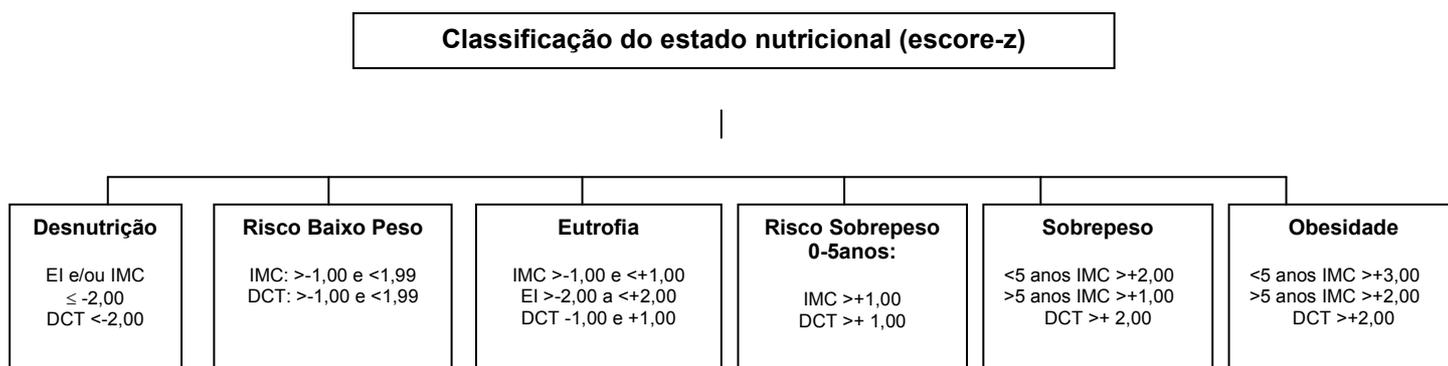
centil 10) para IMC (57). Na classificação do estado nutricional, em que se utiliza mais de uma relação dos índices antropométricos (E/I, P/E e IMC), havendo discrepância entre as faixas utilizadas, pode-se considerar o menor valor.

### Crianças e adolescentes de cinco a dezoito anos

Na análise dos dados das crianças acima de cinco anos utiliza-se o *software* WHO Anthro Plus, 2009, que calcula os percentis e escores-Z para as relações Peso para Idade (P/I) até 10 anos, Estatura para Idade (E/I) e Índice de Massa Corporal para Idade (IMC). Os dados de CB, DCT e PCS das crianças maiores de cinco anos podem ser avaliados pelo programa Frisancho, 2008.

Para a classificação antropométrica do estado nutricional o padrão a ser adotado é o da WHO, 2007, que compara os índices de E/I e IMC, os quais devem ser confirmados pela CB, DCT e PCS. A eutrofia é definida a partir do ponto de corte do escore-Z +1,00 e -1,00 (percentil 15 e 85). A desnutrição pelo escore-Z para E/I e IMC abaixo de -2,00 (< percentil 3). O sobrepeso, a partir do índice IMC entre +1,00 e +1,99 (percentil 85 e 95) e obesidade, acima de + 2,00 (>percentil 95).

A classificação do estado nutricional nas crianças e adolescentes com cirrose, que apresentaram edema e/ou ascite é determinada pela avaliação da estatura e pela espessura da dobra cutânea tricipital, conforme figura 2. Em caso de discrepância entre a antropometria e as dobras cutâneas utiliza-se o menor valor para o diagnóstico do estado nutricional.



**Figura 2** - Critérios adotados para classificação do estado nutricional das crianças e adolescentes com cirrose. Ei= Estatura para Idade; IMC= Índice de Massa Corporal; DCT= Dobra Cutânea Tricipital

### Parâmetros Dietéticos

A história dietética fornece informações valiosas sobre a quantidade e a qualidade dos nutrientes ingeridos. A aplicação de recordatórios alimentares de 24 horas e inquéritos alimentares de frequência na anamnese alimentar, bem como a solicitação do preenchimento de registros alimentares de 2-3 dias viabiliza um exame mais detalhado da alimentação e torna possível estimar as calorias, os macronutrientes, as vitaminas e os minerais da dieta. Além disso, pode-se observar o padrão sócio-cultural, a oferta do tipo de alimento e preparações, volume e fracionamento das refeições, consistência e adequação para a idade.

É importante identificar todos os problemas que envolvem a alimentação, como o conhecimento e habilidades para fornecer a dieta recomendada, a disponibilidade para compra e oferta dos alimentos e os hábitos no horário das refeições, pois algumas das barreiras encontradas podem necessitar de intervenção para viabilizar a prescrição dietética.

### Parâmetros Bioquímicos

Os métodos bioquímicos mais utilizados para avaliação nutricional são a dosagem de albumina, pré-albumina, transferrina, proteína transportadora de retinol, colesterol sérico e o balanço nitrogenado. Alguns destes exames podem ter seus resultados influenciados pela gravidade da hepatopatia, seja porque são sintetizados pelo fígado (albumina, pré-albumina, transferrina e proteína transportadora de retinol) ou porque níveis baixos de colesterol sérico são vistos com maior frequência na doença hepáti-

ca, sem relação ao estado nutricional (58,59). Assim, há dificuldade em discernir as alterações laboratoriais que ocorrem devido à desnutrição ou ao comprometimento hepático. O balanço nitrogenado, que reflete a perda de proteína muscular, é um método bastante útil na avaliação nutricional, porém em cirróticos tem a sua interpretação prejudicada pela nefropatia secundária à hepatopatia.

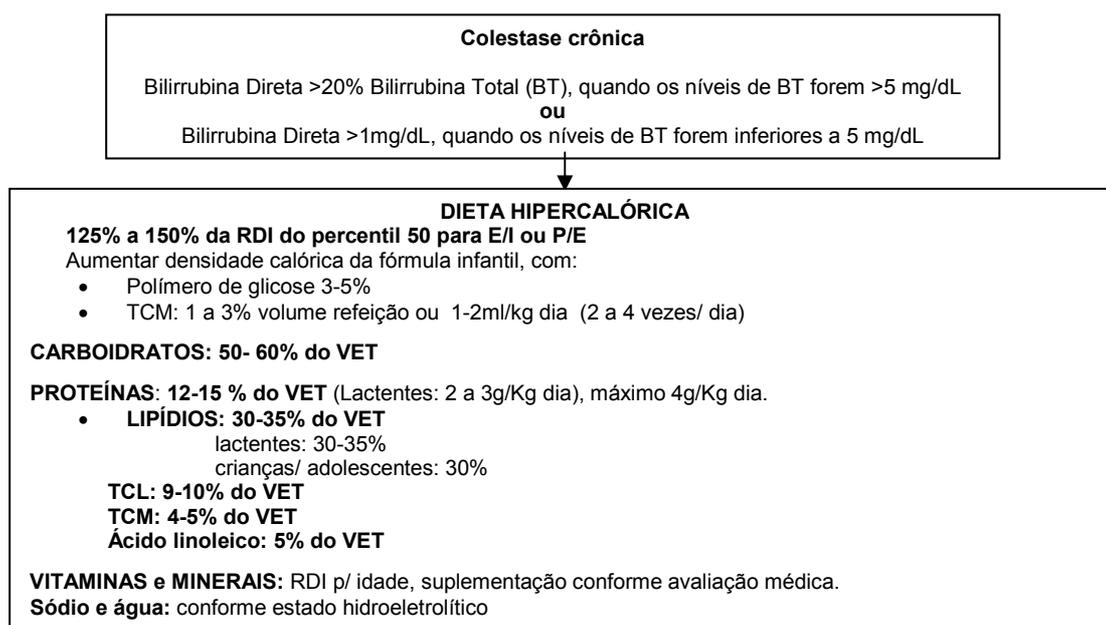
### TERAPIA NUTRICIONAL: princípios e prática

A intervenção nutricional e a prescrição dietética adequada para suplementação oral ou enteral, quando necessária, são fundamentais no manejo das crianças e adolescentes com cirrose.

#### Requerimentos Energéticos e Protéicos

Usualmente é comum observar uma ingestão alimentar reduzida nas crianças e adolescentes com cirrose.

Os requerimentos nutricionais para lactentes com colestase crônica, segundo as diretrizes do *Guideline for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation* (11). A recomendação energética diária deve ser de acordo com das RDIs (*Dietary Reference Intakes*) para a idade ou 150% da recomendação pelo peso. Em nossa prática clínica, na Atresia das Vias Biliares Extra-Hepáticas (AVBEH) sem colestase e /ou cirrose compensada utiliza-se dieta normal para idade e quando há colestase crônica segue-se a recomendação conforme figura 3.



**Figura 3** - Recomendações nutricionais para lactentes com colestase crônica

RDI=Recomendação Diária de Ingestão; VET=Valor Energético Total; P/E=Peso/Estatura; E/I=Estatura/Idade; TCL=Triglicerídeo de Cadeia Longa; TCM=Triglicerídeo de Cadeia Média. Fonte: Moyer V, 2004; Silveira TR, 2007; Feranchak AP, 2007; Baker A, 2007

**Carboidratos:** são a principal fonte de energia dietética, perfazendo cerca de dois terços das calorias de fonte não proteicas. Os efeitos secundários e complicações da alimentação são derivadas do conteúdo osmótico, principalmente por distensão abdominal e diarreia. Apesar da hiperglicemia por resistência à insulina ser incomum, salvo em pacientes que já tenham insuficiência pancreática, recomenda-se à utilização de polímeros de glicose entre 3-5% na alimentação de lactentes.

**Lipídios:** utilizado entre 30-35% das calorias totais da dieta, triglicerídios de cadeia longa (TCL) e triglicerídios de cadeia média (TCM). O aumento da ingestão total de gordura pode causar esteatorreia. Recomenda-se utilizar TCM de 30-50% do total de lipídios, pois são absorvidos diretamente no lúmen intestinal sem necessidade da presença de sais biliares (11) para sua digestão e absorção.

Na prática, os lactentes com colestase devem receber leite materno exclusivo até o sexto mês de idade e complementado se necessário com fórmulas de 1º semestre que possuem a gordura a base de óleos vegetais e TCM (milho, canola, girassol, soja, entre outros). Em crianças maiores, o TCM ou óleos à base de TCM podem ser adicionados às refeições, mas devem ser equilibrados por outros ácidos graxos poliinsaturados (PUFA).

**Proteínas:** lactentes cirróticos com colestase necessitam de ingestão proteica de apro-

ximadamente 2-3 g/kg/dia, quantidade suficiente para promover o crescimento e síntese endógena. A hiperamonemia pode ser observada, devido à insuficiência hepática e ao desvio porto-sistêmico ligados à hipertensão portal. A colestase possui um efeito inibidor sobre o ciclo da uréia ocasionando elevados níveis de bicarbonato plasmático. Amônia ainda pode ser parcialmente detoxificada pela síntese de glutamina localizada na zona perivenular do lóbulo hepático. Esta distribuição do metabolismo da amônia é mantido em nódulos cirróticos. Hiperamonemia por si só não justifica a restrição de proteína na ausência de encefalopatia. Níveis de amônia podem ser reduzidos pelo uso de lactulose ou benzoato de sódio. Restrição proteica abaixo de 2g/kg/dia deve ser evitada, uma vez que poderá conduzir ao consumo endógeno de proteínas musculares.

**Fórmula à base de proteína extensamente hidrolisada:** a utilização sistemática não se justifica pela falta de evidência de má absorção de proteínas na colestase. Contudo, a atrofia da mucosa intestinal é ocasionalmente vista na desnutrição grave quando então a dieta com proteínas extensamente hidrolisadas pode ser utilizada temporariamente. Evidências experimentais e clínicas mostram que um aumento da ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada pode melhorar a composição corporal e o estado nutricional de crianças colestáticas (11).

**Quadro 2** - Recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com cirrose.

Nutrientes	CIRROSE COMPENSADA	CIRROSE DESCOMPENSADA	
		Ascite	Encefalopatia
<b>Calorias</b> (kcal/kg*/dia) *peso atual	<b>Normo a hipercalórica</b> Conforme estado nutricional - <b>Eutróficos:</b> 0-1ano: 120 kcal/kg > 1ano: RDI p/ idade - <b>Risco nutricional e desnutridos:</b> 0-12 meses: 150-200 kcal/kg dia > 1 ano: 125% a 150% RDI idade - <b>Sobrepeso e Obesidade</b> 0-12 meses: 100 Kcal/Kg dia > 1 ano: RDI p/ Idade	<b>Hipercalórica via oral ou via sonda</b> Percentil 50 IMC ou E/I: 125% a 150% RDI <b>Desnutrição:</b> Lactentes: 150-200 Kcal/kg Crianças e Adolescentes: 150-200% RDA	
<b>Proteínas</b> (g/kg*/dia) *peso atual	<b>NORMOPROTEICA</b> <b>**RDI para idade</b> 10-15 % (2 a 3 g/Kg dia), máximo 4 g/Kg dia	<b>NORMOPROTEICA</b> <b>**RDI para idade</b> 10-15 % (2 a 4 g/Kg dia)	<b>RESTRITA</b> Aguda: 1-2g/Kg dia Crônica: 2g/Kg dia
<b>Carboidratos</b> (% kcal total)	<b>NORMOGLICÍDICA 50- 60%</b> (preferência carboidratos complexos)		
<b>Lipídios</b> (% kcal total)	<b>NORMOLIPÍDICA 30-40%</b> <b>lactentes:</b> 35-40% e <b>crianças ou adolescentes:</b> 30% <7% gordura saturada, PUFA, MUFA, <200mg de colesterol/dia		
<b>Vitaminas</b>	<b>RDI para idade</b> Suplementação sob avaliação médica		
<b>Sódio</b>	Hipossódica (1-2 mEq/Kg), se edema ou ascite, HAS <b>ou</b> conforme prescrição médica		
<b>Líquidos</b>	Restrição hídrica, se edema ou ascite <b>ou</b> conforme prescrição médica RH 1000mL/m <sup>2</sup> , se hiponatremia dilucional (0-1ano: Na ≤ 120mEq/L e 1-12 anos: Na ≤130mEq/L)		

IMC= Índice de Massa Corporal; EI= Estatura para Idade; RDI= Recommended Dietary Intake;  
PUFA= ácidos graxos poliinsaturados; MUFA= ácidos graxos monoinsaturados; RH= Restrição Hídrica  
**Fonte:** Feranchak AP, 2007; Hierro L, 2006; Moyer V, 2004; Taylor RM, 2005

**Sódio e líquidos:** o sódio é um eletrólito extracelular que participa da regulação do líquido corporal. Segue-se a recomendação das DRIs para idade e peso da criança a menos que seja indicada uma restrição, em quadros de ascite e/ou edema e hipertensão de difícil controle, a fim de prevenir um quadro de sobrecarga hídrica. Em geral, o cirrótico deve ser estimulado a ingerir pouco sal, evitar o consumo de alimentos embutidos, enlatados e industrializados, pois apresentam elevado teor de sódio na sua composição. Salienta-se que substitutos do sal, também conhecidos como *sal light*, trocam o sódio por outro mineral, como o potássio e o magnésio. Dessa forma, são considerados inapropriados para crianças com cirrose, uma vez que pode agravar ou causar um quadro de hipercalcemia ou hipermagnesemia.

**Vitaminas:** sugere-se a suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) conforme avaliação e prescrição médica, devido ao risco de alterações do metabolismo hepático. Para vitaminas hidrossolúveis, a dose preconizada é de duas vezes a RDA. Chin et al. (64) documentaram baixos níveis de minerais e oligoelementos em crianças com colestase. Selênio, zinco, cálcio e magnésio devem ser suplementados de acordo com os níveis plasmáticos. O ferro pode intensificar o estresse oxidativo, carcinogênese, e fibrogênese em doentes com doença hepática. A deficiência de ferro é incomum na colestase, exceto com perda sanguínea crônica. Níveis de ferro sérico e transferrina não são indicadores confiáveis de deficiência, portanto, sem um marcador confiável da deficiência de ferro não se indica suplementos de ferro.

### **Suplementação Nutricional**

Anorexia é uma característica comum nos doentes hepáticos crônicos como já descrito acima. Apesar da utilização de suplementação nutricional oral, em algumas situações torna-se inviável atingir as necessidades energéticas, sobretudo por via oral, quando a oferta de alimentos menos palatáveis está determinada pelas restrições impostas em função do quadro clínico.

A alimentação por sonda tem sido altamente bem sucedida na superação destes problemas. Alimentação em bolo é preferida na primeira instância por ser mais fisiológica, mas se ela esta associada a vômitos ou se o volume alvo de alimentação não pode ser alcançado por outras razões, a alimentação contínua administrada por bomba de infusão diurna e/ou noturna pode ser indicada. A gastrostomia pode substituir a sonda nasogástrica no tratamento de longo prazo, mas este procedimento deve ser avaliado com cautela pelo risco de sangramento se houver varizes gástricas decorrentes da hipertensão

porta (5). A precoce utilização de alimentação nasogástrica é incentivada em casos selecionados.

Na indicação de suplementação oral e/ou via sonda, recomenda-se o uso de fórmulas à base de TCM com proteína hidrolisada.

Nos casos de cirrose associada à desnutrição moderada e/ou grave e na presença de vômitos, sugere-se utilizar dieta à base de aminoácidos e administrada em bomba de infusão noturna contínua (5).

As complicações são avaliadas na proporção da gravidade da doença hepática, da desnutrição e da duração da alimentação. As crianças e os adolescentes com cirrose devem ser incentivados a continuar experimentando os sabores e texturas, mantendo a sucção, deglutição e mastigação adequadas à sua idade, mesmo que a contribuição nutricional seja insatisfatória.

### **CONCLUSÃO**

As doenças hepáticas crônicas em crianças e adolescentes apresentam diferenças em sua evolução e manejo. Quando associadas à desnutrição, podem causar reflexos diretos na morbi-mortalidade e na qualidade de vida.

Particularidades da avaliação antropométrica e da dietoterapia nas hepatopatias da infância devem ser consideradas a fim de evitar repercussões negativas no crescimento e desenvolvimento, assim como para a prevenção e tratamento das complicações. O aconselhamento nutricional das crianças e adolescentes com cirrose deve garantir uma terapia nutricional adequada.

### **REFERÊNCIAS**

1. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, Schiff's. Disease of the liver. 10<sup>th</sup> edition. Lippincott. Williams & Williams. Philadelphia, 2007:366-92.
2. Hardy S & Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy F, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver disease in children. 3<sup>rd</sup>. Cambridge University Press, 2007:97-137.
3. Schuppan D & Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008 Mar; 371(9615):838-51.
4. Ginâ P, et al. Liver Disease and the Kidney. In: Schier RW ed; Disease of the Kidney and urinary Tract. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007:2179-204.
5. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. J Gastroenterol Hepat. 2008(23):527-33.
6. Schneider ACR, Pinto RB, Silveira TR. Determinação de risco nutricional e desnutrição por antropometria em crianças e adolescentes com cirrose. Arq Gastroenterol, 2007;44(4):345-9.

7. Maio R, Dichi JB, Burini RC. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. *Arq Gastroenterol.* 2000;(37):52-7.
8. Kim WR, Brown RS, Terrault. Burden of liver disease in the United States. Summary of a workshop. *J Hepatol* 2002; 36(1):227-42.
9. Leonis MA & Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology*, 2008;134:1741-51
10. Kielsing CO, Santos JL, Vieira SMG, Ferreira CT, Linhares ARR, Lorentz AL, et al. Biliary atresia: we still operate too late. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):436-41
11. Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2007; 11: 825-34
12. Norman K, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):613-9a.
13. Blecker U, Mehta DI, Davis R, Sothorn MS, Suskind RM. Nutritional problems in patients who have chronic disease. *Pediatrics in Review*, 2000; 21(1):29-32.
14. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G et al. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:346-50.
15. Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:68-81.
16. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004 Jul;41(1):38-43.
17. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2002; 85:83-7.
18. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1362-70
19. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R et al. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41:1464-72.
20. Norman K, Buhner S, Friedrich U, et al. Enhanced intestinal permeability in liver cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;31:35b.
21. Gerstner C, Schutz T, Roske A, et al. Correlation between energy expenditure, nutrient intake, malnutrition and activation of the inflammatory system in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr* 2000; 19:7.
22. Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Mar;36(3):358-63.
23. Müller MJ. Hepatic energy and substrate metabolism: a possible metabolic basis for early nutritional support in cirrhotic patients. *Nutrition.* 1998 Jan;14(1):30-8.
24. Sokol RJ & Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:203-8.
25. Shepherd DR. Management of chronic liver disease. In: Kelly DA, ed. *Diseases of the liver and biliary system in children.* Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 259-81.
26. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:547-60.
27. Gundling F, Teich N, Strebel HM, Schepp W, Pehl C. Ernährung bei leberzirrhose. *Med. Klin.* 2007;102: 435-44
28. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511-25.
29. Moreno-Aliaga MJ, Stanhope KL, Havel PJ. Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3t3-l1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:544-8.
30. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-50.
31. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404(6778):661-71.
32. Keire DA, Mannon P, Kobayashi M, Walsh JH, Solomon TE, Reeve JR Jr. Primary structures of PYY, [Pro(34)]PYY, and PYY-(3-36) confer different conformations and receptor selectivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000 ;279(1).
33. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3989-92.
34. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92.
35. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1594-602.
36. Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet.* 2003 Nov 1;362(9394):1431-2.
37. Hunter RG, Kuhar MJ. CART peptides as targets for CNS drug development. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2003 Jun;2(3):201-5. Review.
38. Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model

- of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med.* 1999 Sep;5(9):1066-70.
39. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GSH, Keogh JM, Madonna ME, et al. A POMC variant implicates-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab* 2006 3:135-40.
  40. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656-60.
  41. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.* 2001;50(8):1714-9.
  42. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr.* 2004;144(1):36-42.
  43. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. [The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):216-29.
  44. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2407.
  45. Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science.* 1996;274(5293):1704-7.
  46. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Lüthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev.* 1997;11(5):593-602.
  47. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of *Agrp* and *NPY* in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci.* 1998;1(4):271-2.
  48. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology.* 1998;139(10):4428-31.
  49. Gura T. Tracing leptin's partners in regulating body weight. *Science* 2000;287:1738-41.
  50. Sigulem DM, Devicenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J Pediatr* 2000; Sup(3):275-84.
  51. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin. Nutr.* 2006;25:285-94.
  52. Gunsar F, Riamondo ML, Jones S et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24:563-72.
  53. Frisancho AR. Anthropometric standards: an interactive nutritional reference of body composition for children and adults. Ann Arbor The University of Michigan Press 2008;149-55.
  54. WHO Anthro for personal computers, version 3, 2009: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>).
  55. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006a.
  56. WHO. Who Child Growth Standards: Methods and development: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age. Geneva: World Health Organization, 2007
  57. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:660-7.
  58. Maio R, Dichi JB, Burini RC: Sensibilidade de indicadores da desnutrição protéico-energética em cirróticos com vários graus de disfunção hepatocelular. *Arq Gastroenterol* 2004;41(2):93-9.
  59. Taylor RM & Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(12):1817-24.
  60. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(3):306.
  61. Silveira TR & Pinto RB. Colestase em crianças. In:Lopez FA & Júnior DC. *Tratado de Pediatria.- Sociedade Brasileira de Pediatria- Barueri, São Paulo: Manole, 2007. p:931.*
  62. Feranchak AP & Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. in: Suchy FJ, Sokol RJ, Balestreri WF. *Liver disease in children.* 3rd Edition. New York: Cambridge. 2007. p: 205-17.
  63. Hierro L. Encefalopatias agudas y crônicas. In: Jara, P. *Transplante hepático en niños.* Madrid. Ergon, 2006. p: 19.
  64. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, Ong TH, Lynch SV, Strong R. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):164-8.

Recebido: 04/03/2010

Aceito: 15/06/2010