

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

CAMILA SAUERESSIG

**ESTADO NUTRICIONAL COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

Porto Alegre, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

CAMILA SAUERESSIG

**ESTADO NUTRICIONAL COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientadora: Profa. Valesca Dall'Alba

Porto Alegre, 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Saueressig, Camila

Estado nutricional como preditor de mortalidade em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada / Camila Saueressig. -- 2018.

75 f.

Orientador: Valesca Dall'Alba.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Risco Nutricional. 2. Avaliação Nutricional. 3. Desnutrição. 4. Cirrose. 5. Mortalidade. I. Dall'Alba, Valesca, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, que sempre me apoiou na realização dos meus objetivos e me incentiva na busca pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa, tornando possível a realização deste trabalho.

O meu especial agradecimento para a minha orientadora Valesca Dall'Alba, fonte de inspiração e exemplo de profissional. Agradeço pelos ensinamentos, carinho, incentivo e pela confiança.

As minhas colegas Pâmela Kremer Ferreira e Joana Hoch Glasenapp, que estiveram ao meu lado na coleta de dados. Agradeço pelo apoio e por todo auxílio, fundamental para a realização deste trabalho.

A nutricionista Thais Ortiz Hammes e a professora Vivian Cristine Luft por todas as contribuições. Agradeço por terem abraçado o projeto junto conosco e por todo aprendizado que proporcionaram.

Aos demais colegas do nosso grupo de pesquisa. Agradeço pela amizade, carinho e apoio.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pela bolsa de estudos e financiamento.

A minha família, por todo amor, apoio, incentivo e confiança. Agradeço por sempre abraçarem meus objetivos junto comigo. Ao Cauê, meu namorado, e a sua família. Agradeço pelo amor, cuidado, incentivo e carinho em todos os momentos.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Cirrose descompensada	15
2.2 Cirrose e alterações no estado nutricional.....	18
2.2.1 <i>Sarcopenia</i>	18
2.2.2 <i>Desnutrição</i>	19
2.3 Avaliação nutricional na cirrose descompensada.....	21
2.3.1 Instrumentos de triagem.....	22
2.3.1.1 <i>Nutritional Risk Screening (NRS-2002)</i>	22
2.3.1.2 <i>Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)</i>	22
2.3.2 Instrumentos de avaliação nutricional.....	23
2.3.2.1 <i>Avaliação antropométrica</i>	23
2.3.2.2 <i>Espessura do músculo adutor do polegar (MAP)</i>	24
2.3.2.3 <i>Força do aperto de mão não dominante (FAM)</i>	24
2.3.2.4 <i>Bioimpedância com ângulo de fase (BIA com AF)</i>	25
2.3.2.5 <i>Avaliação subjetiva global (ASG)</i>	27
2.3.2.6 <i>Marcadores bioquímicos</i>	29
3. JUSTIFICATIVA.....	32
4. QUESTÃO DE PESQUISA.....	33
5. HIPÓTESES.....	34
6. OBJETIVOS.....	35
6.1 Objetivo geral.....	35
6.2 Objetivos específicos.....	35
7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	36
8. CONCLUSÕES.....	55
9. PERSPECTIVAS/CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	67
APÊNDICES.....	70

RESUMO

A cirrose é uma doença hepática crônica, caracterizada por uma fase assintomática, seguida por uma fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações como ascite, hemorragia digestiva e encefalopatia hepática (EH), denominada cirrose descompensada, levando a um aumento da mortalidade. Exerce grande impacto no estado nutricional devido a alterações na ingestão alimentar, absorção e metabolismo dos nutrientes. Entretanto, mesmo com alta prevalência, a desnutrição muitas vezes não é diagnosticada nas admissões hospitalares. A sobrecarga hídrica, pela presença de edema e ascite, são fatores que seguidamente levam ao diagnóstico equivocado, reforçando a importância da utilização de métodos de avaliação adequados. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o risco e estado nutricional de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada através de diferentes métodos e verificar a capacidade preditiva das ferramentas de triagem e avaliação nutricional em prever óbito.

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado com pacientes hospitalizados no Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil, no período de abril/2017 a abril/2018. Foram incluídos indivíduos adultos de ambos os sexos, com cirrose descompensada de diferentes etiologias. A avaliação de risco nutricional foi através das ferramentas Nutritional Risk Screening (NRS-2002) e Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT). A avaliação nutricional compreendeu: índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricípital (DCT), circunferência muscular do braço (CMB), músculo adutor do polegar (MAP), força do aperto de mão (FAM), ângulo de fase (AF) e avaliação subjetiva global (ASG). A acurácia dos métodos em prever óbito foi avaliada por curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e

a análise multivariável por Regressão de Cox. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Foram avaliados 100 pacientes ($60,1 \pm 10,5$ anos e 63% homens). A ocorrência de óbito no período do estudo foi de 34%. A ferramenta RFH-NPT identificou 85% dos pacientes que foram a óbito com alto risco nutricional, superior a NRS-2002 (52,9%). Em modelos ajustados para gravidade da doença hepática, pacientes desnutridos pela CB (HR 3,45: 1,64–7,27) e DCT (HR 2,44: 1,08–5,50) apresentaram maior risco de óbito. No mesmo modelo, medidas mais altas de CB (HR 0,89: 0,82–0,98, para cada incremento de 1 cm) e MAP (HR 0,85: 0,74–0,98, para cada incremento de 1 mm) estiveram associadas a um menor risco de óbito.

Em conclusão, a ferramenta de triagem RFH-NPT identificou mais indivíduos em risco nutricional, sendo indicada para pacientes com cirrose. A desnutrição, avaliada através das medidas antropométricas CB e DCT, foi considerada um preditor de mortalidade. Estes resultados reforçam a importância da triagem e da avaliação nutricional precoce de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada através de métodos rápidos, simples e que não sofram interferência das alterações hídricas.

Palavras-chave: risco nutricional; avaliação nutricional; desnutrição; cirrose hepática; mortalidade.

ABSTRACT

Cirrhosis is a chronic liver disease, characterized by an asymptomatic phase, followed by a progressive phase marked by the development of complications, such as the presence of ascites, gastrointestinal bleeding and hepatic encephalopathy (HE) called decompensated cirrhosis, leading to an increase in mortality. It has a great impact on the nutritional status due to changes in food intake, absorption and metabolism of the nutrients. However, even with high prevalence, malnutrition is often not diagnosed in hospital admissions. Water overload by the presence of edema and ascites are factors that subsequently lead to misdiagnosis, reinforcing the importance of using appropriate assessment methods. Therefore the objective of this study was to evaluate the risk and nutritional status of patients hospitalized with decompensated cirrhosis, using different methods, and to look at the predictive capacity of the screening tools and nutritional assessment in predicting death.

A prospective cohort study was performed on in-patients by the Gastroenterology Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brazil, during the period from April 2017 to April 2018. It included adults of both sexes with decompensated cirrhosis from different etiologies. The nutritional risk was assessed using the following tools: Nutritional Risk Screening (NRS-2002) and Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT). The nutritional assessment comprised: body mass index (BMI), arm circumference (AC), triceps skinfold thickness (TSF), arm muscle circumference (AMC), adductor pollicis muscle thickness (APMT), handgrip strength (HGS), phase angle (PA) and Subjective Global Assessment (SGA). The evaluation of the accuracy of the nutritional assessment methods compared to the deaths was performed using the ROC (Receiver Operating Characteristic) and the multivariable analysis was performed with a Cox Regression. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

One hundred patients were assessed (60.1 ± 10.5 years and 63% males). Total mortality in the period was 34%. Screening tool RFH-NPT identified 85% of the patients who died as being at high nutritional risk, a higher result than those obtained by NRS (52.9%). In models adjusted for severity of the disease, malnourished patients according to AC (HR 3.45; 1.64–7.27) and TSF (HR 2.44: 1.08–5.50) presented the greatest risk of death. On the same model, greater AC measures (HR 0.89: 0.82–0.98, at every addition of 1 cm) and APMT (HR 0.85: 0.74–0.98, at every addition of 1 mm) were associated with a lower risk of death.

In conclusion, the screening tool RFH-NPT identified more individuals at nutritional risk, and is indicated for patients with cirrhosis. Malnutrition, evaluated by anthropometric measures such as AC and TSF, was considered a predictor of mortality. The results support the importance of screening and early nutritional assessment of patients who are in hospital with decompensated cirrhosis, by quick, simple methods that do not suffer interference from hydric changes.

Keywords: nutritional risk; nutritional assessment; malnutrition; cirrhosis; mortality

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(Ordem alfabética)

AF – Ângulo de fase

ALT – Alanina aminotransferase

ASG – Avaliação subjetiva global

AST – Aspartato aminotransferase

BCAAs – Aminoácidos de cadeia ramificada

BIA – Bioimpedância elétrica

CB – Circunferência do braço

CHC – Carcinoma hepatocelular

CMB – Circunferência muscular do braço

DCT – Dobra cutânea tricípital

DEXA – Absortometria de raio-X de dupla energia

DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica

EH – Encefalopatia hepática

ESPEN – Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo

EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia in Older People

FAM – Força do aperto de mão

HBV – Vírus da hepatite B

HCV – Vírus da hepatite C

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina

IMC – Índice de massa corporal

INR – Razão de normatização internacional

MAP – Músculo adutor do polegar

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

PCR – Proteína C reativa

RFH-GA – Royal Free Hospital – Global Assessment

RFH-NPT – Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool

RM – Ressonância magnética

SCPT – Stair Climb Power Test

SHR – Síndrome hepatorrenal

TC – Tomografia computadorizada

TIPS – Derivação portossistêmica intra-hepática transjugular

TP – Tempo de protrombina

TUG – Timed up and go

1. INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas representam um importante problema de saúde pública. Estão associadas a elevados custos com tratamentos, períodos prolongados de acompanhamento ambulatorial e internações hospitalares, com alto impacto socioeconômico.^{1,2} A cirrose é uma doença hepática crônica, caracterizada por fibrose avançada, cicatrização e formação de nódulos regenerativos no fígado.³ Foi a principal causa de internação por doença hepática no Brasil no período de 2001 a 2010, independentemente da etiologia, sendo responsável por 35% das internações, com uma média de 29.800 casos por ano.⁴

A hepatite crônica por vírus C (HCV), juntamente com o uso crônico de bebidas alcoólicas, ainda são as principais causas de cirrose em países ocidentais, inclusive no Brasil.^{5,6} Entretanto, concomitante a avanços rápidos no tratamento do HCV e ao aumento da obesidade, a incidência de cirrose relacionada à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) vem aumentando rapidamente.⁷

Sua história natural é caracterizada por uma fase assintomática, seguida por uma fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações, como a presença de ascite, hemorragia digestiva e EH.^{8,9} A cirrose descompensada está associada a um aumento da frequência de hospitalizações,^{10,11} e da mortalidade em relação à doença compensada.¹² Exerce grande impacto no estado nutricional, podendo levar ao desenvolvimento de sarcopenia e desnutrição devido a alterações na ingestão alimentar, absorção e metabolismo dos nutrientes.¹³

A desnutrição é encontrada em 5 a 99% dos indivíduos com cirrose¹⁴, sendo que essa variação pode ocorrer devido ao sexo, idade e etnia do indivíduo, gravidade do dano hepático, bem como aos métodos e valores de referência utilizados para diagnóstico.^{14,15,16} Já a sarcopenia é caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa, força e função

muscular.¹⁷ Em pacientes com cirrose, é uma condição secundária a doença¹⁸ e tem uma prevalência estimada em 40 a 90%.^{19,20}

Há disponíveis métodos objetivos e subjetivos para avaliação nutricional. Entretanto, a realização da avaliação nutricional de pacientes hospitalizados descompensados e a definição do instrumento mais adequado é um desafio, devido as alterações metabólicas, imunológicas e de composição corporal que estes indivíduos apresentam.²¹ Nesse sentido, Huynh et al.²² demonstraram em estudo retrospectivo que de 231 pacientes hospitalizados com cirrose (91% Child-Pugh B ou C) no período de 24 meses, apenas 57% foram avaliados na admissão. Assim, a desnutrição é por vezes subestimada, pouco registrada, com prevalência estimada por dados assistenciais muito inferior em relação a estudos prospectivos.^{23,21,24,25}

Tanto a desnutrição como a sarcopenia estão associadas a piores desfechos clínicos, como diminuição da qualidade de vida,²⁶ risco aumentado de complicações mais graves como ascite²⁷ e EH,²⁸ aumento do risco de infecções,¹⁵ bem como representam um fator de risco independente para óbito.^{19,21,29,30}

Sendo assim, a avaliação precoce do estado nutricional é de extrema importância, visto que se correlaciona diretamente com o prognóstico do paciente. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar o risco e estado nutricional de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada através de diferentes métodos e verificar a capacidade preditiva das ferramentas de triagem e avaliação nutricional em prever óbito.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Cirrose descompensada

A cirrose é uma doença hepática crônica caracterizada por fibrose avançada, cicatrização e formação de nódulos regenerativos que levam à desestruturação do parênquima hepático.³ Anteriormente foi considerada uma doença irreversível, porém estudos demonstram que tratamentos destinados à causa subjacente, especialmente em estágios iniciais da doença, podem melhorar ou mesmo reverter à fibrose.^{31,32,33}

Vários são os fatores associados ao desenvolvimento da doença, como o uso crônico de bebidas alcoólicas, hepatites virais, DHGNA, doenças autoimunes (hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária), fármacos, doença biliar secundária, doenças metabólicas como hemocromatose e doença de Wilson. Doenças vasculares menos prevalentes como síndrome de Budd-Chiari, além de condições idiopáticas ou criptogênicas, também podem ocasionar a cirrose.³⁴

A hepatite crônica pelo HCV ainda é uma das principais causas de cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e indicação para transplante hepático,^{35,36} juntamente com o uso crônico de bebidas alcoólicas.³⁷ Estima-se que 2 a 3 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV nos EUA.³⁶ Entretanto, concomitante a avanços rápidos no tratamento do HCV, a incidência de insuficiência hepática e CHC relacionada à DHGNA vem aumentando significativamente,³⁸ tornando-se nas últimas décadas uma das causas mais comuns de doença hepática crônica nos EUA e em outros países ocidentais, com uma prevalência de 30% na população americana em geral.³⁹

Entre os anos de 2004 e 2013, o número de pessoas aguardando por transplante hepático nos EUA com DHGNA aumentou em 170%, comparado com um aumento de 45%

pelo uso crônico de bebidas alcoólicas e 14% pelo HCV, tornando a DHGNA a segunda causa mais comum de cirrose que leva ao transplante hepático após o HCV.⁵

Dados sobre a etiologia da cirrose no Brasil ainda são insuficientes, entretanto, o uso crônico de bebidas alcoólicas e a infecção pelo HCV parecem ainda ser as principais causas da doença. Estudo realizado no estado do Espírito Santo com 1.516 participantes demonstrou que 39,7% dos casos de cirrose ocorreram devido ao uso crônico de bebidas alcoólicas; 16% ao uso crônico de bebidas alcoólicas, associado ao HCV ou hepatite B (HBV); 14,5% ao HCV isolado; 8,6% ao HCV associado com o uso de álcool; 13% ao HBV isolado e 7,5% associado ao consumo de álcool. Os autores ressaltam que o abuso de drogas por via intravenosa e histórico previo de cirurgia ou transfusão de sangue foram significativamente associados à infecção pelo HCV.⁶ Ainda no Brasil, a cirrose foi a principal causa de internação por doença hepática no período de 2001 a 2010, independentemente da etiologia, sendo responsável por 35% das internações, com uma média de 29.800 casos por ano.⁴

Sua história natural é caracterizada por uma fase assintomática, denominada cirrose compensada, seguida por uma fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações relacionadas à hipertensão portal e/ou disfunção hepática, denominada cirrose descompensada. Entretanto, um estágio assintomático de várias décadas durante o qual nenhum sinal manifesto da doença é notado é característico das doenças hepáticas crônicas, e mesmo após o início da cirrose, a doença pode permanecer assintomática ou compensada por um longo período.⁸

A doença pode ser classificada em quatro estágios diferentes, cada um com características clínicas distintas e um prognóstico marcadamente diferente. Cada estágio é definido pela presença ou ausência de complicações da cirrose:

- Estágio 01: cirrose sem complicações, ausência de varizes esofágicas e ascite.
- Estágio 02: presença de varizes esofágicas, porém sem sangramento e sem ascite.

- Estágio 03: presença de ascite, com ou sem varizes esofágicas.
- Estágio 04: com sangramento gastrointestinal, com ou sem ascite.

As etapas 01 e 02 correspondem a pacientes com cirrose compensada, enquanto os estágios 03 e 04 referem-se à cirrose descompensada.⁸ A mortalidade nos estágios 03 ou 04 da doença aumenta consideravelmente no período de um ano, com uma prevalência de 20% e superior a 50%, respectivamente; enquanto pacientes nos estágios 01 ou 02 apresentam uma mortalidade de 1% e 3,4%.⁸ Além da presença de ascite e do sangramento de varizes esofágicas, a cirrose descompensada é definida pela presença de complicações clínicas como EH, infecções bacterianas como peritonite bacteriana espontânea (PBE) e síndrome hepatorenal (SHR).^{40,41,42}

Atualmente, os escores de Child-Pugh e MELD (Model of End-Stage Liver Disease) têm sido amplamente utilizados para avaliar clinicamente a gravidade da disfunção hepática.⁴³ O escore Child-Pugh foi inicialmente proposto por Child e Turcotte⁴⁴ para predizer o risco cirúrgico em pacientes submetidos a derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS). A primeira versão incluiu como marcadores de gravidade a albumina, bilirrubina total, ascite, EH e estado nutricional. Pugh et al.⁴⁵ modificaram a classificação, removendo o estado nutricional e incluindo tempo de protrombina (TP) com razão de normatização internacional (INR). Pacientes com escores de 5 a 6 são classificados como Child-Pugh A, de 7 a 9 indicam a classe B e escores de 10 a 15 a classe C. O escore está altamente relacionado com a mortalidade hospitalar,^{46,47} mortalidade na lista de espera por transplante hepático⁴⁸ e sobrevida a longo prazo.⁴⁹ Já o escore MELD foi inicialmente criado para predizer a sobrevida de pacientes submetidos à TIPS.⁵⁰ A versão proposta inicialmente incluía a etiologia da cirrose, porém essa variável se mostrou desnecessária.⁵¹ Atualmente, incorpora três variáveis objetivas, incluindo bilirrubina total, creatinina e INR e tem sido utilizado para classificar a prioridade dos pacientes na fila do transplante hepático.⁴³

Pacientes com cirrose descompensada são hospitalizados com maior frequência em comparação a indivíduos compensados. Volk et al.¹⁰ ao acompanharem 402 pacientes com doença descompensada, referem que 69% apresentaram pelo menos uma reinternação não eletiva, com uma mediana para readmissão de 67 dias. Em uma semana após a alta, 14% dos indivíduos foram readmitidos e 37% reinternaram no prazo de um mês. Outro estudo que acompanhou 1013 pacientes com cirrose por 03 meses, demonstrou que as reinternações ocorrem em 53% dos casos neste período.¹¹

A descompensação da doença também exerce grande impacto no estado nutricional, podendo levar ao desenvolvimento de sarcopenia e desnutrição devido a alterações na ingestão alimentar, absorção e metabolismo dos nutrientes.¹³ Conforme demonstrado em estudos anteriores, a prevalência de desnutrição parece aumentar conforme aumento da pontuação do escore de Child-Pugh.^{52,53}

2.2 Cirrose e alterações no estado nutricional

2.2.1 Sarcopenia

Uma das primeiras consequências nutricionais que pode ser observada em pacientes com cirrose é a perda progressiva e generalizada de massa, força e função muscular, processo conhecido como sarcopenia.^{54,17} A sarcopenia foi descrita principalmente em relação à idade avançada, porém a sarcopenia identificada nos pacientes com cirrose trata-se de uma condição secundária que está relacionada à doença, baixa atividade física ou devido à má nutrição.¹⁸ esta complicação apresenta uma prevalência estimada em 40 a 90% em pacientes com cirrose^{19,20,55} e está associada a piores desfechos como limitações funcionais, redução da qualidade de vida, aumento de infecções e da mortalidade.^{54,56,57}

Para realização do diagnóstico, o European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) recomenda a identificação da redução do quantitativo de tecido muscular,

associado com a função muscular reduzida, identificada pela força muscular ou desempenho físico comprometido. O grupo propôs a categorização da sarcopenia em três subtipos: pré-sarcopenia (quando se observa apenas perda de massa muscular); sarcopenia (quando a perda de massa muscular é acompanhada de perda de força ou de performance muscular); e sarcopenia grave (quando se observa perda de massa muscular, de força e de performance muscular).¹⁷

A massa muscular pode ser avaliada por meio de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), absorptometria de raio-X de dupla energia (DEXA), bioimpedância elétrica (BIA) e antropometria.⁵⁸ A TC e a RM são os métodos mais acurados, além de ter a vantagem de determinar a qualidade muscular, a massa de gordura e a gordura infiltrada no músculo. Entretanto, justificar o uso de equipamentos como TC e RM, por exemplo, é difícil devido ao custo e/ou exposição à radiação. Todavia, estes métodos poderiam ser utilizados se fizessem parte da rotina clínica para monitoramento das lesões hepáticas focais, CHC e avaliação pré-transplante.⁵⁹ Já equipamentos como DEXA e BIA podem apresentar resultados alterados devido à sobrecarga hídrica.^{60,61,62}

A função muscular pode ser avaliada por meio da força do aperto de mão através de dinamômetro⁵⁹ ou através dos testes para identificação de desempenho muscular como: teste de velocidade da marcha, Timed up and go (TUG), Stair Climb Power Test (SCPT), teste de sentar e levantar e teste de apoio unipodal.^{17,63,64}

2.2.2 Desnutrição

A desnutrição é uma das complicações mais comuns associadas à cirrose, definida como um estado resultante da falta de ingestão ou absorção de nutrientes que induz à alteração da composição corporal (como a redução da massa livre de gordura) e massa celular corporal, levando a diminuição da função física e mental e desfecho clínico desfavorável.¹⁸

Sua prevalência na cirrose pode variar de 5 a 99% dos pacientes, dependendo dos métodos de avaliação e pontos de corte utilizados e do dano hepático apresentado.¹⁴

A desnutrição está associada a um risco aumentado de complicações mais graves como ascite, EH, infecções urinárias, pulmonares e PBE, bem como representa um fator de risco independente para óbito.^{27,21,30,65} Em pacientes submetidos ao transplante hepático, a desnutrição foi associada com maiores taxas de complicações infecciosas, maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e maior mortalidade.^{15,66}

Diversos fatores estão envolvidos na piora do estado nutricional, sendo a ingestão oral inadequada um dos principais contribuintes, causada pela presença de sintomas como anorexia, náuseas, vômitos, disgeusia e saciedade precoce.^{13,67} Estes sintomas podem ser desencadeados por alterações da leptina endógena, déficit de minerais como zinco e magnésio e ascite refratária, provocando redução da capacidade de expansão gástrica.⁶⁷ A ingestão alimentar inadequada também está relacionada com as alterações da alimentação e as dietas hospitalares restritivas, dificultando a aceitação da dieta via oral.⁶⁸ Além disso, o jejum prolongado em pacientes com EH e sangramento digestivo, bem como mudanças de comportamento e alterações neurológicas características da EH, também podem comprometer a ingestão alimentar adequada.⁶⁸

Deve-se considerar, também, a má-digestão e a má-absorção de nutrientes presentes na cirrose, que pode ocorrer conseqüente à colestase, pancreatite crônica, redução da síntese e reabsorção de ácidos biliares, enteropatia portal hipertensiva, uso de fármacos para tratamento da EH, como também por alterações morfológicas e funcionais da mucosa intestinal.⁶⁷

Um estado hipermetabólico, decorrente do aumento da utilização de macronutrientes para produção de energia, também pode induzir a sarcopenia e desnutrição. Devido a uma redução nas reservas de glicogênio hepático, ocorre o uso inadequado de gordura e proteína para gliconeogênese. O processo de proteólise e lipólise pode ocorrer mesmo durante curtos

períodos de jejum, como durante a noite, o que não deveria acontecer sob condições fisiológicas normais.⁶⁹

Essa mudança metabólica resulta em níveis circulantes reduzidos de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), podendo agravar ainda mais a proteólise muscular, uma vez que os BCAAs são a fonte de energia preferencial do músculo esquelético e do tecido muscular.⁷⁰ Entretanto, embora BCAAs sejam utilizados para produção de energia nos pacientes com cirrose, a principal causa dos níveis circulantes reduzidos é a sua absorção pelo músculo para auxiliar na desintoxicação da amônia via glutamina sintase.⁷¹ Além disso, o excesso de amônia parece induzir a autofagia do músculo esquelético na cirrose.⁷²

Sendo assim, a avaliação nutricional precisa é de extrema importância, visto que o estado nutricional se correlaciona diretamente com o prognóstico do paciente, e estimativas errôneas de composição corporal e estado nutricional podem levar à desnutrição.⁷³

2.3 Avaliação nutricional na cirrose descompensada

É importante que todos os indivíduos sejam submetidos à triagem nutricional inicial, que é o primeiro passo para avaliar o risco de desnutrição que um paciente apresenta.⁷⁴ Deve ser um processo rápido e simples, que possa ser realizado por profissional de saúde não treinado ou mesmo pelo paciente, com razoável sensibilidade e especificidade.^{75,76}

Já a avaliação nutricional é um processo mais abrangente, que utiliza o histórico médico, nutricional e social; exame físico; medidas antropométricas e dados laboratoriais para avaliação de um indivíduo.⁷⁷ Uma avaliação nutricional devidamente conduzida fornece uma avaliação global do estado nutricional, considerando a relação fundamental entre os parâmetros de avaliação.⁷⁴ Também é de extrema importância para nortear a conduta dietoterápica, visando prevenir, manter ou recuperar o estado nutricional.^{78,79} Entretanto, a definição do instrumento mais adequado para realizar a avaliação nutricional de pacientes

com cirrose descompensada ainda é um desafio, visto as alterações metabólicas, imunológicas e de composição corporal que estes indivíduos apresentam.²¹

Devido a estas alterações, a desnutrição muitas vezes não é diagnosticada nas admissões hospitalares. Neste sentido, Huynh et al.²² mostram em estudo retrospectivo que de 231 pacientes hospitalizados com cirrose (91% Child-Pugh B ou C) no período de 24 meses, apenas 57% foram avaliados na admissão. Já Sam et al.²³ ao analisarem dados retrospectivos das internações por cirrose nos EUA entre 1998 e 2005, mostram que a prevalência de desnutrição foi de apenas 6,1%, muito inferior em relação a estudos prospectivos.^{21,24,25}

2.3.1 Instrumentos de triagem

2.3.1.1 *Nutritional Risk Screening (NRS-2002)*

Ferramenta desenvolvida por Kondrup et al.⁸⁰ revisada e recomendada pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) para identificação do risco nutricional em ambiente hospitalar. É composta por duas etapas: na primeira, utilizam-se quatro questões referentes ao índice de massa corporal (IMC), percentual de perda de peso nos últimos três meses, diminuição da ingestão alimentar na última semana e identificação da gravidade da doença; na segunda etapa, somam-se os escores atribuídos na primeira fase. Se o paciente apresentar idade acima de 70 anos, considerada um indicador de risco nutricional, adiciona-se mais um ponto. Pacientes com uma pontuação igual ou superior a 3 são considerados em risco nutricional, já pacientes com pontuação inferior sugere-se repetir a triagem semanalmente.

(ANEXO 1)

2.3.1.2 Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)

Na busca por ferramentas simples e confiáveis para avaliação do estado nutricional, um grupo de pesquisadores do Royal Free Hospital de Londres, definiu e validou um instrumento denominado Royal Free Hospital – Global Assessment (RFH-GA), que combina a avaliação subjetiva do estado nutricional com o IMC (utilizando peso seco/ajustado), circunferência muscular do braço (CMB) e estimativa de ingestão calórica diária.⁸¹ Porém, é considerado um instrumento demorado e que necessita de profissional treinado para realizar sua aplicação.

O mesmo grupo de pesquisadores desenvolveu em 2012 um instrumento para determinar o risco nutricional em pacientes com cirrose, o RFH-NPT. O esquema leva menos de 3 minutos para ser completado e pode ser utilizado por profissionais não especializados.⁸² O RFH-NPT classifica o risco nutricional como baixo (0 pontos), moderado (1 ponto) ou alto (2-7 pontos). Em primeiro lugar, a presença de hepatite alcoólica aguda ou alimentação através de sonda é avaliada, condições que classificam diretamente o paciente como de alto risco. O segundo passo distingue os pacientes com ou sem ascite ou edema. Então, a pontuação é computada e os pacientes atribuídos ao grupo de risco correspondente.¹⁴ (ANEXO 2)

Borhofen et al.⁸³ mostraram em seu estudo que a pontuação obtida no instrumento RFH-NPT em pacientes com cirrose esteve associado com a deterioração clínica, qualidade de vida, complicações derivadas da doença, além do aumento da mortalidade e necessidade de transplante hepático. Os autores ressaltam que a avaliação de risco de desnutrição através do instrumento possa ser benéfica, especialmente para pacientes nas fases iniciais da doença hepática crônica.

2.3.2 Instrumentos de avaliação nutricional

2.3.2.1 Avaliação antropométrica

É a medida do tamanho corporal e de suas proporções de maneira estática, considerada um método objetivo de avaliação do estado nutricional.⁸⁴ Entre suas vantagens, estão o uso de equipamentos de fácil aquisição e baixo custo, a utilização de técnicas não invasivas e a obtenção rápida de resultados.⁷⁹

Entretanto, indivíduos com cirrose apresentam, na evolução da doença, alterações corpóreas significativas, principalmente quanto ao peso corporal pela presença de edema e ascite. Desta forma, o IMC não é considerado um método sensível de diagnóstico nutricional, pois pode subestimar a presença de desnutrição.⁶⁷ Já as dobras cutâneas e as circunferências parecem não ser influenciadas quando não existe edema generalizado,⁷⁹ porém esses métodos não possuem valores de corte estabelecidos para pacientes cirróticos. Portanto, os resultados antropométricos devem ser confirmados por outros métodos para alcançar a mais alta precisão na avaliação do estado nutricional.⁸⁵

Campillo et al.⁸⁶ padronizaram valores de IMC para pacientes com cirrose considerando a presença de ascite, porém a classificação não tem sido amplamente utilizada, visto que estabelece somente pontos de corte para desnutrição (pacientes sem ascite IMC ≤ 22 kg/m², ascite moderada ≤ 23 kg/m² e ascite tensa ≤ 25 kg/m² são considerados desnutridos), sem informar valores de classificação para eutrofia e excesso de peso.

2.3.2.2 Espessura do músculo adutor do polegar (MAP)

Consiste na medida do músculo adutor do polegar através de plicômetro. Considerado um instrumento simples, de baixo custo e minimamente invasivo⁸⁷ que parece ter correlação significativa com outras variáveis que estimam massa muscular e desnutrição em situações

clínicas diversas.^{88,89,90} Entretanto, a redução visível deste músculo durante a desnutrição parece não estar diretamente relacionada com a doença, mas ocorre progressivamente à medida que as atividades diárias são substancialmente reduzidas pela apatia gerada pela desnutrição.⁸⁷

Estudo realizado por Augusti et al.⁹⁰ com 54 indivíduos cirróticos ambulatoriais, com EH subclínica até grau II, demonstrou que uma redução na espessura do músculo adutor do polegar esteve associada com um grau mais elevado de encefalopatia, apontando uma relação significativa entre os músculos esqueléticos e o comprometimento neurológico nessa população.

2.3.2.3 Força do aperto de mão não dominante (FAM)

Método realizado através de dinamômetro, utilizado para mensurar a força muscular através da avaliação da força do aperto de mão. Trata-se de um método simples, de baixo custo, útil e que não sofre influência das eventuais presenças de ascite e/ou edema.⁹²

Álvares-da-Silva e Silveira⁹² ao avaliarem três grupos de pacientes, sendo 50 deles com cirrose (Grupo 1), com prevalência de escore de Child-Pugh A em 88%, encontraram um percentual de desnutrição através da FAM de 63%. Os autores ressaltam que a FAM foi o único método que se correlacionou a um aumento significativo na incidência de complicações no período de um ano, considerando um parâmetro eficaz para avaliar alterações precoces no estado nutricional. Fernandes et al.⁹³ em estudo com 129 pacientes cirróticos ambulatoriais, com prevalência de escore de Child-Pugh A em 72%, encontraram um percentual de desnutrição semelhante através da FAM (69,3%).

Sharma et al.⁹⁴ ao avaliarem três grupos de pacientes, 352 deles com cirrose (Grupo 3), com prevalência de escore de Child-Pugh B ou C em 77%, encontraram um valor de desnutrição através da FAM de 42%. O método demonstrou uma sensibilidade de 67% e

especificidade de 95% para diagnóstico de desnutrição em relação aos resultados obtidos através da ASG, sendo o método mais sensível, específico e com precisão diagnóstica para identificação da desnutrição em pacientes com cirrose. Daphnee et al.⁹⁵ ao avaliarem 93 pacientes aguardando por transplante hepático (97% com escore de Child-Pugh B ou C), mostram que valores abaixo de 19,5 Kg/f indicaram uma chance 7.8 vezes maior de mortalidade na lista de espera para transplante hepático, com sensibilidade e especificidade de 67% e 75%, respectivamente.

2.3.2.4 Bioimpedância com ângulo de fase (BIA com AF)

A BIA é um método não invasivo, rápido, portátil e seguro, capaz de estimar os compartimentos corporais e a distribuição de fluidos nos espaços intra e extracelulares.⁹⁶ Sua corrente elétrica é imperceptível, com baixa amplitude (800 μ A) e alta frequência (50KHz), o suficiente para gerar resistência aos tecidos não condutores de energia e ao mesmo tempo avaliar a viabilidade celular.⁹⁷

Porém, alterações hídricas e eletrolíticas, como a presença de edema e/ou ascite, podem influenciar os resultados do exame.^{61,62} Nestas situações, é aconselhável o uso da BIA de forma segmentar para obtenção de melhores resultados. Nesse sentido, o AF, que é o ângulo que o vetor impedância forma com o vetor resistência, é indicado, visto que pode ser realizado mesmo em situações nas quais as concepções da BIA não são válidas para estimar a composição corporal.⁹⁸

O AF está associado com a qualidade, tamanho e integridade celular. Valores menores de AF sugerem morte celular ou diminuição da integridade das células, podendo estar associado à existência ou agravamento de doença. Por outro lado, valores mais altos podem se associar à maior quantidade de membranas celulares intactas e a um adequado estado de saúde.⁹⁹ Desta forma, o AF pode ser considerado um indicador do estado nutricional, uma vez

que a desnutrição é caracterizada por alterações no equilíbrio hídrico e alterações na integridade da membrana celular.¹⁰⁰

Fernandes et al.⁹³ ao avaliarem 129 pacientes cirróticos (70,5% Child A) sugerem um ponto de corte de 5.44° para caracterizar desnutrição nesta população. O AF foi o único método de avaliação nutricional que apresentou uma correlação estatisticamente significativa com o escore de Child-Pugh C, em que pacientes apresentaram valores menores em relação às classificações A e B.

Ruiz-Margáin et al.¹⁰¹ ao acompanharem 249 indivíduos portadores de cirrose por um período de 48 meses, encontraram 133 indivíduos desnutridos ($AF \leq 4.9^\circ$). A desnutrição através do AF foi independentemente associada com a mortalidade em pacientes compensados. Em outro estudo, o mesmo grupo de pesquisadores avaliaram os dados de 220 pacientes (65% Child B ou C) por um período de 48 meses, e observaram que a média de AF foi menor em pacientes que apresentaram EH persistente quando comparado ao grupo sem EH ($4,6 \pm 1,17$ vs $5,2 \pm 1,18$, $p = 0,017$). Observaram também que pacientes com $AF \leq 4.9^\circ$ apresentaram uma incidência maior de HE quando comparado a pacientes com $AF > 4.9^\circ$, com valores de 39% vs 13%, respectivamente.¹⁰² Belarmino et al.¹⁰³ ao acompanharem 134 pacientes com cirrose (75% Child B ou C) do sexo masculino por 36 meses, observaram que pacientes com valores de $AF \leq 4.9^\circ$ eram significativamente mais propensos a morrer do que pacientes com valores $> 4.9^\circ$.

2.3.2.5 Avaliação subjetiva global (ASG)

A ASG é um instrumento utilizado na prática hospitalar que coleta informações sobre a ingestão alimentar, alterações de peso e sintomas gastrointestinais, incluindo o exame físico com foco na perda de gordura subcutânea, depleção muscular, edema e ascite.¹⁰⁴ Em conjunto, os itens da ASG são classificados em A, B ou C, conforme a gravidade do caso. O

diagnóstico do estado nutricional é obtido pela combinação de todos os parâmetros, classificando-se os indivíduos subjetivamente em bem nutrido (A), suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido (B) ou desnutrição grave (C). Apresenta vantagens por ser uma ferramenta de diagnóstico nutricional simples, segura e ter baixo custo.^{105,106} (ANEXO 3)

Rojas-Loureiro et al.²⁶ ao avaliarem 127 pacientes ambulatoriais com cirrose (80,3% com escore de Child-Pugh B ou C), encontraram uma prevalência de desnutrição através da ASG de 54,3%. A desnutrição esteve significativamente associada à diminuição da qualidade de vida dos pacientes. Em relação a pacientes hospitalizados, Ciocîrlan et al.²⁵ avaliaram 100 pacientes no momento da admissão (77% com escore de Child-Pugh B ou C) e encontraram uma prevalência de desnutrição de 66%. A ASG esteve significativamente associada aos escores de Child-Pugh e MELD.

Entretanto, estudos anteriores encontraram uma prevalência menor de desnutrição em pacientes com cirrose através da ASG. Álvares-da-Silva e Silveira⁹² mostram uma prevalência de 28%; Fernandes et al.⁹³ encontraram uma prevalência de desnutrição de 20,2%. A diferença pode ser explicada pela gravidade da doença, visto que a prevalência dos estudos acima foi de pacientes com escore de Child-Pugh A, com 88% e 71,6%, respectivamente.

Ferreira et al.¹⁰⁷ e Yadav et al.⁶⁵ mostram que estar gravemente desnutrido pela ASG foi considerado um preditor de mortalidade em pacientes aguardando por transplante hepático. Já Ribeiro et al.¹⁰⁸ mostram que a ASG isolada não foi preditora de mortalidade. Porém, quando analisada juntamente com a CB e com a velocidade da marcha no teste de caminhada de seis minutos, apresentou resultados significativos, aumentando o poder da ferramenta através da união com outros métodos.

2.3.2.6 Marcadores bioquímicos

Marcadores bioquímicos utilizados em indivíduos saudáveis podem não ser adequados para pacientes com cirrose. A pré-albumina e a albumina são proteínas produzidas no fígado, e seus valores são comumente utilizados como indicadores do estado nutricional. Devido à localização de sua síntese e resposta à inflamação, o uso de ambas como indicadores do estado nutricional é questionável, principalmente em pacientes com doença hepática avançada,¹⁰⁹ visto que com a progressão da doença, a síntese de pré-albumina e albumina é reduzida, tornando estes indicadores úteis como marcadores de gravidade da doença hepática, porém com baixa sensibilidade para diagnóstico nutricional.¹¹⁰ Ferreira et al.¹¹¹ mostram em seu estudo que a diminuição dos níveis de albumina sérica não apresentou relação com o estado nutricional de indivíduos aguardando transplante hepático, porém esteve relacionado com a presença de ascite e/ou edema. Chang et al.¹¹² não encontraram correlação entre os dados antropométricos dos indivíduos com os valores de pré-albumina e albumina. No entanto, foi encontrada uma correlação significativa entre estes marcadores e o escore de Child-Pugh.

Hematócrito e hemoglobina aparecem como bons indicadores nutricionais mesmo para hepatopatas, pois independem do metabolismo hepático. Entretanto, os valores podem estar alterados em caso de hipertensão portal grave acompanhada de esplenomegalia maciça e hiperesplenismo, bem como na presença de hemorragias digestivas, inflamação e anemia por doença crônica.¹¹³

A proteína C reativa (PCR) é um marcador conhecido de inflamação na população em geral. Trata-se de um reagente de uma fase aguda, produzido principalmente no fígado após estimulação das interleucinas-1 e 6.¹¹⁴ Deutsch et al.¹¹⁴ demonstram que apresentar PCR acima de 10 mg/L indicou a presença de infecção, com sensibilidade de 68%, especificidade

de 84,5% e área sob a curva ROC de 0,8197 em pacientes com cirrose. Os indivíduos apresentaram valores mais altos de PCR conforme avanço do escore de Child-Pugh.

O magnésio é essencial para muitos processos intracelulares e estruturas do corpo humano, como contração e relaxamento muscular, transdução de sinal neuronal e condução do potencial de ação no miocárdio.¹¹⁵ A maior parte do magnésio do corpo é intracelular, e menos de 1% do total é encontrado no soro. Portanto, uma deficiência significativa pode estar presente mesmo que o nível sérico de magnésio esteja dentro dos limites normais. Em caso de deficiência, as alterações apresentadas podem incluir hipocalcemia, hipocalemia, manifestações cardíacas e neurológicas.¹¹⁵ Quando comparados com a população em geral, indivíduos com cirrose apresentaram níveis inferiores de magnésio.^{116,117,118} Já indivíduos com doença compensada e descompensada parecem não apresentar diferença quanto aos valores do mineral.¹¹⁶ Os baixos níveis de magnésio em pacientes com cirrose podem ser explicados devido a diminuição da ingestão, má absorção, uso de diuréticos (furosemida) e diminuição do nível plasmático de albumina.¹¹⁹

Pacientes com cirrose também apresentam níveis inferiores de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em relação à população saudável.¹²⁰ O IGF-1 é um potente estimulador da síntese de proteínas, e a diminuição da sua concentração tem sido associada a alterações prejudiciais na composição corporal, como redução da ativação da síntese proteica muscular, aumento dos níveis de miostatina e aumento da adiposidade.^{121,122}

Níveis reduzidos de testosterona estão associados à perda de massa muscular e aumento da síntese de gordura¹²³ e até 90% dos homens com cirrose podem apresentar baixos níveis de testosterona.^{124,125} Paternostro et al.¹²⁶ mostram em seu estudo que os níveis de testosterona total foram menores conforme o avanço do escore de Child-Pugh. Os autores também observaram que apresentar baixos níveis de testosterona esteve associado a um risco

maior de descompensação da cirrose ao longo do tempo e a ocorrência de óbito, mesmo em modelos ajustados para Child-Pugh e MELD.

3. JUSTIFICATIVA

Mesmo com alta prevalência em indivíduos com cirrose descompensada, a desnutrição muitas vezes não é diagnosticada nas admissões hospitalares. A sobrecarga hídrica, pela presença de edema e ascite, são fatores que seguidamente levam ao diagnóstico equivocado, reforçando a importância da utilização de métodos de avaliação adequados. A identificação de risco e a avaliação nutricional precoce através de métodos assertivos são essenciais para uma conduta dietoterápica adequada, visando proporcionar um melhor prognóstico ao paciente. Entretanto, ainda são necessários estudos que avaliem quais os melhores métodos para triagem e diagnóstico nutricional e qual a capacidade preditiva das ferramentas em relação à ocorrência de óbito em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.

4. QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a capacidade preditiva de diferentes métodos de triagem e avaliação nutricional para ocorrência de óbito em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada?

5. HIPÓTESE

Hipótese nula: os métodos de triagem e avaliação nutricional não diferem quanto à capacidade preditiva para ocorrência de óbito em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.

Hipótese alternativa: os métodos de triagem e avaliação nutricional diferem quanto à capacidade preditiva para ocorrência de óbito em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo Geral:

Avaliar a prevalência de risco nutricional e o estado nutricional por meio de diferentes métodos e verificar a capacidade preditiva das ferramentas de triagem e avaliação nutricional em relação à ocorrência de óbito em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.

6.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar a prevalência de risco nutricional através das ferramentas NRS-2002 e RFH-NPT em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.
- Avaliar o estado nutricional através das ferramentas: IMC, IMC cirrose, CB, DCT, CMB, MAP, FAM, AF e ASG em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.
- Avaliar a prevalência de sarcopenia através das ferramentas CMB e FAM em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.
- Estabelecer um ponto de corte para diagnóstico de desnutrição através do AF para pacientes com cirrose descompensada.
- Avaliar a sensibilidade e a especificidade dos métodos de triagem e avaliação nutricional em relação à ocorrência de óbito em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.

7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Arm circumference and triceps skinfold are independent predictors of mortality in patients with decompensated cirrhosis

Camila Saueressig¹, Vivian Cristine Luft^{2,3,4,5}, Thais Ortiz Hammes^{3,4}, Pâmela Kremer Ferreira¹, Joana Hoch Glasenapp⁵, Valesca Dall'Alba^{1,3,4,5}

1. Postgraduate Program: Sciences in Gastroenterology and Hepatology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
2. Postgraduate Program of Epidemiology, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
3. Center of Studies on Food and Nutrition, Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA/UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
4. Nutrition Division, HCPA, Porto Alegre, Brazil.
5. Course of Nutrition, Medical School of UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Camila Saueressig
Rua Ramiro Barcelos, 2400, Santana - CEP: 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil.
Telephone: 55 51 994303641
E-mail: camilasaueressig@hotmail.com

Keywords: cirrhosis; nutritional assessment; malnutrition

Conflict of interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial support:

This study was supported by a CAPES and FIPE/HCPA scholarship. The sources of funding were not involved in study design; in collection, analysis and interpretation of the data; in writing the report, or in the decision to submit the article for publication.

Authors' contribution:

Camila Saueressig: elaborated the research project, collected the data and drafted the article; Vivian Cristine Luft: contributed significantly to the analysis and interpretation of the data and reviewed the article; Thais Ortiz Hammes: contributed significantly to the elaboration of the research project and revised the article; Pâmela Kremer Ferreira and Joana Hoch Glasenapp: contributed significantly to the collection of data and revised the article; Valesca Dall'Alba: guided the entire study and revised the article.

Background & Aims: Even with a high prevalence in cirrhosis, malnutrition is often not diagnosed at admission to hospital. Our objective was to assess the nutritional status of patients with decompensated cirrhosis and to look at the predictive capacity of screening tools and nutritional assessment to predict death. **Methods:** Cohort study performed with in-patients of the Gastroenterology Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Adult individuals with decompensated cirrhosis of different etiologies were included. The nutritional risk was assessed using the following tools: Nutritional Risk Screening (NRS) and Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT). The nutritional assessment comprised: anthropometry, handgrip strength, phase angle (PA) and Subjective global assessment (SGA). The accuracy of the methods to predict death was evaluated by ROC curve and multivariable analysis by Cox Regression. **Results:** One hundred patients were assessed (60.1±10.5 years and 63% males). Of those who died (34%), RFH-NPT identified 85% at high nutritional risk, superior to the NRS (52.9%). Malnourished patients according to arm circumference (AC) (HR 3.45;1.64-7.27) and triceps skinfold thickness (HR 2.44: 1.08–5.50) presented the greatest risk of death in models adjusted for severity of the disease. Greater AC measures (HR 0.89: 0.82–0.98) and adductor pollicis muscle thickness (HR 0.85: 0.74–0.98) were associated with a lower risk of death. **Conclusion:** Malnutrition proved to be an independent predictor of mortality. The results support the importance of screening and early nutritional assessment. Our results suggest that these tools are not affected by hydric changes and may be useful and reliable bedside tool to evaluate nutritional status.

Introduction

Cirrhosis is a chronic liver disease characterized by advanced fibrosis, scar tissue and formation of regenerative nodules in the liver.¹ Its natural history is characterized by an asymptomatic phase, followed by a progressive phase marked by the development of complications, such as the presence of ascites, gastrointestinal bleeding and hepatic encephalopathy (HE)¹ and also increased mortality in relation to the compensated disease.² It has a great impact on the nutritional status due to changes in food intake, absorption and metabolism of the nutrients.³

Malnutrition is found in 5 to 99% of individuals with cirrhosis.⁴ These variations may occur due to the individual's sex, age and ethnicity, severity of liver damage, and also the cutoff points and methods used for diagnosis.^{4,5,6} On the other hand, sarcopenia is characterized by the progressive and generalized loss of mass, strength and muscle function.⁷ In cirrhosis patients, the condition is secondary to the disease⁸ and its prevalence is estimated as 40 to 70%.^{9,10}

Objective and subjective methods are available for nutritional assessment. However, the nutritional assessment of decompensated in-patients and the definition of the most

appropriate instrument are a challenge, because of the metabolic, immunological and body composition alterations presented by these individuals.¹¹ In this sense, Huynh et al.¹² show, that out of 231 patients in hospital with cirrhosis during the 24-month period, only 57% were assessed at admission. Thus malnutrition is sometimes underestimated, it is not often recorded, and the prevalence estimated by assistential data is much lower than in the prospective studies.^{13,11,14}

Both malnutrition and sarcopenia are associated with worse outcomes such as increased risk of more severe complications such as ascites¹⁵ and HE,¹⁶ increased risk of infections,⁵ and they also represent an independent risk factor for death.^{9,11,17,18} Thus, the early assessment of the nutritional status is extremely important, since it is correlated directly with the patient's prognosis. Therefore, the objective of this study was to evaluate the nutritional status of patients hospitalized with decompensated cirrhosis using different methods, and to look at the predictive capacity of the screening tools and nutritional assessment in predicting death.

Patients and methods

A cohort study was performed on in-patients by the Gastroenterology Division at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brazil, during April 2017 to May 2018, and approved by the Ethics in Research Committee of the institution. All the patients hospitalized during the period who met the established criteria were invited to participate in the study.

The patients were evaluated within 72 hours after hospitalization. It included adults of both sexes with decompensated cirrhosis (presence of ascites, and/or HE, gastrointestinal bleeding, bacterial infections such as spontaneous bacterial peritonitis (SBP), hepatorenal syndrome (HRS) or Child-Pugh B or C), who accepted to participate in the study by having the subject or person responsible for them sign the Letter of Free and Informed Consent. Patients with bowel disease with malabsorption, degenerative neurological diseases, HIV+, without psychological and/or cognitive diseases sufficient to participate and pregnant women and infants were not included.

Demographic, clinical and laboratory assessment

Demographic and clinical data were assessed using electronic records: date of birth, etiology of the cirrhosis, presence of complications, hepatocellular carcinoma (HCC) and alcoholic hepatitis (AH). The severity of the cirrhosis was measured using the Child-Pugh^{19,20} and MELD score.²¹ Biochemical tests, length of stay in hospital, readmission, liver transplantation and mortality rate in the study period were also collected from the patient records. Besides those, biological material was collected to analyze magnesium, total testosterone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1).

Determination of nutritional risk

Nutritional Risk Screening (NRS)

First, four questions are used, concerning body mass index (BMI), percentage of weight loss in the last three months, reduction of food intake in the last week and identification of the severity of the disease; in the second stage the scores assigned in the first phase are added up. Patients with a score equal to or higher than three are considered as being at nutritional risk.²²

Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)

First, the presence of acute AH or tube feeding is assessed. The second step distinguishes the patients with or without ascites or edema. Then the score is computed and the patients classified into the corresponding risk group: low nutritional risk (0 points), moderate (1 point) or high (2-7 points).⁴

Nutritional assessment

Weight and height

The current weight was measured on a Filizola® digital upright scale or by a Lider® portable electronic scale at the bedside or Eleve® (n=6). Dry weight was estimated via the discount criteria, according to the intensity of ascites and edema.²³ Height was obtained by a stadiometer fixed to the wall or recumbent height (n=21).²⁴

BMI

Individuals were considered malnourished when they presented the following values <18.5 kg/m² for adults²⁵ and <22 kg/m² for the elderly.²⁶ The BMI classification proposed by Campillo et al.²⁷ for cirrhosis was also used.

Arm circumference (AC), triceps skinfold thickness (TSF) and arm muscle circumference (AMC)

AC was measured at the mid-arm of the non-dominant arm at the mid-point between the acromium and olecranon, using a millimeter tape of inextensible cellulose. Individuals were considered malnourished if they presented values below the 5th percentile (P5), according to sex and age.²⁸ The TSF was measured at the same point established for measuring the AC by a Lange® scientific plicometer. The AMC was calculated by the formula: $AMC(cm) = AC(cm) - (3.14 \times TSF(mm) / 10)$. Individuals were considered malnourished by TSF and AMC if they presented a percentage of adequation by the specific formulas less than 90%, according to sex and age.²⁸

Adductor pollicis muscle thickness (APMT)

The APMT measure was obtained using a Lange® scientific plicometer with the dominant hand of the individual. Individuals with values below 12 mm for men and 10.5 mm for women were considered malnourished.²⁹

Handgrip strength (HGS)

The HGS was measured by having the individual's non-dominant hand using a Jamar® hydraulic dynamometer.³⁰ The highest value was recorded for classification. Individuals who presented values less than P10, according to sex and age were considered malnourished.³⁰

Phase Angle (PA)

The PA was obtained using Biodynamics 450® bioimpedance equipment. The patient remained in dorsal decubitus with hands and feet parallel to the body. A pair of electrodes was placed on the dorsal side of the hand and another pair of electrodes was placed on the dorsal part of the foot.³¹ Individuals with values below 5.52° were considered malnourished.

Subjective Global Assessment (SGA)

The nutritional status diagnosis is obtained by combining the clinical and physical parameters, classifying the individuals as well nourished (A), suspected malnutrition or moderately malnourished (B), or severely malnourished (C).³² Individuals with a B or C classification were considered malnourished.

Sarcopenia

Sarcopenia was evaluated using the measures AMC and HGS.³³ Individuals who presented AMC values below P10²⁸ and HGS below P10³⁰ according to sex and age were classified as sarcopenic.

Statistical Analysis

A descriptive analysis was performed for quantitative variables by mean and standard deviation or median and interquartile interval, while the categorical variables were expressed as absolute frequency (n) and relative frequency (%). A Chi-square or Exact Fisher test was performed to compare proportions. The Kolmogorov-Smirnov test evaluated the normality of the continuous variables. In order to compare variables with a parametric distribution the Student T test and Mann-Whitney test for the distribution of non-parametric variables was performed. To compare the Child-Pugh scores to the nutritional assessment methods the Kruskal-Wallis test was performed. The evaluation of the accuracy of the nutritional assessment methods compared to the deaths was performed using the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve and expressed by area under the curve (AUC), with a confidence interval of 95% (CI95%), by sensitivity and specificity and by positive predictive value (PPV). The multivariable analysis was performed with a Cox Regression to estimate the nutritional assessment methods associated with patient survival. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. The analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Program, v.18.

Results

One hundred patients were assessed, mean age 60.1 ± 10.3 years, 63% of them men. The main etiology of cirrhosis was hepatitis C (HCV) (32%), followed by the chronic use of alcohol (23%), HCV + alcohol (18%), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (11%), NASH + alcohol (2%) and others with 14%. The admissions occurred in the Emergency Service in

68% of the cases, 24% directly in the Gastroenterology Division and 8% from the Intensive Care Center or Surgical Outpatient Center.

During the period of the study, 55% of the patients were readmitted after being discharged. Of these, 23% once, 21% twice and 11% three or more times. Nine patients underwent a liver transplant after admission and the mortality in the period was 34%. **Table 1** presents the demographic, clinical and biochemical data according to the occurrence or not of a death.

As to the different methods used to diagnose malnutrition, the tool that most identified malnutrition was HGS (98%), followed by SGA (69%), PA (57%), AMC (52%), TSF (38%), APMT (38%), AC (30%), BMI for cirrhosis (18%) and BMI WHO (13%). Sarcopenia was identified in 44% of the patients. Individuals with sarcopenia presented lower total testosterone values ($p<0.01$). The men presented 3.7 times the prevalence of sarcopenia compared to the women (60.3% *versus* 16.2%), and also lower values of total testosterone ($p<0.01$).

The cutoff point to diagnose malnutrition by PA was established by the ROC curve, considering the result obtained through SGA (**Figure 1**). The value of 5.52° presented a sensitivity and specificity of 73% and 75% and AUC of 79% (CI 95%: 0.70-0.89). Patients with values lower than the cutoff point of presented lower values of dry weight ($p=0.03$), AC ($p<0.01$), TSF ($p=0.01$), AMC ($p<0.01$), APMT ($p<0.01$) and HGS ($p<0.01$). PA was the only nutritional assessment method that presented a statistically significant association with the Child-Pugh score, with the following means: Child-Pugh A: $5.73\pm 1.1^\circ$, B: $5.41\pm 0.9^\circ$ and C: $4.72\pm 1.1^\circ$ ($p=0.01$). **Table 2** presents the nutritional status through different screening and assessment methods, for all and according to the occurrence of death.

Mortality was significantly higher for patients identified as malnourished by AC (58% *versus* 24%, $p<0.01$), TSF (47% *versus* 21%, $p<0.01$) and SGA (42% *versus* 16%, $p=0.01$). **Table 3** presents the accuracy of the different methods to evaluate risk and nutritional status compared with the occurrence of death. **Table 4** presents the association between the nutritional status, by different screening and assessment methods, with the occurrence of death.

The median time of follow up (from admission to death or end of the study) was 94.5 days (P25-P75: 29.5-201.2). Malnourished patients according to AC, TSF and SGA had a lower survival compared to non-malnourished patients by these methods, as shown in **figure 2**.

Discussion

The results of this study show that patients admitted to hospital with decompensated cirrhosis present a high prevalence of nutritional risk and malnutrition, depending on the methods used. Patients considered malnourished by AC, TSF and SGA presented a higher risk of death. On the other hand, higher measures of AC, TSF, APMT and PA appear to be associated with a lower risk of death.

Screening tool RFH-NPT identified 85% of the patients who died as being at high nutritional risk, a higher result than those obtained by NRS. Bornhofen et al.³⁴ observed in their study that RFH-NPT was correlated to the clinical deterioration, severity of the disease and presence of complications in patients with cirrhosis. The authors also show that patients at nutritional risk presented a shorter survival than patients at medium and low risk. RFH-NPT is a specific tool for patients with liver disease and takes into account the presence of a hydric overload⁴ which may justify its high sensitivity.

We identified a high prevalence of malnutrition according to the methods used, as already demonstrated in previous studies on hospitalized patients.^{11,14,35} As to the anthropometric variables, the measures of AC, TSF, AMC and APMT identified a prevalence of malnutrition higher than the BMI, even when adapted for cirrhosis. These results can be explained due to the fact that these measures assess areas that have less propensity to the accumulation of extracellular fluids, differently from BMI.

Malnourished patients according to AC and TSF were at higher risk of death compared to non-malnourished patients, even in models adjusted for severity of the liver disease. Higher measures of AC, TSF and APMT appear to be protective regarding this outcome. AC is a quick method, low cost and useful to evaluate changes in the muscle mass over time.³⁶ It also appears to be associated with the reduction of the body cell mass.³⁷ As to TSF, similar results were observed by Alberino et al.¹¹ in which the TSF and AMC <P5 were considered independent predictors of mortality in patients hospitalized with cirrhosis. In this study, an addition of 1 mm in the measurement of APMT was associated with a lower risk of death. Moreover, Agusti et al.³⁸ observed that the reduction of 1 mm of APMT was associated with a higher degree of HE at 30%.

The SGA identified 85.3% of the patients who died as malnourished, and the total prevalence of malnourishment by this method was 69%, a similar result to those of other studies.^{35,39} However, authors who found a lower percentage of malnutrition by SGA^{40,41}

evaluated mainly patients with a Child-Pugh A. Thus, a higher prevalence of malnutrition is associated with the greater severity of the patients.⁴²

Malnourishment, according to SGA, also increased the risk of death in a model adjusted for sex and age. Although it is considerably less significant after adjustments for clinical severity, the magnitude of risk did not present great changes. Similar results were observed by Ferreira et al.⁴³ Conversely, Ribeiro et al.⁴⁴ show that the SGA alone was not predictive of mortality. However, when analyzed together with AC and with the gait speed in the 6-minute walk test, it presented significant results, increasing the power of the tool by joining it with other methods.

As to the assessment of body composition by electric bioimpedance, hydric and electrolytic alterations may invalidate its results, and it is recommended to use the segment for by PA.⁴⁵ Cutoff points previously suggested for the classification of malnutrition by PA in cirrhosis patients were elaborated in studies with an outpatient population, mostly compensated^{41,46} or with other chronic liver diseases.⁴⁷

In the present study, based on the results obtained through ASG, we suggest the cutoff point of 5.52° to classify malnutrition. ASG presented satisfactory results; however, the collaboration of the individual or responsible person is necessary to perform the nutritional assessment through the instrument, which may not be possible in the hospital environment due to the patient's health conditions and the absence of a responsible person. Individuals who presented lower values than the cutoff point also presented lower values in all anthropometric measures and in HGS. The PA values were also lower according to the Child-Pugh classification, and according to the occurrence of death. In the multivariable analysis, each 1 degree addition of PA was associated with a lower risk of death. In addition, Ruiz-Margáin et al.⁴⁶ and Belarmino et al.⁴⁸ observed that the values of $PA \leq 4.9^\circ$ were considered independent predictors of mortality in cirrhosis patients.

HGS was the method which most identified malnutrition with a higher prevalence than that found in the literature.^{15,40} Among the patients who died, HGS identified 100% as malnourished. However, HGS was the least specific study. We did not find an association between the results obtained by HGS and the occurrence of death, differently from other studies.^{35,39} The findings of the present study may be justified by the severity of the patients and by limitation due to hospitalization, such as the presence of a venous access, which can impair the test performance and overestimate the presence of malnutrition.

The prevalence of sarcopenia, was similar to that observed in another study with the same assessment technique.³³ However, it was lower than the evaluations performed with computed tomography (CT).^{33,17} The evaluation of muscle depletion by CT has been proposed, but it is important to underscore the high cost, limited access to equipment and exposure to radiation that may limit its use, unless the patient needs to undergo the exam for other purposes.³³ In this sense, only 10 individuals in our sample underwent CT. We did not find a relation between the presence of sarcopenia and the occurrence of death, differently from other studies.^{9,17} These results may be justified by the limitations already highlighted here in using HGS in the context of hospitalization.

A few aspects limited the study. Mortality is limited to the deaths at this institution. However, since this is the institution of reference, it is believed that when their health became worse, the individuals would return to the institution. The impossibility of applying certain tools to some patients show how difficult it is to implement the same nutritional assessment protocols on all individuals due to their clinical and physical characteristics, such as difficulty in locomotion, impossibility of remaining standing and venous access. Another aspect concerns the relatively short follow up period for some patients, which may have contributed to the limited power of the sample for some tests, and could justify the lack of significant results. Further studies are needed on the subject. However, it should be emphasized that this is one of the few studies that evaluated different screening and nutritional assessment methods in patients with decompensated cirrhosis, enabling their comparison to predict a relevant event – death, with a follow up of up to one year of admissions to hospital.

The results of the present study show that the screening tool RFH-NPT identified more individuals at nutritional risk, and is indicated for patients with cirrhosis. Malnutrition, evaluated by classical anthropometric measures such as AC and TSF, was considered a predictor of mortality. A better nutritional status, demonstrated by the increased values of AC and APMT was associated with a lower risk of death. These results support the idea that malnutrition is associated with a worse prognosis and show the importance of the early nutritional assessment of patients who are in hospital with decompensated cirrhosis, by quick, simple methods that do not suffer interference from hydric changes.

Acknowledgments

We thank FIPE/HCPA for their financial support to this study.

References

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31.
2. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Dec;32(11-12):1343-50.
3. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb;10(2):117-25.
4. 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 Jul;58(1):325-36.
5. 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 Feb;30(2):208-14.
6. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul;21(25):7637-47.
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23.
8. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2018 Aug.
9. 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 Feb;10(2):166-73, 73.e1.
10. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JN. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 08;16(8):2277-92.
11. 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 Jun;17(6):445-50.
12. Huynh DK, Selvanderan SP, Harley HA, Holloway RH, Nguyen NQ. Nutritional care in hospitalized patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Dec;21(45):12835-42.

13. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009 Oct;29(9):1396-402.
14. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition.* 2003 Jun;19(6):515-21.
15. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(11):982-9.
16. 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 Jun;28(2):281-4
17. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2016 Jul;46(8):743-51.
18. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;30(10):1507-13.
19. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.
21. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-71.
22. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AHEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003 Jun;22(3):321-36.
23. James R. Nutritional support in alcoholic liver disease: a review. *J Human Nutr.* 1989 Oct;2(5):315-23.
24. Gray DS, Crider JB, Kelley C, Dickinson LC. Accuracy of recumbent height measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985 Nov-Dec;9(6):712-5.
25. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
26. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994 Mar;21(1):55-67.

27. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Oct;30(10):1137-43.
28. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2540-5.
29. Lameu EB, Gerude MF, Corrêa RC, Lima KA. Adductor pollicis muscle: a new anthropometric parameter. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Apr;59(2):57-62.
30. Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr*. 2008 Aug;27(4):601-7.
31. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004 Oct;23(5):1226-43.
32. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 1987 Jan-Feb;11(1):8-13.
33. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Giannelli V, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;27(3):328-34.
34. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen 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 Jun;61(6):1735-43.
35. Ciocîrlan M, Cazan AR, Barbu M, Mănuc M, Diculescu M. Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8348390.
36. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2013 Feb;28(1):15-29.
37. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2000 Sep;6(5):575-81.
38. Augusti L, Franzoni LC, Santos LA, Lima TB, Ietsugu MV, Koga KH, et al. Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*. 2016 Aug;31(4):909-15.
39. Daphnee DK, John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Jun;19:49-53.

40. 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 Feb;21(2):113-7.
41. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2012 Jan-Mar;49(1):19-27.
42. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001 Sep;17(9):761-5.
43. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Touslon Davisson Correia MI. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutr Hosp*. 2013 May-Jun;28(3):914-9.
44. Ribeiro HS, Maurício SF, Antônio da Silva T, de Vasconcelos Generoso S, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Combined nutritional assessment methods to predict clinical outcomes in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2018 Mar;47:21-6.
45. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430-53.
46. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2015 Apr;47(4):309-14
47. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp*. 2012 Nov-Dec;27(6):2072-8.
48. 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 Mar;9(7):401-8.

Table 1 – Demographic, clinical and biochemical characteristics of patients admitted to hospital with decompensated cirrhosis, according to the occurrence of death (HCPA, n=100).

	Death		p value
	Yes (n=34)	No (n=66)	
Age	61.3 ± 10	59.6 ± 10.5	0.78
Sex			
Female	32%	39%	0.64
Male	68%	61%	
Complications at admission			
Ascites	28 (82%)	41 (62%)	0.06
Spontaneous Bacterial Peritonitis	8 (23%)	7 (11%)	0.16
Gastrointestinal bleeding	6 (18%)	18 (27%)	0.41
Hepatic encephalopathy	5 (15%)	17 (26%)	0.31
Hepatorenal syndrome	3 (9%)	4 (6%)	0.68
Hepatocellular carcinoma	14 (41%)	18 (27%)	0.24
Alcoholic hepatitis	2 (6%)	3 (4.5%)	1.00
Child-Pugh Score			
Child A	1 (3%)	8 (12%)	<0.01
Child B	16 (47%)	45 (68%)	
Child C	17 (50%)	13 (20%)	
MELD score	16.3 ± 6	15.1 ± 5.6	0.33
Alanine aminotransferase (n=99)	26 (19–65)	34 (20.5-53.2)	0.65
Aspartate aminotransferase (n=99)	55 (36-124)	54 (29.7-91.7)	0.24
Gamma glutamyl transferase (n=83)	114 (81.5-202)	95 (64-205.5)	0.26
Alkaline phosphatase (n=95)	122 (87-195.5)	127 (78-183)	0.68
Total bilirubin	1.6 (0.9-3.9)	1.4 (0.8-2.5)	0.35
Albumin	3 ± 0.6	3 ± 0.6	0.49
INR	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.5	0.74
Creatinine	1 (0.7-1.4)	0.8 (0.6-1.2)	0.12
Urea	41.5 (30.5-85)	34.5 (23.5-61.5)	0.09
C-reactive protein (n=75)	48.2 (16-70.4)	13.6 (8.9-32)	<0.01
Sodium	138.2 ± 4.4	139.5 ± 4.2	0.18
Potassium	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.6	0.57
Magnesium (n=98)	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.05
IGF-1 (n=96)	33.6 (20.4-38.7)	28.6 (17.6-48.4)	0.84
Total testosterone (n=96)	0.6 (0.3-2)	1 (0.3-2.7)	0.35
Length of time in hospital	13 (9.7-21.5)	10 (7-15.2)	0.03
Readmissions	22 (65%)	33 (50%)	0.23

Data expressed in n (%) compared by Chi-square or Exact Fisher test, or mean ± standard deviation compared by Student t test or median (percentiles 25-75) compared by Mann-Whitney test according to distribution. p < 0.05 values are considered statistically significant.

INR: international normalized ratio, IGF-1: insulin-like growth factor-1.

Table 2 – Nutritional status of patients hospitalized with decompensated cirrhosis by different screening and assessment methods, according to the occurrence of death (HCPA, n=100).

	Death			p value
	All (n=100)	Yes (n=34)	No (n=66)	
NRS-2002				
≥3 points	52%	18 (53%)	34 (51%)	1.00
RFH-NPT				
Low risk	8%	1 (3%)	7 (11%)	0.89
Moderate risk	14%	4 (12%)	10 (15%)	
High risk	78%	29 (85%)	49 (74%)	
BMI WHO	25.9 ± 4.5	24.8 ± 4.3	26.4 ± 4.5	0.07
BMI Cirrhosis	27.4 ± 4.8	26.5 ± 4.5	27.8 ± 4.9	0.20
AC	27.9 ± 4.3	26.1 ± 3.7	28.9 ± 4.3	<0.01
TSF (n=96)	16.4 (10-23.8)	13.3 (8.2-17.2)	19.8 (11.9-25)	0.01
AMC (n=96)	22.7 ± 2.6	22 ± 2.5	23 ± 2.6	0.06
APMT	12.4 ± 2.7	11.7 ± 2.7	12.8 ± 2.7	0.06
HGS (n=97)	8 (2-14)	8 (1.5-17)	8 (2-14)	0.74
PA (n=97)	5.2 ± 1	4.9 ± 1.1	5.4 ± 1	0.01
SGA				
A	31%	5 (15%)	26 (39%)	0.04
B	45%	19 (56%)	26 (39%)	
C	24%	10 (29%)	14 (22%)	
Sarcopenia (n=93)	44%	15 (44%)	29 (44%)	0.73

Data expressed in n (%) compared by Chi-square or Exact Fisher test, or mean ± standard deviation compared by Student t test or median (percentiles 25-27) compared by Mann-Whitney test, according to distribution. p < 0.05 values are considered statistically significant.

NRS: Nutritional Risk Screening; RFH-NPT: Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool; BMI: body mass index; AC: arm circumference; TSF: triceps skinfold thickness; AMC: arm muscle circumference; APMT: adductor pollicis muscle thickness, HGS: handgrip strength; PA: phase angle; SGA: Subjective global assessment.

Table 3 – Predictive capacity of nutritional risk screening and nutritional assessment measures of death, in patients hospitalized with decompensated cirrhosis (HCPA, n=100).

Method	Classification	AUC (CI 95%)	Sensitivity	Specificity
NRS-2002	≥3 points	0.50 (0.38 – 62)	52.9%	48.5%
RFH-NPT	High Risk	0.53 (0.42 – 65)	85.3%	25.8%
BMI WHO	Malnutrition ^a	0.51 (0.39 – 63)	14.7%	87.9%
BMI Cirrhosis	Malnutrition ^b	0.56 (0.44 – 69)	26.5%	86.4%
AC	Malnutrition ^c	0.65 (0.53 – 77)	70.6%	54.5%
TSF (n=96)	Malnutrition ^d	0.65 (0.53 – 77)	60%	69.7%
AMC (n=96)	Malnutrition ^d	0.57 (0.44 – 69)	63.3%	50%
APMT	Malnutrition ^e	0.56 (0.44 – 68)	47.1%	65.2%
HGS (n=97)	Malnutrition ^f	0.52 (0.39 – 64)	100%	3.1%
PA (n=97)	Malnutrition ^g	0.56 (0.44 – 68)	66.7%	45.3%
SGA	Malnutrition ^h	0.62 (0.51 – 73)	85.3%	39.4%
Sarcopenia (n=93)	Yes ⁱ	0.53 (0.40 – 66)	51.7%	54.7%

NRS: Nutritional Risk Screening; RFH-NPT: Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool; BMI: body mass index; AC: arm circumference; TSF: triceps skinfold thickness; AMC: arm muscle circumference; APMT: adductor pollicis muscle thickness, HGS: handgrip strength; PA: phase angle; SGA: Subjective global assessment.

a: <18.5 kg/m² for adults and <22kg/m² for the elderly

b: Without ascites ≤22 kg/m², moderate ascites ≤23 kg/m² and tense ascites ≤25 kg/m²

c: <P5, according to sex and age

d: Percentage of adequation <90%, according to sex and age

e: Men <12,5 mm and women <10,5 mm

f: <P10, according to sex and age

g: <5.52°

h: B or C

i: HGS and AMC <P10.

Table 4 – Multivariate analysis between risk screening and nutritional evaluation tools with death in patients hospitalized with decompensated cirrhosis (HCPA, n=100).

		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
		HR (IC95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)
NRS	≥3	1,17 (0,60 – 2,30)	1,12 (0,56 – 2,23)	1,06 (0,53 – 2,13)	1,05 (0,51 – 2,14)
RFH	High Risk	2,69 (0,37–19,79)	2,50 (0,34–18,48)	2,26 (0,30 – 16,87)	1,49 (0,19–11,51)
BMI WHO	Malnutrition ^a	1,26 (0,49 – 3,26)	1,24 (0,44 – 3,46)	1,32 (0,46 – 3,77)	1,19 (0,39 – 3,64)
	Continuous	0,94 (0,88 – 1,01)	0,94 (0,87 – 1,02)	0,94 (0,88 – 1,02)	0,94 (0,87 – 1,02)
BMI Cirrhosis	Malnutrition ^b	1,98 (0,92 – 4,25)	2,02 (0,92 – 4,41)	2,10 (0,95 – 4,67)	1,68 (0,73 – 3,86)
	Continuous	0,96 (0,89 – 1,03)	0,96 (0,90 – 1,03)	0,96 (0,89 – 1,04)	0,96 (0,89 – 1,03)
AC	Malnutrition ^c	2,66 (1,35 – 5,21)	2,58 (1,28 – 5,22)	2,53 (1,25 – 5,10)	3,45 (1,64 – 7,27)
	Continuous [*]	0,89 (0,82 – 0,97)	0,89 (0,82 – 0,98)	0,89 (0,82 – 0,98)	0,89 (0,81 – 0,97)
TSF (n=96)	Malnutrition ^d	2,07 (0,99 – 4,32)	2,45 (1,13 – 5,33)	2,38 (1,08 – 5,24)	2,44 (1,08 – 5,50)
	Continuous ^{**}	0,95 (0,90 – 0,99)	0,95 (0,89 – 1,00)	0,95 (0,90 – 1,00)	0,94 (0,89 – 1,00)
AMC (n=96)	Malnutrition ^d	1,73 (0,82 – 3,66)	1,63 (0,67 – 3,98)	1,59 (0,66 – 3,83)	1,54 (0,64 – 3,74)
	Continuous	0,88 (0,77 – 1,00)	0,87 (0,76 – 1,00)	0,87 (0,75 – 1,00)	0,88 (0,76 – 1,02)
APMT	Malnutrition ^e	1,40 (0,71 – 2,75)	1,38 (0,70 – 2,74)	1,26 (0,62 – 2,55)	1,60 (0,76 – 3,38)
	Continuous ^{**}	0,89 (0,79 – 1,01)	0,85 (0,74 – 0,98)	0,86 (0,75 – 0,99)	0,82 (0,71 – 0,95)
HGS (n=97)	Malnutrition ^f	1,36 (0,68 – 2,71)	1,31 (0,64 – 2,68)	1,25 (0,61 – 2,58)	1,32 (0,64 – 2,72)
	Continuous	1,00 (0,98 – 1,05)	1,00 (0,95 – 1,06)	1,00 (0,95 – 1,06)	1,00 (0,95 – 1,06)
PA (n=97)	Malnutrition ^g	1,51 (0,73 – 3,11)	1,51 (0,72 – 3,20)	1,43 (0,66 – 3,12)	1,26 (0,57 – 2,78)
	Continuous ^{***}	0,65 (0,47 – 0,90)	0,61 (0,42 – 0,88)	0,61 (0,41 – 0,90)	0,70 (0,48 – 1,03)
SGA	Malnutrition ^h	2,86 (1,11 – 7,40)	2,38 (1,03 – 7,74)	2,57 (0,91 – 7,27)	2,09 (0,77 – 6,00)

NRS: Nutritional Risk Screening; RFH-NPT: Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool; BMI: body mass index; AC: arm circumference; TSF: triceps skinfold thickness; AMC: arm muscle circumference; APMT: adductor pollicis muscle thickness, HGS: handgrip strength; PA: phase angle; SGA: Subjective global assessment.

a: <18.5 kg/m² for adults and e <22kg/m² for the elderly

b: Without ascites ≤22 kg/m², moderate ascites ≤23 kg/m² and tense ascites ≤25 kg/m²

c: <P5, according to sex and age

d: Percentage of adequation <90%, according to sex and age

e: Men <12,5 mm and women <10,5 mm

f: <P10, according to sex and age

g: <5.52°

h: B or C. *=at every addition of 1cm; **=at every addition of 1 mm; ***= at every addition of 1 degree.

Model 1: raw Cox regression; Model 2: Adjusted for age and sex; Model 3: Adjusted additionally for MELD score; Model 4: Adjusted additionally for Child-Pugh score.

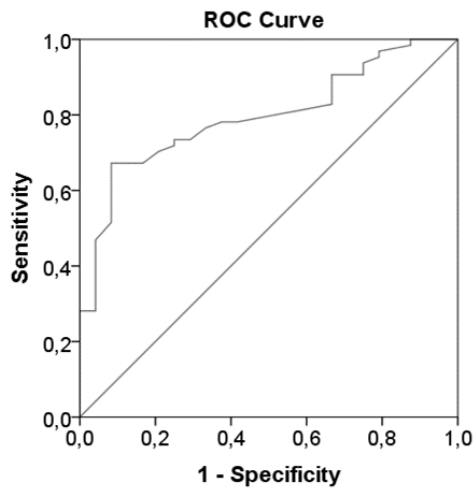


Figure 1 – ROC (Receiver Operating Characteristic) curve to determine the cutoff point to classify malnutrition through the phase angle (PA), considering the results obtained through Subjective global assessment (SGA B+C). Included to analyze patients with a Child-Pugh score of B and C (HCPA, n=91).

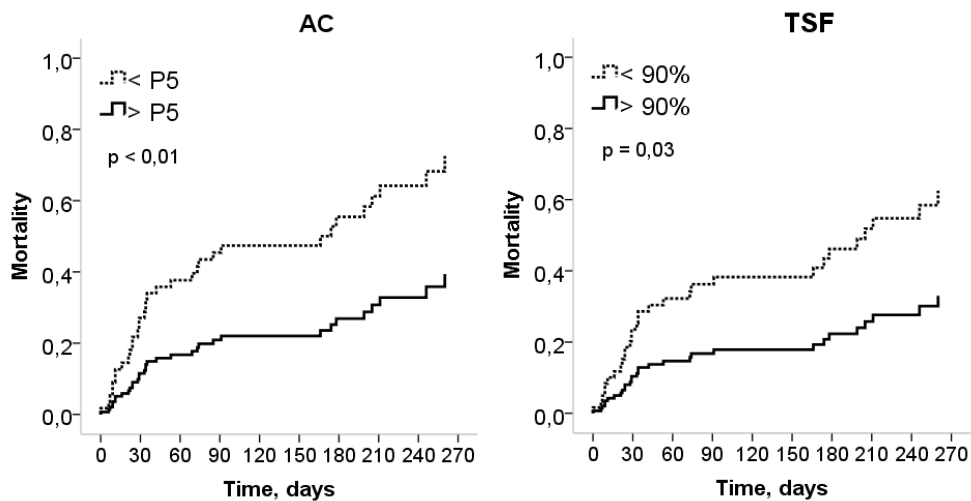


Figure 2 – Survival of patients hospitalized with decompensated cirrhosis according to the presence of malnutrition by arm circumference (AC) and triceps skinfold thickness (TSF, n=96), in a model adjusted for age, sex, MELD and Child-Pugh (HCPA, n=100).

8. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a ferramenta de triagem RFH-NPT identificou mais indivíduos em risco nutricional, sendo indicada para pacientes com cirrose. A desnutrição, avaliada através de medidas antropométricas clássicas como CB e DCT, foi considerada um preditor independente de mortalidade. Um melhor estado nutricional, demonstrado através do aumento dos valores de CB e MAP, esteve associado a um menor risco de óbito. Estes resultados reforçam que a desnutrição está associada a um pior prognóstico e mostram a importância da realização da triagem e da avaliação nutricional de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada através de métodos rápidos, simples e que não sofram interferência das alterações hídricas. Neste sentido, recomendamos o uso destes métodos na prática clínica para avaliação de risco e do estado nutricional.

9. PERSPECTIVAS/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pretendemos continuar acompanhando os participantes do estudo em relação a ocorrência do desfecho, visto que alguns indivíduos foram acompanhados por um curto período de tempo. O acompanhamento através de prontuário eletrônico mostra-se viável, visto que o HCPA é a referência de tratamento da grande maioria dos pacientes estudados, e o acompanhamento ambulatorial é regular e contínuo.

Desejamos, em breve, analisar os dados de ingestão alimentar dos participantes e relacionar com o estado nutricional e prognóstico. Devido à intenção de validarmos uma nova ferramenta para avaliar a ingestão no ambiente hospitalar, e pela importância e relevância do tema, foi elaborado outro projeto. Também pretendemos analisar os dados do monitoramento nutricional durante o período da internação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014 Sep;12:145.
2. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, et al. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;15(5):759-66.e5.
3. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014 May;20(18):5442-60.
4. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):844-9.
5. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015 Mar;148(3):547-55.
6. Gonçalves PL, Zago-Gomes MaP, Marques CC, Mendonça AT, Gonçalves CS, Pereira FE. Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(3):291-5.
7. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2017 04;152(5):1090-9.e1.
8. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31.
9. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014 May;383(9930):1749-61.
10. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Feb;107(2):247-52.
11. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Garcia-Tsao G, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):200-8.
12. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Dec;32(11-12):1343-50.

13. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;10(2):117-25.
14. 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 Jul;58(1):325-36.
15. 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 Feb;30(2):208-14.
16. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul;21(25):7637-47.
17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
18. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2018 Aug.
19. 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 Feb;10(2):166-73.
20. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JN. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Aug;16(8):2277-92.
21. 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 Jun;17(6):445-50.
22. Huynh DK, Selvanderan SP, Harley HA, Holloway RH, Nguyen NQ. Nutritional care in hospitalized patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec;21(45):12835-42.
23. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009 Oct;29(9):1396-402.
24. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition*. 2003 Jun;19(6):515-21.
25. Ciocîrlan M, Cazan AR, Barbu M, Mănuc M, Diculescu M. Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017:8348390.

26. Rojas-Loureiro G, Servín-Caamaño A, Pérez-Reyes E, Servín-Abad L, Higuera-de la Tijera F. Malnutrition negatively impacts the quality of life of patients with cirrhosis: An observational study. *World J Hepatol.* 2017 Feb;9(5):263-9.
27. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(11):982-9.
28. 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 Jun;28(2):281-4
29. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2016 Jul;46(8):743-51.
30. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;30(10):1507-13.
31. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med.* 1997 Dec;127(11):981-5.
32. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 2000 Apr;46(4):443-6.
33. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001 Dec;35(6):749-55.
34. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun;20(23):7312-24.
35. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007 May;13(17):2436-41.
36. Ditah I, Ditah F, Devaki P, Ewelukwa O, Ditah C, Njei B, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. *J Hepatol.* 2014 Apr;60(4):691-8.
37. Nguyen GC, Thuluvath PJ. Racial disparity in liver disease: biological, cultural, or socioeconomic factors. *Hepatology.* 2008 Mar;47(3):1058-66.
38. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1471-82.e5; quiz e17-8.
39. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008 Nov;28(4):339-50.
40. Liver EAftSot. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417.

41. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017 01;65(1):310-35.
42. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35.
43. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2877.
44. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
45. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9.
46. Butt AK, Khan AA, Alam A, Shah SW, Shafqat F, Naqvi AB. Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: comparison of Child-Pugh and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol*. 1998 Dec;93(12):2469-75.
47. Ho YP, Chen YC, Yang C, Lien JM, Chu YY, Fang JT, et al. Outcome prediction for critically ill cirrhotic patients: a comparison of APACHE II and Child-Pugh scoring systems. *J Intensive Care Med*. 2004 Mar-Apr;19(2):105-10.
48. Boin IF, Leonardi MI, Pinto AO, Leme RS, Udo E, Stucchi RS, et al. Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. *Transplant Proc*. 2004 May;36(4):920-2.
49. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*. 2004 Jun;40(6):897-903.
50. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71.
51. Kamath PS, Kim WR, Group ALDS. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.
52. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol*. 2006 May;41(5):476-82.
53. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2006 Oct-Dec;43(4):269-74.
54. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis*. 2012 Feb;16(1):95-131.

55. Ju S, Choi SM, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, et al. Rapid Muscle Loss Negatively Impacts Survival in Critically Ill Patients With Cirrhosis. *J Intensive Care Med*. 2018 Jan;885066618775706.
56. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979–985.
57. 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 May;7(2):126-35.
58. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014 Oct;33(5):737-48
59. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016 12;65(6):1232-44.
60. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Giannelli V, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;27(3):328-34.
61. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004 Oct;23(5):1226-43.
62. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430-53.
63. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):251-9.
64. Springer BA, Marin R, Cyhan T, Roberts H, Gill NW. Normative values for the unipedal stance test with eyes open and closed. *J Geriatr Phys Ther*. 2007;30(1):8-15.
65. Yadav SK, Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Goja S, Rastogi A, et al. Nutritional status using subjective global assessment independently predicts outcome of patients waiting for living donor liver transplant. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Jul;36(4):275-81.
66. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation*. 2001 Aug;72(4):666-70.
67. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology*. 2017 03;65(3):1044-57.

68. Marsano LS, Martin AE, Randall HB. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002 Mar;18(2):246-53.
69. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;27(3):430-41.
70. Dam G, Sørensen M, Buhl M, Sandahl TD, Møller N, Ott P, et al. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(8):674-80.
71. Holecek M. Ammonia and amino acid profiles in liver cirrhosis: effects of variables leading to hepatic encephalopathy. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):14-20.
72. Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Weihl CC, Ching JK, et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Oct;303(8):E983-93.
73. Göktürk HS, Selçuk H. Importance of malnutrition in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Jul;26(4):291-6.
74. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2013 Feb;28(1):15-29.
75. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):180-6.
76. Laporte M, Teterina A. Validity and reliability of the new Canadian Nutrition Screening Tool in the 'real-world' hospital setting. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jul;69(7):865.
77. Mueller C, Compher C, Ellen DM, Directors ASfPaENASPENBo. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jan;35(1):16-24.
78. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Aug;24(4):563-72.
79. Duarte ACG. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu; 2007. p.269-273.
80. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AHEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321-36.
81. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):823-35.

82. Arora S, Mattina C, McAnenny C, O'Sullivan N, McGeeney N, Calder C, et al. The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2012 Apr;56(2):241.
83. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen 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 Jun;61(6):1735-43.
84. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2540-5.
85. Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1279-85.
86. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Oct;30(10):1137-43.
87. Lameu EB, Gerude MF, Corrêa RC, Lima KA. Adductor pollicis muscle: a new anthropometric parameter. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Apr;59(2):57-62.
88. Lameu EB, Gerude MF, Campos AC, Luiz RR. The thickness of the adductor pollicis muscle reflects the muscle compartment and may be used as a new anthropometric parameter for nutritional assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 May;7(3):293-301.
89. Gonzalez MC, Pureza Duarte RR, Orlandi SP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG. Adductor pollicis muscle: A study about its use as a nutritional parameter in surgical patients. *Clin Nutr*. 2015 Oct;34(5):1025-9.
90. Cortez AF, Tolentino JC, Elarrat RM, Freitas Passos RB. Association between adductor pollicis muscle thickness, anthropometric and immunological parameters in HIV-positive patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Feb;17:105-9.
91. Augusti L, Franzoni LC, Santos LA, Lima TB, Ietsugu MV, Koga KH, et al. Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*. 2016 08;31(4):909-15
92. 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 Feb;21(2):113-7.
93. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2012 Jan-Mar;49(1):19-27.
94. Sharma P, Rauf A, Matin A, Agarwal R, Tyagi P, Arora A. Handgrip Strength as an Important Bed Side Tool to Assess Malnutrition in Patient with Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Mar;7(1):16-22.

95. Daphnee DK, John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Jun;19:49-53.
96. Thomas BJ, Cornish BH, Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for measurement of body fluid volumes: a review. *J Clin Eng*. 1992 Nov-Dec;17(6):505-10.
97. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 May;8(3):311-7.
98. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):49-52
99. Eickemberg M, Oliveira CC, Roriz AKC, Sampaio LR. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. *Rev. Nutr*. 2011 Nov-Dec;24(6):883-93.
100. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp*. 2012 Nov-Dec;27(6):2072-8.
101. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2015 Apr;47(4):309-14.
102. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, Cubero FJ, Chi-Cervera L, Ríos-Torres SL, et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec;22(45):10064-70.
103. 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 Mar;9(7):401-8.
104. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13.
105. Keith JN. Bedside nutrition assessment past, present, and future: a review of the Subjective Global Assessment. *Nutr Clin Pract*. 2008 Aug-Sep;23(4):410-6.
106. Makhija S, Baker J. The Subjective Global Assessment: a review of its use in clinical practice. *Nutr Clin Pract*. 2008 Aug-Sep;23(4):405-9.
107. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutr Hosp*. 2013 May-Jun;28(3):914-9.
108. Ribeiro HS, Maurício SF, Antônio da Silva T, de Vasconcelos Generoso S, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Combined nutritional assessment methods to predict clinical

outcomes in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2018 Mar;47:21-6.

109. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*. 2004 Aug;104(8):1258-64.

110. Yasmin MY, Aziz B, Nazim M, Madhavan RK. Prealbumin rather than albumin is a more sensitive indicator of acute liver disease. *Malays J Pathol*. 1993 Dec;15(2):147-50.

111. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2011 Mar-Apr;25(2):248-54.

112. Chang WT, Ker CG, Hung HC, Lee KT, Chen LS, Chiang HC, et al. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1681-5.

113. Leitão AVA, Castro CLN, Basile TM, Souza THS, Braulio VB. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras*. 2003 Jan;49(4):424-8.

114. Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, Giannaris M, Kontos G, Kranidioti H, et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb;31(1):77-83.

115. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003 May;24(2):47-66.

116. Kar K, Dasgupta A, Vijaya Bhaskar M, Sudhakar K. Alteration of micronutrient status in compensated and decompensated liver cirrhosis. *Indian J Clin Biochem*. 2014 Apr;29(2):232-7.

117. Nangliya V, Sharma A, Yadav D, Sunder S, Nijhawan S, Mishra S. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease. *Biol Trace Elem Res*. 2015 May;165(1):35-40.

118. Cohen-Hagai K, Feldman D, Turani-Feldman T, Hadary R, Lotan S, Kitay-Cohen Y. Magnesium Deficiency and Minimal Hepatic Encephalopathy among Patients with Compensated Liver Cirrhosis. *Isr Med Assoc J*. 2018 Sep;20(9):533-8.

119. Koivisto M, Valta P, Höckerstedt K, Lindgren L. Magnesium depletion in chronic terminal liver cirrhosis. *Clin Transplant*. 2002 Oct;16(5):325-8.

120. Assy N, Pruzansky Y, Gaitini D, Shen Orr Z, Hochberg Z, Baruch Y. Growth hormone-stimulated IGF-1 generation in cirrhosis reflects hepatocellular dysfunction. *J Hepatol*. 2008 Jul;49(1):34-42.

121. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev*. 2008 Oct;129(10):593-601.

122. Valdés JA, Flores S, Fuentes EN, Osorio-Fuentealba C, Jaimovich E, Molina A. IGF-1 induces IP3 -dependent calcium signal involved in the regulation of myostatin gene expression mediated by NFAT during myoblast differentiation. *J Cell Physiol.* 2013 Jul;228(7):1452-63.
123. Mauras N, Hayes V, Welch S, Rini A, Helgeson K, Dokler M, et al. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun;83(6):1886-92.
124. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Sep;43(3):331-7.
125. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, Chan I, Cheung A, Gow PJ, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77(2):323-8.
126. Paternostro R, Heinisch BB, Reiberger T, Mandorfer M, Bardach C, Lampichler K, et al. Dysbalanced sex hormone status is an independent predictor of decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2018 Sep. 24.

ANEXOS

ANEXO 1 – Nutritional Risk Screening (NRS-2002)

Realizar triagem inicial

Se houver uma resposta POSITIVA a qualquer pergunta da triagem inicial, a triagem final deverá ser utilizada. Se a resposta for negativa a todas as perguntas da triagem inicial, o paciente deverá ser retriado de 7 em 7 dias até a alta hospitalar.

	SIM	NÃO
1. IMC < 20,5 Kg/m ² ?		
2. Perda de peso nos últimos 3 meses?		
3. Redução da ingestão na última semana?		
4. Saúde gravemente comprometida?		

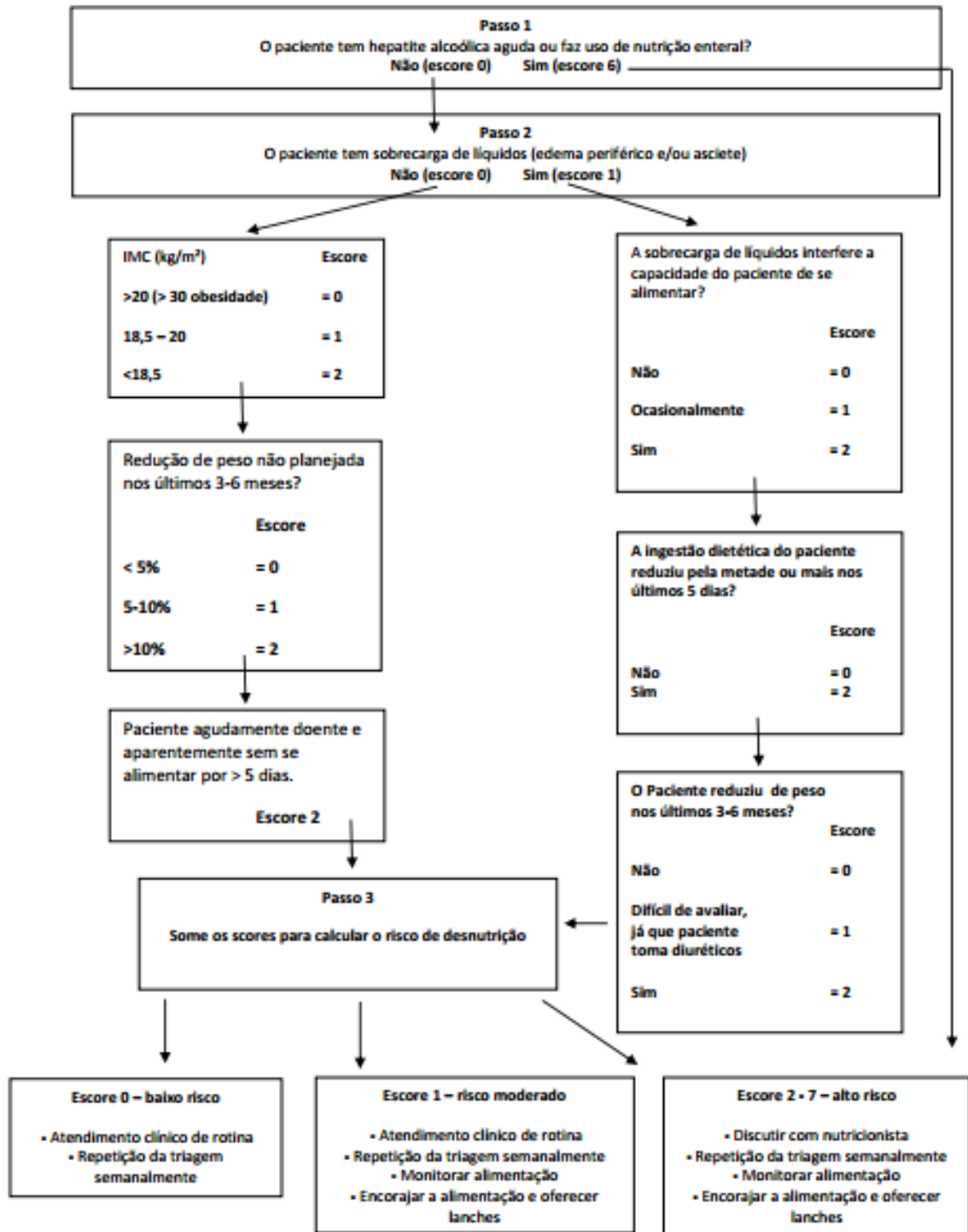
Triagem final

Utiliza-se uma pontuação variável entre 0 e 6, os pacientes são classificados como em risco nutricional, quando obtêm somatório > 3 pontos. Para valores de escore < 3 reavaliar, semanalmente, para detectar precocemente o desenvolvimento de risco nutricional durante a internação hospitalar. A quantificação da dieta ingerida é feita em quartis (entre 50%-75%, 25%-50% e 0%-25%). Classifica-se o estado nutricional e a gravidade da doença de acordo com as pontuações: (0) ausente, (1) leve, (2) moderada e (3) grave. A idade acima de 70 anos é considerada como um fator de risco adicional para ajustar a classificação do estado de risco nutricional e deve ser acrescentado um ponto no escore.

Pontuação	Estado nutricional	Pontuação	Gravidade da doença
1 – Leve	() Perda de peso > 5% em 3 meses () 50 a 75% das necessidades energéticas	1 – Leve	() Complicações Agudas de Doenças Crônicas () DPOC () HD (hemodiálise) () Câncer
2 – Moderada	() Perda de peso > 5% em 2 meses () IMC 18,5 – 20,5 Kg/m ² () 25 a 50% das necessidades energéticas	2 – Moderada	() AVC () BCP Severa () Cirurgia no TGI ou abdominais () Infecções Graves
3 – Grave	() Perda de peso > 5% em 1 mês () Perda de peso > 15% em 3 meses () IMC < 18,5 Kg/m ² () < 25% das necessidades energéticas	3 – Grave	() Neurocirurgia () TMO () UTI (Apache >10)
Estado nutricional	Gravidade da doença	Idade > 70 anos (Acrescentar 1 ponto)	
			Total

FONTE: Kondrup et al.⁷⁹

ANEXO 2 - Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)



FONTE: Amodio et al.¹⁴

ANEXO 3 – Avaliação Subjetiva Global (ASG)

A. História

1. Peso

Peso Habitual: _____ Kg

Perdeu peso nos últimos 6 meses? sim não desconhecido Quantidade perdida: _____ Kg

Nas últimas 2 semanas: continua perdendo estável engordou

2. Ingestão alimentar em relação ao habitual

_____ (1 = sem alterações 2 = houve alterações) Se houve, há quanto tempo: _____ dias

Se houve, para dieta _____ (1 = sólida, em menor quantidade 2= líquida completa 3= líquida restrita 4 = jejum)

3. Sintomas gastrointestinais presentes há mais de 15 dias

_____ (1 = sim 2 = não) Falta de apetite _____ (1 = sim 2 = não) Náusea _____ (1 = sim 2 = não)

Vômitos _____ (1 = sim 2 = não) Diarréia – acima de 3 evacuações líquidas por dia _____ (1 = sim 2 = não)

4. Capacidade funcional

_____ (1 = sem disfunção 2 = com disfunção) Se alterada, há quanto tempo: _____ dias

Tipo de disfunção: _____ (1 = trabalho sub-ótimo 2 = tratamento ambulatorial 3 = acamado)

5. Doença principal e sua relação com as necessidades

nutricionais Diagnóstico(s) Principal(is):

Demanda metabólica _____ (1 = baixo stress 2 = stress moderado 3 = stress elevado)

B. Exame Físico

Para cada ítem dê um valor

0 = normal
1 = leve
2 = moderada
3 = importante

_____perda de gordura subcutânea (tríceps e tórax)

_____perda muscular (quadríceps e deltóide)

_____presença de edema maleolar

_____presença de edema pré-sacral

_____presença de ascite

C. Avaliação Subjetiva

Resultado Final: _____

(1= bem nutrido, 2= suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido, 3= desnutrido grave)

FONTE: Detsky et al.¹⁰³

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nº do projeto GPPG ou CAAE 63579216.6.0000.5327

Título do Projeto: Avaliação e Monitoramento Nutricional de Pacientes Internados Portadores de Cirrose Hepática Descompensada

Você está sendo convidado a participar da pesquisa cujo objetivo é avaliar qual o melhor método para realizar avaliação nutricional e monitorar o estado nutricional de pessoas internadas com cirrose descompensada. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar em fazer parte do estudo, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: será realizada uma avaliação do estado nutricional através da medida de peso, altura, circunferência do braço, verificação de gordura no seu braço e do músculo da sua mão. A verificação da gordura no seu braço e do músculo da sua mão será medida através de um equipamento semelhante a uma pinça, que segura por instantes a sua pele. Este procedimento será repetido três vezes em cada avaliação. A força do seu aperto de mão será avaliada através de um aparelho manual, você irá segurar com uma das mãos e deverá realizar o máximo de força para aproximar as duas hastes do aparelho. Será realizada também uma avaliação para medir a quantidade de gordura do seu corpo (chamada avaliação de bioimpedância). Você permanecerá em seu leito, deitado, e quatro eletrodos serão posicionados em seu corpo, dois nas mãos e dois nos seus pés. A avaliação ocorre através de uma pequena corrente elétrica imperceptível, sendo o processo indolor e não invasivo. Além disso, você irá responder dois questionários que farão parte da sua avaliação nutricional, com questões sobre perda de peso, ingestão alimentar, entre outras que são importantes para o seu diagnóstico e monitoramento nutricional. O seu prontuário será acessado para verificar informações da sua saúde, como exames de função hepática.

A realização dessas avaliações tem duração média de 90 minutos, e serão realizadas em três momentos, com o intervalo de sete dias entre elas. Se você receber alta antes de completar as três avaliações será utilizado apenas os dados que já foram coletados.

Em um único momento, será realizada uma coleta de sangue (10 mL, equivalente a duas colheres de chá) para avaliação de algumas substâncias importantes como hormônios (testosterona e Fator de Crescimento de Insulina) e níveis de magnésio, que auxiliarão na

avaliação nutricional. A coleta será realizada na própria unidade de internação por profissional qualificado e após as análises da pesquisa, as amostras serão descartadas.

A participação na pesquisa oferece riscos mínimos, como o desconforto da punção para coleta de sangue e/ou tontura no momento da coleta, ocorrência de hematoma (mancha roxa) e dor no local da coleta. Você também poderá sentir uma leve pressão sobre a pele, referente à avaliação da dobra de gordura no seu braço e avaliação da força da sua mão. Além disso, podem ocorrer desconfortos com o tempo de resposta aos questionários e o tempo da realização das medidas para avaliação nutricional.

A participação na pesquisa trará como benefício direto a realização da avaliação nutricional e o monitoramento das alterações do seu estado nutricional no período da sua internação, através de diferentes métodos. Contribuirá, também, para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Valesca Dall'Alba ou com a pesquisadora Camila Saueressig pelo telefone (51) 33598307, nas quartas-feiras no período tarde, das 16h às 19h, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA RESPONSÁVEL

Nº do projeto GPPG ou CAAE 63579216.6.0000.5327

Título do Projeto: Avaliação e Monitoramento Nutricional de Pacientes Internados Portadores de Cirrose Hepática Descompensada

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada para participar da pesquisa cujo objetivo é avaliar qual o melhor método para realizar avaliação nutricional e monitorar o estado nutricional de pessoas internadas com cirrose descompensada. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação no estudo, os procedimentos envolvidos na participação dele são os seguintes: será realizada uma avaliação do estado nutricional através da medida de peso, altura, circunferência do braço, verificação de gordura no braço e do músculo da mão. A verificação da gordura no braço e do músculo da mão será medida através de um equipamento semelhante a uma pinça, que segura por instantes a pele. Este procedimento será repetido três vezes em cada avaliação. A força do aperto de mão será avaliada através de um aparelho manual, e o participante irá segurar com uma das mãos e deverá realizar o máximo de força para aproximar as duas hastes do aparelho. Será realizada também uma avaliação para medir a quantidade de gordura do corpo (chamada avaliação de bioimpedância). O participante permanecerá em seu leito, deitado, e quatro eletrodos serão posicionados no seu corpo, dois nas mãos e dois nos pés. A avaliação ocorre através de uma pequena corrente elétrica imperceptível, sendo o processo indolor e não invasivo. Além disso, o participante irá responder dois questionários que farão parte da avaliação nutricional, com questões sobre perda de peso, ingestão alimentar, entre outras que são importantes para o diagnóstico e monitoramento nutricional. O prontuário será acessado para verificar informações de saúde do participante, como exames de função do fígado.

A realização dessas avaliações tem duração média de 90 minutos, e serão realizadas em três momentos, com o intervalo de sete dias entre elas. Se o participante receber alta antes de completar as três avaliações será utilizado apenas os dados que já foram coletados.

Em um único momento, será realizada uma coleta de sangue (10 mL, equivalente a duas colheres de chá) para avaliação de algumas substâncias importantes como hormônios (testosterona e Fator de Crescimento de Insulina) e níveis de magnésio, que auxiliarão na

avaliação nutricional. A coleta será realizada na própria unidade de internação por profissional qualificado e após as análises da pesquisa, as amostras serão descartadas.

A participação na pesquisa oferece riscos mínimos, como o desconforto da punção para coleta de sangue e/ou tontura no momento da coleta, ocorrência de hematoma (mancha roxa) e dor no local da coleta. O participante também poderá sentir uma leve pressão sobre a pele, referente à avaliação da dobra de gordura no braço e avaliação da força da mão. Além disso, podem ocorrer desconfortos com o tempo de resposta aos questionários e o tempo da realização das medidas para avaliação nutricional.

A participação na pesquisa trará como benefício direto a realização da avaliação nutricional e o monitoramento das alterações do estado nutricional no período da internação do participante, através de diferentes métodos. Contribuirá, também, para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não aceitar a participação do seu familiar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o seu familiar recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e seu familiar não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação de seu familiar na pesquisa, ele receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome de seu familiar não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Valesca Dall'Alba ou com a pesquisadora Camila Saueressig pelo telefone (51) 33598307, nas quartas-feiras no período tarde, das 16h às 19h, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o familiar e outra para os pesquisadores.

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____