

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANA PAULA PAGANO

**Composição corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular no  
prognóstico clínico da doença, por meio de impedância bioelétrica por  
espectroscopia e ressonância magnética**

Ribeirão Preto

2019

ANA PAULA PAGANO

**Composição corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular no prognóstico clínico da doença, por meio de impedância bioelétrica por espectroscopia e ressonância magnética**

**Versão Corrigida**

**A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Nutrição e Metabolismo

Orientadora: Profa. Dra. Paula Garcia Chiarello

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação  
Serviço de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Pagano, Ana Paula

Composição corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular no prognóstico clínico da doença, por meio de impedância bioelétrica por espectroscopia e ressonância magnética / Ana Paula Pagano; orientadora, Paula Garcia Chiarello. – 2019

100 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Metabolismo, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019

Versão corrigida

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Composição corporal. 3. Impedância bioelétrica. 4. Ressonância magnética.

I. Chiarello, Paula Garcia, orient. II. Título.

Nome: PAGANO, Ana Paula

Título: Composição corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular no prognóstico clínico da doença, por meio de impedância bioelétrica por espectroscopia e ressonância magnética

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

À Deus, pela vida. Por ser minha base, meu guia, protetor. Por ter colocado pessoas tão especiais no meu caminho.

Ao meu marido, Fernando, por todo seu amor e compreensão. Por não medir esforços para me ajudar a concluir essa etapa e me dar suporte em todos os momentos da vida.

Aos meus pais, Paulo e Fátima, por seu amor e pela melhor estrutura familiar. Por seu esforço para investir em mim, por terem me incentivado e acreditado no meu potencial.

Aos meus irmãos, Gabriela e Neto, por serem pessoas tão especiais na minha vida, meus melhores amigos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Profa. Dra. Paula Garcia Chiarello pela confiança depositada em mim para o desenvolvimento deste trabalho, por sua atenção e dedicação durante todo o processo de orientação.

Agradeço, também, à Dra. Andreza Correa Teixeira e à Dra. Juliana Maria Faccioli Sicchieri por seu apoio e colaboração que garantiram não somente o aprimoramento dessa pesquisa, mas também o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Jorge Elias Junior, Alexandre Souto de Moraes Morgado e Rodrigo Pessini pela gentileza em ceder seu tempo de trabalho, o que possibilitou a obtenção dos dados de ressonância magnética para serem analisados nesta pesquisa.

Às amigas de infância, Bruna, Aline, Renata, Kamila e Jussara, por se fazerem presentes em minha vida, mesmo com a distância.

Às amigas que Ribeirão Preto me trouxe, Rosana, Loiane, Janaína, Natália, Isabela, Bruna, Camila, Tharuell e Júlia, pela troca de experiências, conselhos e apoio. Enfim, por terem trazido mais brilho à essa jornada.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela oportunidade de realização do curso de mestrado e por disponibilizar o apoio do Serviço de Bioestatística.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Agradeço, também, aos membros da banca examinadora pela disponibilidade e por enriquecerem o trabalho através de suas sugestões.

Por fim, agradeço a todos que, em algum momento, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

PAGANO, Ana Paula. **Composição corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular no prognóstico clínico da doença, por meio de impedância bioelétrica por espectroscopia e ressonância magnética.** 2019. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

**Introdução:** Diferentes processos afetam o fígado gerando consequências negativas, incluindo o possível desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. A subnutrição contribui para o surgimento de complicações e uma maior mortalidade. O diagnóstico nutricional correto é de suma importância, auxiliando na resposta terapêutica e redução de complicações, podendo ser usado como fator prognóstico em cirróticos. A dificuldade reside na identificação da relação do estado nutricional com o prognóstico da doença e na busca de ferramentas que apoiam uma avaliação mais acurada nestes pacientes. **Objetivo:** Avaliar o uso de ferramentas de avaliação antropométrica, funcionalidade muscular e composição corporal na predição do prognóstico da doença de pacientes com carcinoma hepatocelular. **Métodos:** Pacientes do sexo masculino com carcinoma hepatocelular, em seguimento nutricional ambulatorial, entre 18 e 80 anos. O prognóstico da doença foi avaliado por escores de Child-Turcotte-Pugh, Model of End-Stage Liver e Barcelona-Clinic Liver Cancer. Pacientes passaram por avaliação de antropometria, funcionalidade muscular, dados de albumina e de composição corporal. **Resultados:** Houve redução na taxa de sobrevida estimada de pacientes conforme pior prognóstico, com diferença estatística para o escore de BCLC (p valor = 0,02). Não houve diferença estatística entre os valores de EMAP, FPP e albumina pelos escores de CHILD, MELD e BCLC. IMLG e IATP reduziram conforme pior o prognóstico de CHILD. AF  $\leq 5,04^\circ$  se associou a redução na taxa de sobrevida estimada dos pacientes (p valor = 0,01). **Conclusão:** A sobrevida estimada dos pacientes foi menor conforme pior o prognóstico da doença. CHILD e BCLC tiveram maior relação com estado de hidratação, integridade de membrana celular e albumina. EMAP, FPP e albumina, individualmente, podem não ser representativos de preservação da massa muscular ou do estado nutricional. AF demonstrou potencial em ser medida promissora na predição de prognóstico, mortalidade, sobrevida e estado nutricional.

**Palavras-chave:** Carcinoma hepatocelular. Composição corporal. Impedância bioelétrica. Ressonância magnética.

## ABSTRACT

PAGANO, Ana Paula. **Body composition of patients with hepatocellular carcinoma in the clinical prognosis of the disease, through bioelectrical impedance by spectroscopy and magnetic resonance imaging.** 2019. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

**Introduction:** Different processes affect the liver causing negative consequences, including the possible development of hepatocellular carcinoma. Malnutrition contributes to the emergence of complications and increased mortality. The correct nutritional diagnosis is important, aiding in the therapeutic response and reduction of complications, being able to be used as a prognostic factor in cirrhotic patients. The difficulty lies in identifying the relationship between nutritional status and the prognosis of the disease and in the search for tools that support a more accurate evaluation in these patients. **Objective:** To evaluate the use of anthropometric evaluation tools, muscle functionality and body composition in predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. **Methods:** Male patients with hepatocellular carcinoma, in an outpatient nutritional follow-up, between 18 and 80 years. The prognosis of the disease was assessed by Child-Turcotte-Pugh, Model of End-Stage Liver and Barcelona-Clinic Liver Cancer scores. Patients underwent evaluation of anthropometry, muscular functionality, albumin data and body composition. **Results:** There was a reduction in the estimated survival rate of patients according to the worst prognosis, with statistical difference for the BCLC score ( $p$  value = 0.02). There was no statistical difference between the EMAP, FPP and albumin values for the CHILD, MELD and BCLC scores. IMLG and IATP reduce the worse the prognosis of CHILD.  $AF \leq 5.04^\circ$  was associated with a reduction in the patients' estimated survival rate ( $p$  value = 0.01). **Conclusion:** The patients' estimated survival was lower as the prognosis of the disease was worse. CHILD and BCLC had greater relationship with hydration state, cell membrane integrity and albumin. EMAP, FPP and albumin, individually, may not be representative of preservation of muscle mass or nutritional status. AF demonstrated potential to be a promising measure in the prediction of prognosis, mortality, survival and nutritional status.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma. Body composition. Bioelectrical impedance. Magnetic resonance imaging.



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>3. MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Pacientes</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2 Avaliação antropométrica</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2.1 Peso</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2.2 Estatura</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2.3 Índice de massa corporal (IMC)</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2.4 Espessura do músculo adutor do polegar (EMAP)</b> .....	<b>23</b>
<b>3.3 Avaliação de funcionalidade muscular</b> .....	<b>23</b>
<b>3.3.1 Dinamometria</b> .....	<b>23</b>
<b>3.4 Avaliação da composição corporal</b> .....	<b>24</b>
<b>3.4.1 Impedância bioelétrica por espectroscopia (BIS)</b> .....	<b>24</b>
<b>3.4.2 Ressonância magnética (RNM)</b> .....	<b>25</b>
<b>3.5 Caracterização da composição corporal</b> .....	<b>26</b>
<b>4. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>27</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>71</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>88</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>90</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>97</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão localizado entre o coração e os órgãos do trato gastrointestinal, possuindo funções variadas e essenciais à vida. Dentre estas funções, se destacam seu papel na captura, estocagem e distribuição de nutrientes aos demais órgãos do corpo, além de seu envolvimento na captura, inativação e secreção de substâncias potencialmente tóxicas ao organismo, como as geradas através de microrganismos ou medicamentos (Ramadori et al., 2008).

As doenças que acometem o fígado estão entre as 11 maiores causas de mortalidade no mundo. Essas doenças são causadas devido a diferentes processos que podem afetar o órgão em questão, gerando consequências que englobam desde alterações subclínicas em exames específicos de análise de sua função até ao desenvolvimento de cirrose – resultado final de agressões progressivas ao órgão que irá provocar alteração de sua estrutura (Fowler, 2013; James; Liou, 2015). Com isso, ocorre redução da capacidade de regeneração do órgão, aumentando a produção de tecido fibroso e destruição das suas células, podendo, por consequência, levar ao desenvolvimento de nódulos cancerígenos (Sanyal; Yoon; Lencioni, 2010) – e morte (Fowler, 2013; James; Liou, 2015).

A cirrose pode ser desencadeada através de exposição a substâncias ou doenças que agridem o fígado de forma crônica (Fowler, 2013), podendo causar consequências negativas ao organismo como a insuficiência ou falência hepática – sendo que esta pode causar encefalopatia hepática –, a hipertensão portal – que, por sua vez, pode levar à formação de varizes esofágicas e sangramentos intestinais devido às alterações hemodinâmicas causadas, além de ascite e falência renal – e o carcinoma hepatocelular (CHC), podendo levar o indivíduo a morte (Fowler, 2013; James; Liou, 2015).

Apesar de a cirrose ser um fator significativo para o desenvolvimento do CHC (70 – 90% dos pacientes), existem outros fatores de risco para o surgimento da doença em questão, independente de cirrose (Schütte; Schulz; Malfertheiner, 2016), como as hepatites B e C crônicas, desordens genéticas (como hemocromatose) e desordens provenientes de efeitos tóxicos de nutrientes ou metabólitos no fígado (álcool, obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2) (Smith, 2013; Fowler, 2013; Ge; Huang, 2015; Stepien et al., 2016). Além disso, questões relacionadas à alterações na microbiota intestinal (Tao; Wang; Qin, 2015) e variações genéticas

(PNPLA3, APOB, TERT) também parecem ter papel no desenvolvimento da doença (Waller; Deshpande; Prysopoulos, 2015).

De acordo com a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), os grupos que necessitam de rastreamento para o CHC são: os que possuem hepatite B; homens asiáticos com mais de 40 anos de idade; mulheres asiáticas com mais de 50 anos de idade; homens e mulheres africanos e afro-americanos em qualquer idade; pessoas com histórico de CHC na família; pessoas com cirrose biliar primária em estágio 4 e a maioria dos pacientes com fibrose grave ou cirrose (James; Liou, 2015).

O CHC é um câncer primário do fígado, derivado dos hepatócitos (Gomes et al., 2013), que possui alta incidência e alta mortalidade, principalmente em regiões de menor desenvolvimento (Ge; Huang, 2015), com sobrevida média de 5 anos, em 10% dos casos, a partir do momento em que é feito o diagnóstico (Smith, 2013).

A incidência estimada de CHC em homens e mulheres no mundo, no ano de 2012, foi de 782 mil casos, sendo o quinto tipo de câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. Além disso, é a segunda maior causa de morte de câncer no mundo, tendo sido responsável por, aproximadamente, 746 mil mortes no ano de 2012 (GLOBOCAN, 2012).

Os dados epidemiológicos referentes à doença no Brasil são escassos, o que dificulta o acesso à informação e o planejamento de atividades para que se faça a prevenção e o diagnóstico precoce da doença (Gomes et al., 2013). No entanto, sabe-se que no país é considerada uma doença de baixa incidência, com maior quantidade de casos no Espírito Santo e Bahia. No estado de São Paulo, entre os tumores do aparelho digestivo, é o quinto tumor mais frequente (Gomes et al., 2013).

Apesar do prognóstico ruim para a doença, que possui uma taxa global de mortalidade para a incidência de 0,95 (GLOBOCAN, 2012), existem opções de tratamentos disponíveis que vão desde ressecção radical ou transplante hepático para os pacientes que possuem indicação para tal, até terapias locais (como as terapias sistêmicas, que incluem quimioterapia e terapia nutricional, entre outros) que são indicadas em casos de câncer irresssecável ou sem indicação a transplante (Ge; Huang, 2015). Dentre as opções, as consideradas abordagens com fins curativos são ressecção radical, transplante hepático ou radiofrequência (RAF). Já as opções consideradas como abordagens com fins paliativos incluem a quimioembolização (TACE), sorafenibe ou suporte clínico. O sorafenibe – um inibidor multiquinase oral

(Dimitroulis et al., 2017) –, é o medicamento que tem demonstrado ser o quimioterápico padrão para pacientes com CHC inoperável, segundo dados disponibilizados pelo *Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol* (SHARP) (Ge; Huang, 2015). Já com relação à terapia nutricional para o CHC, não há diretrizes específicas, no entanto o que se tem disponível são diretrizes de referência (Ge; Huang, 2015)

Do ponto de vista clínico, existem algumas ferramentas disponíveis para avaliar a função hepática, porém, do ponto de vista nutricional nota-se que há uma dificuldade em padronizar ferramentas que dão apoio a uma avaliação do estado nutricional mais acurada nestes indivíduos devido à instabilidade do quadro em decorrência das alterações hídricas. Dentre as ferramentas já disponíveis para a avaliação clínica, destacam-se: escore de *Child-Turcotte-Pugh* (CHILD), *Model of End-Stage Liver* (MELD) e a classificação de *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC).

CHILD e MELD foram os escores mais comuns para prever a sobrevivência em pacientes submetidos a Shunt Portossistêmico Transjugular Intra-hepático (TIPS), que é o procedimento realizado para tratar hemorragia de varizes esofágicas e ascite refratária (Zhou et. al, 2015). Atualmente, CHILD tem se mostrado um escore útil para determinar prognóstico de pacientes com CHC (Nishikawa; Osaki, 2015). Já o MELD é um sistema que promove uma pontuação como medida confiável para avaliar o risco de mortalidade em curto prazo de pacientes com doença hepática crônica em estágio terminal (Schmidt; Larsen, 2007).

Os componentes levados em conta para a classificação de CHILD são descritos a seguir e se associam, também, ao aumento de mortalidade mesmo em indivíduos compensados (James; Liou, 2015): 1) bilirrubina (<2mg/dl equivale a 1 ponto, de 2-3 mg/dL equivale a 2 pontos e >3 mg/dL equivale a 3 pontos); 2) albumina (>3.5 g/dL equivale a 1 ponto, de 3.5-2.8 g/dL equivale a 2 pontos e <2.8 g/dL equivale a 3 pontos); 3) tempo de protrombina (<4 segundos equivale a 1 ponto, de 4-6 segundos equivale a 2 pontos e >6 segundos equivale a 3 pontos); 4) ascite (ausência equivale a 1 ponto, média a moderada equivale a 2 pontos e grave ou refratária equivale a 3 pontos); 5) encefalopatia, categorizada por ausência, média e grave, equivalendo a 1, 2 e 3 pontos, respectivamente. Dessa forma, o escore de CHILD é definido como Classe A (5 – 6 pontos), Classe B (7 – 9 pontos) e Classe C (10 – 15 pontos) (Zhou et. al, 2015).

A classificação do escore de MELD é calculada usando o total de bilirrubina sérica, creatinina sérica e a *International Normalized Ratio* (INR), conforme a fórmula (Zhou et. al, 2015):

$$3.78 \times \ln(\text{bilirrubina [mg/dL]}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{creatinina sérica [mg/dL]}) + 6.43$$

Já o sistema de classificação segundo BCLC se tornou uma medida padronizada para identificar prognóstico em pacientes com CHC (Waller; Deshpande; Pylsopoulos, 2015), sendo o sistema de classificação mais usado nas diretrizes de manejo da doença (Dimitroulis et al., 2017). Este escore leva em consideração as variáveis relacionadas ao estágio de evolução do tumor (definido pelo número e tamanho dos nódulos, presença de invasão vascular, disseminação extra-hepática), à função hepática (definida por CHILD) e pelo estado geral de saúde (definido pela classificação de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e presença de sintomas), relacionando estas variáveis à expectativa de vida e opções de tratamento (*WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES*, 2009; *EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER*; *EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER*, 2012).

A classificação BCLC divide o paciente com CHC em 5 estágios (0, A, B, C e D), conforme as variáveis de prognóstico preestabelecidas e aloca as terapias de acordo com o estado de tratamento relacionado.

O estágio muito precoce do CHC (BCLC estágio 0) é definido por presença de um único tumor, sem invasão vascular/satélite em pacientes com bom estado de saúde (ECOG-0) e função hepática preservada (CHILD A). O estágio precoce do CHC (BCLC estágio A) é definido por presença de um único tumor com > 2 cm ou 3 nódulos < 3 cm de diâmetro (ECOG-0 e Child-Pugh A ou B). O estágio intermediário do CHC (BCLC estágio B) é caracterizado pela presença de tumores multinodulares assintomáticos sem invasão vascular ou metástases. O estágio avançado do CHC (BCLC estágio C) é composto por pacientes com sintomas clínicos relacionados ao tumor (ECOG 1-2), invasão macrovascular segmentar ou portal ou disseminação extra-hepática. O estágio terminal do CHC (BCLC estágio D) é representado por pacientes com lesão tumoral avançada levando a uma *performance status* pobre (ECOG 3-4) e um comprometimento importante da função hepática (CHILD C) (*EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER*; *EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER*, 2012).

Pacientes com doença crônica do fígado tem alta prevalência de subnutrição, que acompanha a deterioração funcional do órgão, contribuindo para mortalidade e taxas de complicações associadas (Peres et al., 2012). No caso do CHC, o estado nutricional possui grande importância no que diz respeito à tolerância da terapia direta ao tumor e sobrevida dos pacientes (Schütte; Schulz; Malfertheiner, 2016), sendo que nesses pacientes a nutrição é afetada não somente por fatores que englobam os sintomas e as complicações que ocorrem em decorrência tanto da doença oncológica quanto da doença hepática – náuseas, vômitos, distensão abdominal, perda de apetite, ascite, encefalopatia hepática etc –, mas também pelo tipo de tratamento e seus efeitos colaterais, uma vez que estes fatores interferem na ingestão alimentar, agravando ainda mais o estado nutricional do indivíduo. No entanto, este parâmetro – estado nutricional – é frequentemente negligenciado, pois a avaliação nutricional pode ser complexa em situações que cursam com alterações hídricas, como pode ocorrer no caso de cirrose (Nishikawa; Osaki, 2015) e de CHC (Port et al., 2014). Dessa forma, alguns estudos propõem a relação de estado nutricional com progressão da doença hepática. No entanto, esta relação ainda não está bem estabelecida, principalmente no que diz respeito às ferramentas que devem ser utilizadas para a avaliação nutricional destes pacientes (Peres et al., 2012; Johnson et al., 2013; Nishikawa; Osaki, 2015; Schütte et al., 2015; Schütte; Schulz; Malfertheiner, 2016). Assim, nota-se que o diagnóstico nutricional correto é de suma importância para o acompanhamento e a intervenção destes pacientes, auxiliando em seu manejo à resposta terapêutica e na redução de complicações do tratamento, além de vir sendo proposto como um fator prognóstico em pacientes cirróticos (Peres et al., 2012).

Com relação às ferramentas que auxiliam a classificação do estado nutricional, existe a Avaliação Subjetiva Global (ASG) – um escore baseado em diagnóstico médico, alterações de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e sinais físicos de subnutrição – e as medidas antropométricas, como as dobras cutâneas, a circunferência muscular do braço e Índice de Massa Corporal (IMC). Essas ferramentas são úteis para a avaliação em várias condições clínicas, porém não em casos de cirrose (Peres et al., 2012; Johnson et al., 2013; Nishikawa; Osaki, 2015; Schütte et al., 2015), uma vez que em técnicas de avaliação mais simples, como as previamente citadas, a acurácia se dá somente

em pacientes que possuem composição corporal estável e normal (Nescolarde et al., 2006).

A espessura do músculo do adutor do polegar (EMAP) e a força de preensão palmar (FPP), pela dinamometria, também são medidas que podem ser aferidas a fim de auxiliar na avaliação do estado nutricional. A EMAP pode indicar a autonomia do indivíduo, uma vez que a subnutrição provoca apatia que, por consequência, reduz as atividades diárias realizadas pelo paciente, diminuindo a espessura do músculo em questão. Apesar disso, alguns estudos não evidenciaram a EMAP como uma medida antropométrica com bom prognóstico e na classificação de estado nutricional (Freitas et al., 2010; Cobêro et al., 2012; Bielemann et al., 2016). A dinamometria é um dos parâmetros que podem ser levados em consideração para identificar má nutrição (White et al., 2012). Apesar de haver indicação de que possa ser influenciada por fatores como idade, altura, sexo, tamanho das mãos, entre outros, ela tem se demonstrado como um indicador no diagnóstico do estado nutricional (Guerra et al., 2015). Pode haver associação entre a obtenção de um valor baixo para dinamometria com mortalidade, tempo de internação hospitalar e limitação da função física (Bohannon, 2015).

Além disso, para auxiliar na interpretação do estado nutricional, alguns marcadores biológicos podem ser utilizados, como pré-albumina e albumina que, apesar de haver controvérsia na literatura sobre sua acurácia acerca do tema (Johnson et al., 2013; Nishikawa; Osaki, 2015), parecem demonstrar ter utilidade em questão de prognóstico, morbidade e mortalidade (Johnson et al., 2013).

Com relação a avaliação de composição corporal, existem algumas técnicas que permitem avaliar com precisão a distribuição de água e conteúdos de tecidos em diferentes compartimentos (como absorciometria de dupla emissão de raios-X (DEXA), isótopo radioativo, ressonância magnética (RNM) e outros), porém esses métodos costumam ser caros e invasivos (Nescolarde et al., 2006). No que diz respeito às ferramentas de técnica simples e não invasivas, como as previamente citadas, além de outras, a impedância bioelétrica (BIA) tem demonstrado ser promissora na avaliação do estado nutricional por meio de avaliação da composição corporal (Peres et al., 2012; Schütte et al., 2015).

A BIA é um instrumento de interesse, pois além de prover dados já conhecidos referentes à composição corporal do indivíduo (como massa livre de gordura (MLG) e massa gorda (MG)), além de fornecer dados sobre o estado de

hidratação do indivíduo, também fornece outras variáveis que podem refletir o estado de saúde e o estado nutricional do indivíduo por se relacionarem com a integridade da membrana celular, a partir dos valores medidos de resistência (R) e reatância (Xc). Os valores de R e Xc são fornecidos através de uma corrente elétrica conduzida pelo corpo, sendo que a primeira é inversamente proporcional à quantidade de água e eletrólitos do corpo e, a segunda, está relacionada às propriedades de capacitância da membrana celular, já que a corrente aplicada avalia as membranas celulares e as variações podem ocorrer conforme sua integridade, função e composição (PERES et al., 2012). O ângulo de fase (AF) é uma variável também fornecida pela BIA através de medidas diretas de R e Xc, podendo ser interpretado como um indicador da distribuição de fluido ou resistência elétrica e capacitância da membrana celular corporal (Peres et al., 2012; Schütte et al., 2015), sendo obtido pela equação:

$$\text{arco tangente} = (Xc / R) \times 180^\circ / \pi$$

O AF também pode ser considerado um indicador nutricional, já que a subnutrição é caracterizada pelas alterações no balanço de fluido e alterações na integridade da membrana celular. Ele também parece representar a massa celular corporal (MCC) e estado nutricional com significativo poder prognóstico em pacientes com cirrose hepática, câncer, no pré-operatório, hospitalizados, entre outros (Peres et al., 2012).

Dentre os métodos de análise da BIA, existem os de frequência única, multifrequencial e de espectroscopia (Kyle et al., 2004). A BIA de frequência única (50 kHz) não gera um valor rigoroso sobre a água corporal total (ACT), mas sim uma soma da água extracelular (AE) e da água intracelular (AI). Esse método pode ocasionar falhas de estimativa da composição corporal já que os valores gerados são obtidos por meio de teorias e equações baseados em dados determinados a partir de indivíduos saudáveis e em condições de equilíbrio do organismo (Kyle et al., 2004). Da mesma forma, o método multifrequencial usa um modelo de regressão linear também baseado em dados reais a partir de pessoas saudáveis, porém com múltiplas frequências (0, 1, 5, 50, 100, 200 até 500 kHz) (Kyle et al., 2004). Assim sendo, os métodos de frequência única e multifrequencial parecem ter a acurácia reduzida na presença de alterações hídricas. Já a Impedância bioelétrica por espectroscopia (BIS) – que usa uma varredura por frequências de 5 a 1000kHz –, se baseia em propriedades elétricas de cada corpo que são dependentes da frequência dos tecidos corporais; dessa forma, quando a corrente elétrica tiver alta frequência, irá passar por



tecidos biológicos (considerados bons condutores: sangue, músculo e vísceras) e, quando a corrente tiver baixa frequência, irá passar pelo espaço cheio de fluido extracelular (considerados maus condutores: tecido adiposo, osso e ar) (Zink et al., 2015; Silva et al., 2018). Dessa forma, a BIS é capaz de passar pela membrana celular e medir diretamente a AIC e AEC, sendo mais sensível a variações na AEC, conseguindo, portanto, diferenciar a ACT da AIC e AEC (Kyle et al., 2004; Bellafronte; Chiarello, 2017). Além disso, a BIS também possui melhor acurácia na estimativa, pois faz uso do modelo matemático de Cole-Cole e de equações derivadas da teoria de mistura de Hanai, que são mais completos do que a modelagem utilizada na BIA (Zink et al., 2015; Bellafronte; Chiarello, 2017; Silva et al., 2018), não assumindo que a AEC e a AIC são distribuídas de forma uniforme (Bellafronte; Chiarello, 2017). Por essas razões, a BIS tem sido proposta na avaliação de cirróticos, já que estes pacientes podem ter alteração de distribuição da água corporal, mesmo sem a presença de ascite (Lehnert et al., 2001). No entanto, a existência de algumas premissas (como valores fixos para a R específica dos compartimentos de AEC e AIC e o valor fixo para densidade e tamanho corporal) faz com que a BIS também possua sua parcela de erro na estimativa da composição corporal, especialmente em casos onde haja hiper-hidratação (HH) ou excesso de adiposidade) (Bellafronte; Chiarello, 2017).

Por isso, como dito anteriormente, existem algumas outras técnicas que possuem maior acurácia e que podem ser usadas para se avaliar a composição corporal em situações de anormalidades hídricas (Nescolarde et al., 2006), como DEXA e RNM. Apesar de serem métodos mais caros e que exijam expertise para seu manuseio, é importante ressaltar que alguns desses exames costumam ser realizados de rotina com o propósito de diagnóstico ou na monitoração de evolução de doença (como no caso de câncer), ficando disponível no prontuário do paciente e podendo ser usado, eventualmente, para a avaliação da composição corporal (Silva Jr et al., 2018). No caso do CHC, a RNM é um dos exames de imagem que são usados no diagnóstico e acompanhamento da doença (Nowicki; Markiet; Szurowska, 2017; Dimitroulis et al., 2017). Neste exame, é utilizada radiação na mesma faixa de radiofrequência a que é encontrada ao nosso redor, evitando, portanto, que haja dano ao tecido (Berger, 2002). Nela, são utilizadas as propriedades magnéticas do organismo para produzir as imagens do próprio corpo por meio do hidrogênio, que se encontra presente de forma abundante na água e na gordura (Berger, 2002). O hidrogênio se comporta de forma semelhante à “ímãs de barra” girando no corpo com

seus eixos alinhados aleatoriamente. Quando o corpo é colocado em um campo magnético forte, os eixos se alinham criando um vetor magnético (Berger, 2002). Em seguida, os prótons de hidrogênio absorvem energia gerada por um pulso de radiofrequência previamente aplicada. Os prótons de hidrogênio, então, liberam energia após este pulso ser desligado, fazendo com que o vetor magnético gerado retorne ao seu estado de repouso, emitindo, portanto, um sinal de radiofrequência. Esse sinal é usado para criar imagens de ressonância, podendo ser de todo o corpo ou regionais (Berger, 2002; Prado; Heymsfield, 2014). O fato de o exame ser composto por várias sequências de pulso e o tempo de relaxamento dos tecidos diferir entre si, permite que estes sejam identificados separadamente, de acordo com suas propriedades de ressonância magnética específicas (Berger, 2002; Prado; Heymsfield, 2014). Assim, as imagens obtidas pela RNM permitem que sejam avaliados os músculos que representam a musculatura esquelética corporal (psoas, eretor da espinha, quadrado lombar, transverso do abdômen, oblíquo interno e externo e reto abdominal), obtidos ao nível da terceira vértebra lombar (L3) ou ao nível umbilical (Tandon e al., 2012; Cruz et al., 2013 Trazzi, 2016). Medindo os diâmetros antero-posterior e latero-lateral desses músculos, bem como a área dos psoas (ao nível da L3), pode-se obter a área total do músculo esquelético neste corte e, dessa forma, avaliar presença de sarcopenia no indivíduo (Peng et al., 2011). Outra proposta para se avaliar sarcopenia é por meio da avaliação isolada do psoas (Peng et al., 2011). Alguns autores defendem que o psoas pode ser usado, ainda, na representatividade de morbidade em algumas condições clínicas, inclusive em cirrose (Cruz-Jentoft et al., 2018). Porém, existem algumas limitações com relação ao seu uso (Carneiro; Mazurak; Prado, 2016; Baracos, 2017), por isso mais estudos acerca do método são necessários (Cruz-Jentoft et al., 2018). A RNM também permite que sejam avaliados depósitos de gordura no corpo (Wang; Chen; Eitzman, 2014). Assim, o exame pode ser usado não somente para quantificar e avaliar distribuição de músculo e gordura no corpo, mas também avaliar risco de comorbidade (Prado; Elliott; Mota, 2018), além de tornar possível a identificação de sarcopenia ou obesidade sarcopênica (Prado; Heymsfield, 2014).

Portanto, com base nos indícios que demonstram o impacto do CHC no indivíduo (piora do estado nutricional, na qualidade de vida e no desfecho clínico), e nas dificuldades enfrentadas na realização de uma avaliação mais acurada do paciente (em razão de distúrbios hídricos comumente presentes), estudos são

necessários para avaliar o uso de técnicas capazes de promover um melhor entendimento tanto da composição corporal quanto da sua possível relação com o prognóstico clínico da doença.

## 2. OBJETIVOS

### Geral:

- Avaliar ferramentas de antropometria, funcionalidade muscular e composição corporal na predição do prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular.

### Específicos:

- Analisar o impacto do prognóstico na taxa de sobrevida estimada;
- Avaliar o estado de hidratação segundo o prognóstico da doença;
- - Avaliar a correlação de ferramentas mais simples / acessíveis com dados de composição corporal;
- Avaliar o uso do AF na predição do prognóstico da doença;
- Analisar o ponto de corte de AF da amostra na taxa de sobrevida estimada;
- Avaliar a correlação entre dados de composição corporal (BIS e RNM);
- Caracterizar a composição corporal dos pacientes;
- Avaliar a concordância entre os métodos de avaliação de composição corporal (BIS e RNM).

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 PACIENTES

Foram convidados a participar do estudo pacientes em seguimento nos ambulatórios de Tumores de Fígado (ATUF) e de Carcinoma Hepatocelular (CHC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP). Os pacientes que se encaixavam nos critérios da pesquisa foram convidados durante suas consultas médicas e, após posterior contato telefônico, a avaliação era agendada para ser realizada no dia do próximo retorno médico ou de um próximo retorno ao hospital para realizar algum outro procedimento médico.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (número do parecer: 2.165.204). Os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para que pudessem participar da pesquisa (ANEXO A).

Neste estudo transversal, o paciente passou por avaliação antropométrica (peso, estatura, IMC, EMAP e FPP) e de composição corporal (BIS). Ao final da avaliação, foi realizada a devolutiva ao paciente, sendo que seus resultados também foram entregues por escrito por meio de um documento explicativo (ANEXO B). Além disso, foi realizada a triagem com os pacientes, pela *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002). Dessa forma, quando apontado o risco nutricional, era oferecido ao paciente a possibilidade de agendar consulta no Ambulatório de Tumores de Fígado da Nutrição, para seguimento nutricional ambulatorial.

Foram incluídos no estudo pacientes do sexo masculino, maiores de 18 anos, diagnosticados com carcinoma hepatocelular, que possuíam dados recentes disponíveis em prontuário eletrônico necessários para serem feitas as classificações da doença segundo escores de CHILD, MELD, ECOG e BCLC (até 1 mês antes da data da avaliação), além de exame de albumina (até 1 mês da data da avaliação). Dentre a amostra coletada, também foi realizada a análise da composição corporal por meio de exame de ressonância magnética (RNM) dos pacientes que tinham o exame disponível em prontuário eletrônico (até 1 mês da data da avaliação) para fins de acompanhamento do estadiamento tumoral.

Foram excluídos do estudo pacientes que, por qualquer motivo, não possuíam condições de realizar alguma das avaliações antropométricas e de composição corporal, conforme recomendações do fabricante, ou caso possuíssem diagnóstico de outras doenças que pudessem interferir nos dados coletados (como doenças reumáticas e neurológicas ou caso fosse portador de marcapasso). Pacientes portadores de outras doenças consumptivas (como outros tipos de câncer ou diabetes descompensadas) ou que cursavam com alterações hídricas também foram excluídos do estudo (como doença renal ou cardíaca descompensada).

A coleta foi realizada de setembro de 2017 a setembro de 2018. Para o cálculo de tamanho amostral levou-se em consideração o nível de significância ( $\alpha = 0,05$ ), o poder do teste ( $1-\beta$ , sendo  $\beta = 0,10$ ), além de limitações éticas, de tempo e de custos. O cálculo foi feito com o objetivo de captar, caso existisse, uma diferença entre os estados da doença (CHILD A, CHILD B, CHILD C), levando-se em consideração a variável AF. Dessa forma, chegou-se a um número amostral de 11 pacientes no grupo CHILD A, 10 pacientes no grupo CHILD B e 16 pacientes no grupo CHILD C, admitindo-se um erro absoluto tolerável de 5% e coeficiente de confiança de 95% (MACHIN et al., 2009). A avaliação antropométrica (peso, estatura, IMC, EMAP e FPP) e de composição corporal (BIS) também foi realizada em um grupo controle saudável formada por homens ( $n = 21$ ) a fim de se poder comparar os dados com os obtidos pelos pacientes. Exame de albumina e de RNM não foram incluídos para o grupo controle, uma vez que estes foram exames obtidos por meio de acesso a prontuário eletrônico do paciente, por serem exames solicitados de rotina nos atendimentos. Os voluntários saudáveis foram recrutados na comunidade por meio de divulgação de cartazes convidando para a pesquisa. Não foi possível parear o grupo controle com relação à idade por falta de aderência de voluntários idosos do sexo masculino.

## 3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

### 3.2.1 Peso

O peso dos pacientes foi aferido em balança fixa *Filizola*, com capacidade máxima para 150Kg. Antes de subir na balança, foi solicitado que o paciente retirasse

o sapato, roupas pesadas (como casacos), acessórios (como chapéus) e objetos dos bolsos (como carteira, celular, molho de chaves). O paciente foi posicionado em pé no centro da balança, com os dois pés apoiados na plataforma e o peso distribuído em ambos os pés. Foi solicitado ao paciente que se mantivesse reto, com os braços esticados próximos ao tronco, evitando se movimentar, olhando para o horizonte (Pesquisa Nacional de Saúde, 2013).

### 3.2.2 Estatura

A estatura foi aferida por meio de estadiômetro fixo em balança *Filizola*. Foi solicitado ao paciente que se mantivesse sem sapato, roupas pesadas (como casacos) ou acessórios (como chapéus). O paciente foi posicionado com pernas e pés paralelos, braços relaxados ao lado do corpo, com as palmas das mão voltadas para o corpo. Suas costas foram mantidas voltadas para a parede, mantendo os 5 pontos do corpo tocando a haste do estadiômetro: calcanhar, panturrilhas, nádegas, costas e parte posterior da cabeça. A cabeça foi mantida no plano de *Frankfurt* (Pesquisa Nacional de Saúde, 2013). Com o auxílio do cursor foi registrada a estatura.

### 3.2.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

A partir das medidas de peso e estatura, foi calculado o IMC, por meio da fórmula:

$$\text{peso} / \text{estatura}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}$$

Para classificação do estado nutricional do paciente adulto (até 59 anos), segundo IMC, consideradou-se como referência o ponto de corte estabelecido pela Organização Mundial da Saúde, onde IMC <18,5Kg/m<sup>2</sup> foi considerado “baixo peso”, entre 18,5 e 24,9Kg/m<sup>2</sup> foi considerado “peso saudável”, entre 25 e 29,9Kg/m<sup>2</sup> foi considerado “sobrepeso” e a partir de 30Kg/m<sup>2</sup> foi considerado “obesidade” (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2009). Para pacientes idosos (a partir de 60 anos), foi considerado como referência o ponto de corte estabelecido pela Organização Pan-Americana de Saúde (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2002), onde IMC < 23 foi

considerado “baixo peso”, IMC 23 – 28Kg/m<sup>2</sup> foi considerado “peso adequado” e IMC >28Kg/m<sup>2</sup> foi considerado “excesso de peso”.

A fim de padronizar as classificações do estado nutricional de pacientes adultos e idosos, segundo o IMC, pacientes adultos com IMC  $\geq 25$ Kg/m<sup>2</sup> foram considerados com “excesso de peso”, assim como pacientes idosos com IMC >28Kg/m<sup>2</sup>.

### **3.2.4 Espessura do músculo adutor do polegar (EMAP)**

A EMAP foi realizada com o paciente sentado em cadeira sem braços. O paciente manteve o braço dominante flexionado formando um ângulo aproximado de 90° com o antebraço, sendo que o braço dominante foi apoiado sobre a coxa e a mão foi apoiada sobre o joelho. Os pacientes foram orientados a manter a mão relaxada e o dedo polegar afastado do indicador, formando um ângulo de 90°. Com o auxílio de um adipômetro *Lange Skinfold Caliper*, com escala de 0 até 70mm, foi pinçado o músculo no centro de um triângulo imaginário, formado pelo dedo indicador e o polegar da mão. A medida foi repetida por 3 vezes, sendo que se levou em consideração o valor médio obtido. Para avaliar a adequação da medida da EMAP foi utilizado o ponto de corte definido no estudo de Bragagnolo et al. (2009), sendo, portanto, 13,4 mm para a mão dominante.

## **3.3 AVALIAÇÃO DE FUNCIONALIDADE MUSCULAR**

### **3.3.1 Dinamometria**

O dinamômetro de mão digital *Charter*, modelo MG-4800, foi utilizado para mensurar a força de preensão palmar dos pacientes. O aparelho possui ajuste de mão para diferentes posições, portanto o aparelho foi regulado conforme adequação ao tamanho da mão do paciente.

Os testes foram realizados na posição recomendada pela Sociedade Americana de Terapeutas de Mão (SATM): os pacientes foram sentados em uma cadeira sem braços, mantendo pés apoiados no chão e quadril e joelho posicionados a, aproximadamente, 90° de flexão. O ombro do membro dominante (membro a ser



testado) ficou aduzido e em rotação neutra, o cotovelo em flexão de 90°, o antebraço mantido em posição neutra e o punho entre 0 e 30° de extensão e entre 0 a 15° de adução, sendo que a mão do membro que não foi testado foi mantida em repouso sobre a coxa (Reis; Arantes, 2011).

O teste foi repetido por 3 vezes em cada paciente, sendo que se levou em consideração o maior valor atingido, em quilos. A adequação da FPP foi considerada de acordo com o sugerido pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (Cruz-Jentoft et al., 2010), sendo, portanto, ponto de corte estabelecido no trabalho de Lauretani et al. (1985), onde valores <30Kg para homens são considerados inadequados.

### 3.4 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

#### 3.4.1 Impedância Bioelétrica por Espectroscopia (BIS)

O equipamento utilizado para a avaliação foi o *Body Composition Monitor*, da marca *Fresenius Medical Care®*, com frequências de 5 à 1000kHz. A avaliação foi feita conforme protocolo indicado pelo fabricante.

Dois eletrodos foram colocados dorsalmente na mão direita (um injetor e um sensor), na terceira articulação metacarpofalangeana e no carpo, respectivamente, com 5 cm de distância. Os outros dois eletrodos foram colocados no pé direito, na terceira metatarsfalangeana e na articulação, com 6 cm de distância (Silva et al., 2018). Foram obtidos os parâmetros bioelétricos de R, Xc e AF, além de dados de composição corporal, como massa livre de gordura (MLG), massa gorda (MG), MCC, massa extracelular (ME), e dados sobre o estado de hidratação do paciente (ACT, AIC, AEC, HH).

A partir dos dados de MLG e MG e segundo a estatura do paciente, foi calculado o Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG) e o Índice de Massa Gorda (IMG), conforme as equações:

$$\text{IMLG (Kg/m}^2\text{)} = \text{MLG (Kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$$

$$\text{IMG (Kg/m}^2\text{)} = \text{MG (Kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$$

Os resultados foram analisados e classificados conforme os pontos de corte propostos por Kyle et al. (2005) (IMLG  $\leq 17,4 \text{Kg/m}^2$  para homens; IMG  $\geq 8,3 \text{Kg/m}^2$  para homens).

### 3.4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RNM)

A RNM foi usada para avaliar a composição corporal dos pacientes que a tinham disponível em prontuário eletrônico, com o período máximo de até 1 mês da data da coleta. As imagens foram obtidas ao nível da terceira vértebra lombar (L3), onde ficam dispostos os psoas. As medidas foram realizadas por 2 profissionais especializados, utilizando o *Software DICOM OsiriX®*.

Dos pacientes avaliados ( $n = 51$ ), em 3 deles houve problemas técnicos no exame que impossibilitaram as medidas. Assim, foram avaliadas 48 imagens de RNM.

As medidas do psoas direito e esquerdo obtidas em  $\text{cm}^2$  foram transformadas em  $\text{mm}^2$ . Assim, calculou-se o Índice da área total do psoas (IATP), conforme a equação:

$$(\text{Área do psoas direito (mm}^2) + \text{área do psoas esquerdo (mm}^2)) / \text{estatura}^2$$

Também foram obtidas as medidas da área de gordura visceral ( $\text{cm}^2$ ) e área da gordura subcutânea ( $\text{cm}^2$ ). A quantidade de massa gorda total (Kg) foi calculada através da equação:

$$\text{MG (Kg)} = 0,042 \times \text{gordura corporal total no nível L3 (cm}^2) + 11,2$$

Assim, a porcentagem de gordura corporal (%GC) foi calculada através da equação:

$$(\text{MG (Kg)} / \text{peso (Kg)}) * 100$$

Devido a inexistência de um ponto de corte específico para IATP e %GC obtidos por RNM, foi calculado o ponto de corte da própria amostra, para ambos, seguindo o padrão da metodologia proposta por Prado et al. (2008). No entanto, devido ao tamanho amostral, foi optado em se analisar a amostra por tercil. Assim, foi considerado o tercil mais baixo para definir o ponto de corte do IATP ( $\leq 452,7 \text{mm}^2$ ) e o tercil mais alto para o ponto de corte da %GC ( $\geq 27,5\%$ ).

### 3.5 CARACTERIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A caracterização da composição corporal foi realizada considerando-se dados de BIS e de RNM associados aos valores de dinamometria. Assim, as classificações possíveis foram de: eutrofia (caracterizada pela quantidade de massa muscular e massa gorda dentro da adequação, além de funcionalidade muscular preservada); depleção muscular / funcionalidade (caracterizada ou pela perda de massa muscular ou de funcionalidade muscular); sarcopenia (caracterizada pela perda de massa muscular e de funcionalidade muscular); obesidade sarcopênica (caracterizada pela perda de massa muscular e perda de funcionalidade muscular com aumento da porcentagem de gordura corporal); obesidade (caracterizada pelo aumento da porcentagem de gordura corporal). Os pontos de corte foram considerados de acordo com os descritos nos itens 3.3.1, 3.4.1 e 3.4.2.

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes foram agrupados segundo prognóstico da doença e as variáveis de interesse foram comparadas entre os grupos, utilizando testes *t de student* ou ANOVA, em caso de variáveis categóricas.

Para comparações das variáveis de interesse entre grupo de pacientes com o grupo controle foram realizados testes *t de student*.

As associações entre variáveis contínuas foram analisadas por coeficiente de correlação de Pearson.

Os resultados das variáveis de interesse foram mostradas em porcentagens, valores mínimos, máximos e médias.

Foram apresentadas as medidas descritivas de cada variável contínua por óbito. Foram apresentados gráficos *box-plot* e testes *t de student* de comparação entre as médias dos grupos, com intervalo de confiança de 95%.

Para estimar a função de sobrevivência foi utilizado o Estimador não paramétrico de *Kaplan-Meier*. Para verificar se as variáveis tinham evidência de possivelmente afetar o tempo de sobrevida dos pacientes, foi utilizado o teste não paramétrico de log-rank (Mantel-Haenszel).

Para analisar o impacto do AF e da albumina na taxa de sobrevida estimada (em meses), estimou-se a curva ROC para dicotomização das variáveis, sendo que para o valor de AF  $\leq 5,04^\circ$  houve 88% de sensibilidade e 52% de especificidade; já para o valor de albumina  $\leq 3,38\text{g/dL}$  houve 66% de sensibilidade e 73% de especificidade.

Para a análise de concordância entre os métodos de classificação nutricional por BIS e RNM, foi calculado o coeficiente de *Kappa*. O p valor foi calculado para testar a hipótese nula sobre a concordância entre os métodos ser decorrente do acaso.

Os valores levados em consideração para significância estatística foi  $p < 0,05$ .

Os softwares usados nos testes estatísticos foram *Graphpad Prism 6*, *R Core Team (2016)* e *SAS Statistical Software (version 9.3; SAS Institute, Inc. Cary, NC)*.

## 5. RESULTADOS

A caracterização dos pacientes e do grupo controle seguem dispostas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. No grupo de pacientes, a maior parte da amostra foi composta por idosos (53%), tendo havido uma maior concentração na faixa etária entre 60-69 anos (41,2%). A seguir, as faixas etárias mais presentes foram as dos 50-59 anos (37,3%), 70-79 anos (11,8%), 40-49 anos (5,9%) e, por fim, dos 30-39 anos (3,9%). Diferentemente do que ocorreu no grupo de pacientes, no grupo controle não houve voluntários idosos. A maior parte pertencia à faixa etária dos 41-50 anos, seguida pelas faixas etárias dos 36-40 anos e, por fim, 30-35 anos de idade.

Com relação à etiologia da doença, o consumo de álcool foi o maior causador (33,3%), seguido pelo vírus da hepatite C (VHC) (29,4%). Outros fatores também foram responsáveis pelo desenvolvimento da doença, como o consumo de álcool associado à presença do VHC (11,8%), o vírus da hepatite B (VHB) (5,9%) e o consumo de álcool associado à presença do VHB (5,9%). No entanto, a etiologia da doença ainda era desconhecida para uma parcela da amostra (11,8%).

No que diz respeito aos escores de classificação do prognóstico da doença hepática (CHILD) e oncológica (BCLC), observamos que 51% (n = 26) dos pacientes apresentava função hepática descompensada (CHILD B = 39,2% e CHILD C = 11,8%) e 56,8% (n = 29) apresentavam um estadiamento tumoral mais avançado (BCLC B = 25,5%, BCLC C = 17,6%, BCLC D = 13,7%). Apesar disso, a maior parte dos pacientes não apresentava limitações ou evidências clínicas da doença que afetassem sua condição geral (ECOG 0 = 72,5%).

Dos 51 pacientes incluídos no estudo, todos tinham diagnóstico de cirrose (100%) e 7,8% (n = 4) tinham encefalopatia hepática. A ascite foi observada em 43,1% (n = 22) dos pacientes. Mais da metade da amostra estava em tratamento paliativo (52,9%, n = 27).

Tabela 1 – Caracterização da amostra do grupo de pacientes

Variáveis	Categorias	N	%
Idade	30 – 39	2	3,9
	40 – 49	3	5,9
	50 – 59	19	37,3
	60 – 69	21	41,2
	70 – 79	6	11,8
CHILD	A	25	49,0
	B	20	39,2
	C	6	11,8
BCLC	0	10	19,6
	A	12	23,5
	B	13	25,5
	C	9	17,6
	D	7	13,7
ECOG	0	37	72,5
	1	9	17,6
	2	3	6,0
	3	2	3,9
	4	0	0,0
	5	0	0,0
Etiologia	Álcool	17	33,3
	VHC	15	29,4
	Álcool + VHC	6	11,8
	VHB	3	5,9
	Álcool + VHB	3	5,9
	Desconhecida	6	11,8
	NASH	1	2,0
Cirrose	Presente	51	100,0
	Ausente	0	0
Ascite	Presente	22	43,1
	Ausente	29	56,9
EH	Presente	4	7,8
	Ausente	47	92,2
Tratamento Paliativo	Sim	27	52,9
	Não	24	47,1

n = Número de pessoas; % = Porcentagem; CHILD = Child-Turcotte-Pugh; BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMC = Índice de Massa Corporal; VHC = Vírus de Hepatite C; VHB = Vírus de Hepatite B; NASH = Nonalcoholic steatohepatitis; EH = Encefalopatia Hepática

Tabela 2 - Caracterização da amostra do grupo controle

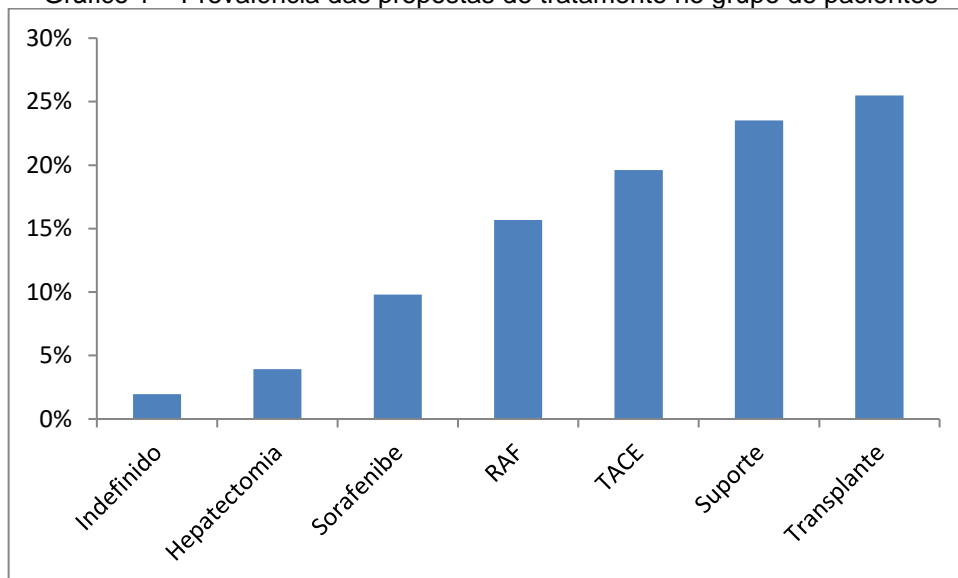
Variável	Categorias	N	%
Idade	30 – 35	3	14,30%
	36 – 40	4	19%
	41 – 50	14	66,70%

N = número de pacientes; % = Porcentagem;  
IMC = Índice de Massa Corporal

No gráfico 1 seguem expostos os tipos de tratamento indicados em nossa amostra de doentes, bem como sua prevalência.

Apesar de individualmente ter sido maior a frequência de indicação de transplante hepático (25%, n=13), podemos notar que, em sua totalidade, houve maior prevalência na indicação de abordagens paliativas (TACE + sorafenibe + suporte clínico) (52,9%) do que curativas (transplante hepático + hepatectomia + RAF) (47,1%). No momento da avaliação, um paciente ainda não tinha tratamento definido (2%).

Gráfico 1 – Prevalência das propostas de tratamento no grupo de pacientes



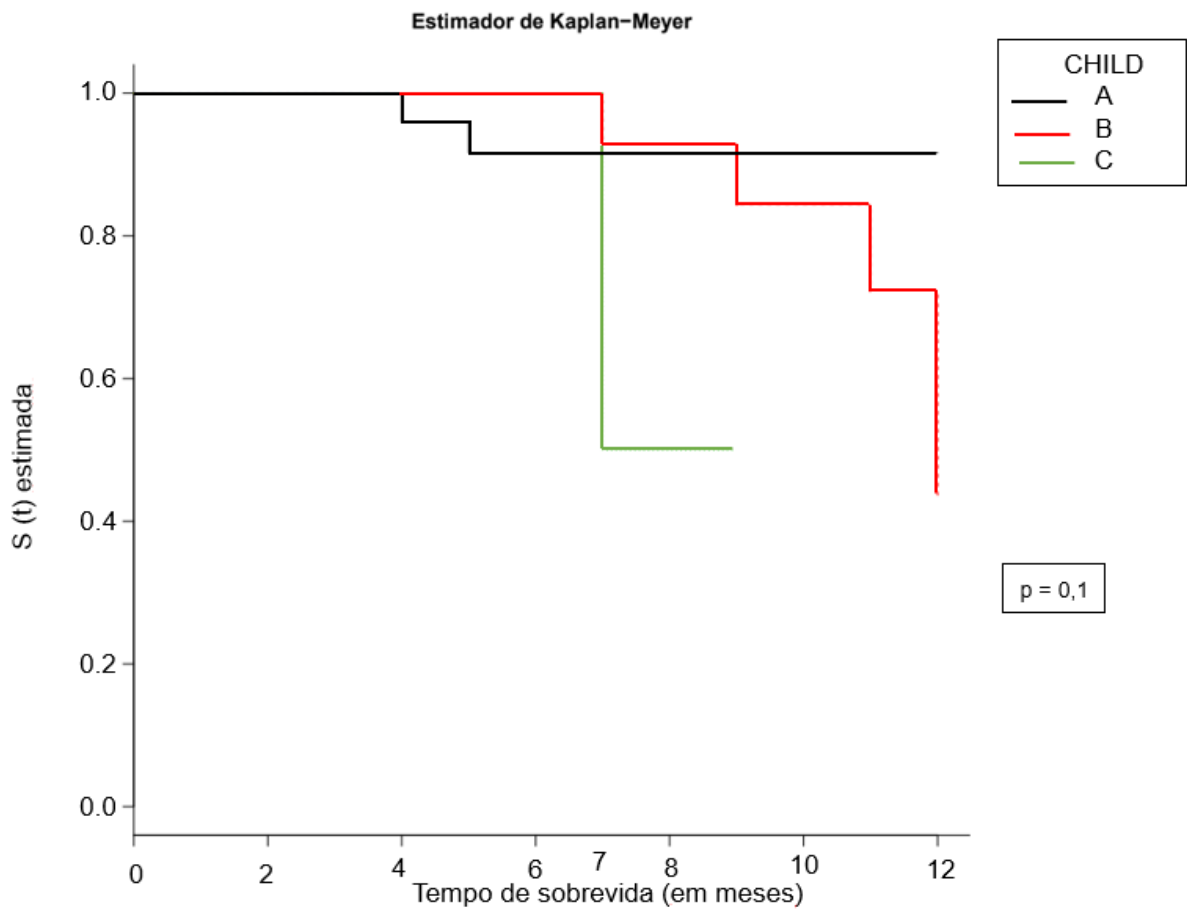
Fonte: Pagano (2019)

RAF = Radiofrequência; TACE = Quimioembolização; Suporte = Suporte clínico

Por meio do exposto no gráfico 2, podemos avaliar o impacto do prognóstico da doença, conforme os escores de CHILD, MELD e BCLC, na taxa de sobrevida estimada dos pacientes, no período de 1 ano. Apesar de somente BCLC ter

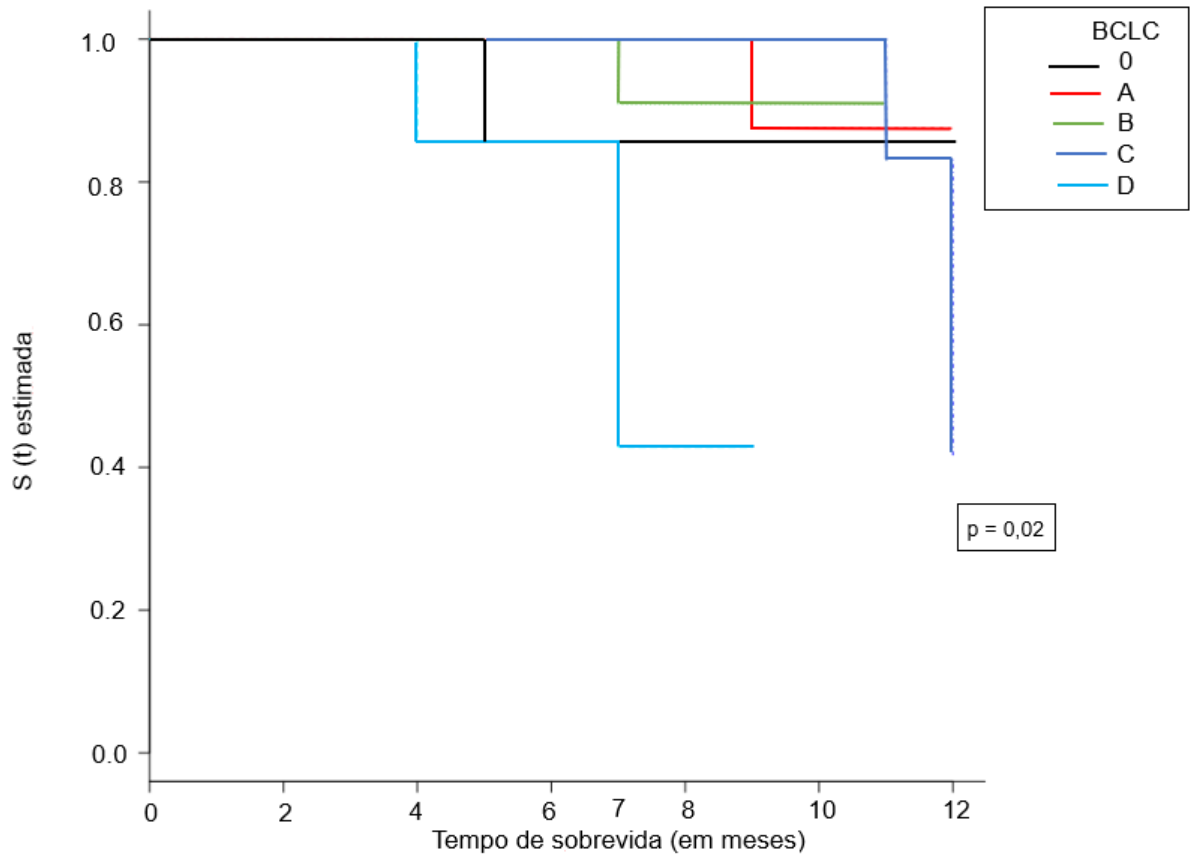
apresentado diferença estatística significativa entre os valores obtidos de seus escores (0, A, B, C e D) ( $p$  valor = 0,02), é possível notar que, em nossa amostra, nos diferentes escores que apontam pior prognóstico da doença (CHILD C, MELD  $\geq$  15, BCLC D) parece haver uma tendência na redução da sobrevida estimada desses pacientes (gráfico 2, a), b), c), respectivamente).

Gráfico 2 – Impacto de escores CHILD, MELD e BCLC na taxa de sobrevida estimada de pacientes, ao longo do período de 1 ano

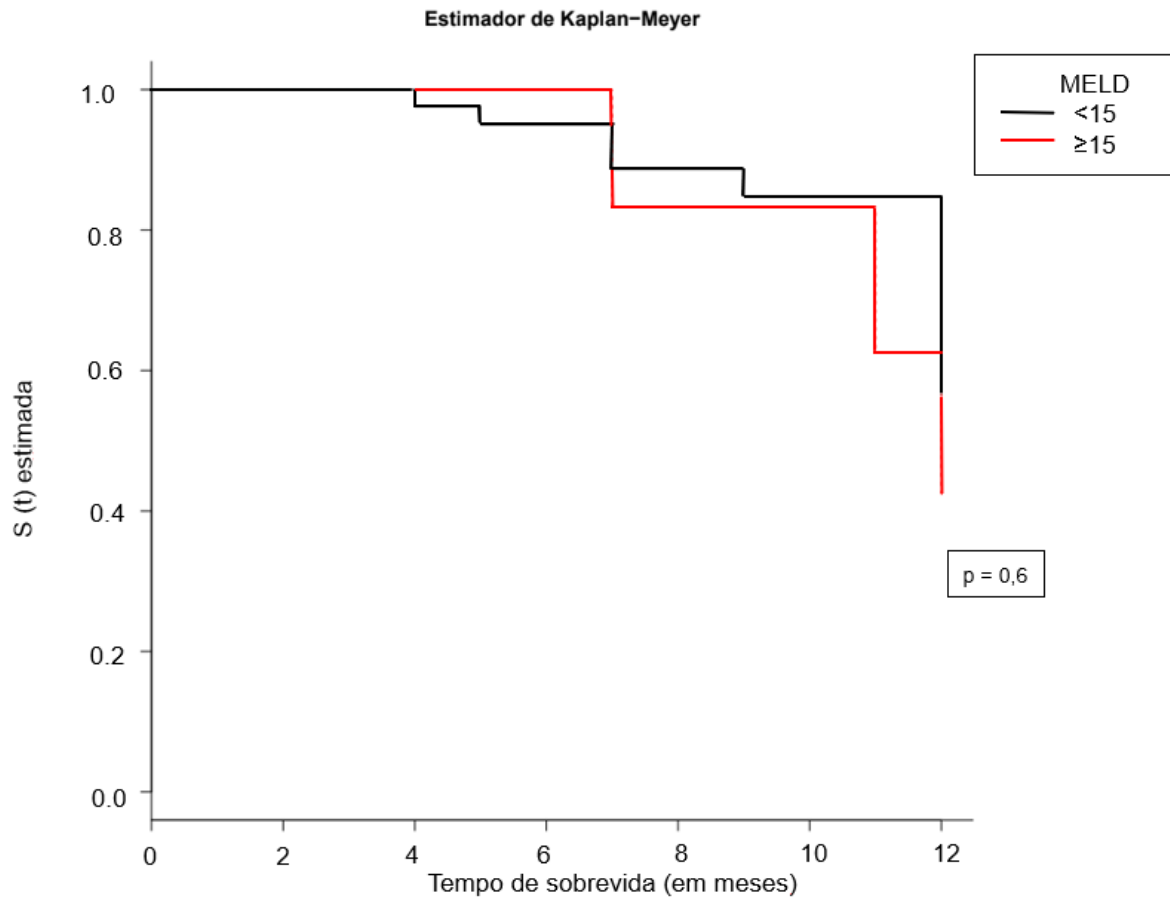




\*Continuação do Gráfico 2  
Estimador de Kaplan-Meier



\*Continuação do Gráfico 2



Fonte: Pagano (2019)

CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C; MELD = *Model of End-Stage Liver*; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D; S(t) estimada = Taxa de sobrevivência estimada

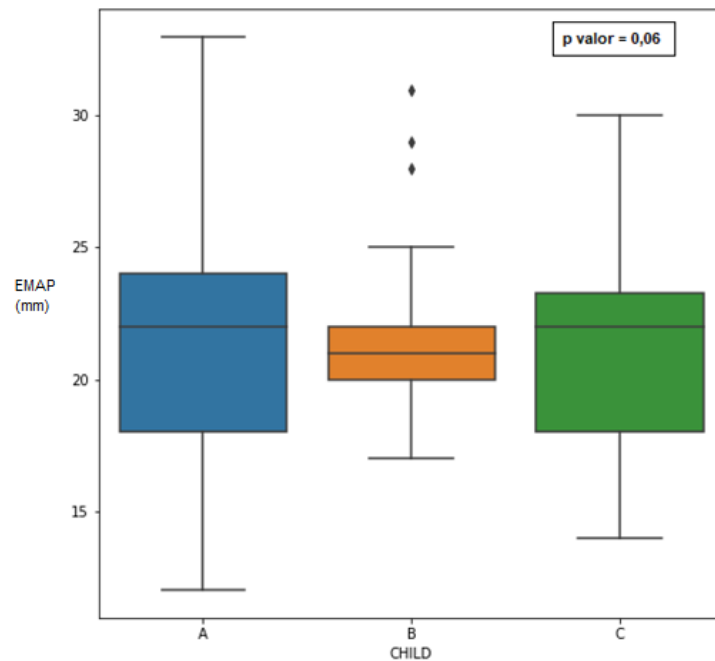
No que diz respeito aos instrumentos de avaliação nutricional do paciente, não encontramos diferença estatística significativa entre os valores de média de EMAP e FPP de acordo com CHILD (p valor = 0,06 e 0,2, respectivamente) (gráficos 3 e 5, respectivamente) e BCLC (p valor = 0,8 e 0,7, respectivamente) (gráficos 4 e 6, respectivamente). Também não houve associações entre o escore de MELD com ambas as variáveis (p valor = 0,15 e 0,08, respectivamente) (tabela 3).

Tabela 3 – Associação de MELD com as variáveis de EMAP e FPP

	MELD	
	p valor	R
EMAP	0,15	-0,2
FPP	0,08	-0,2

EMAP = Espessura do Músculo Adutor do Polegar; FPP = Força de Preensão Palmar; MELD = *Model of End-Stage Liver*

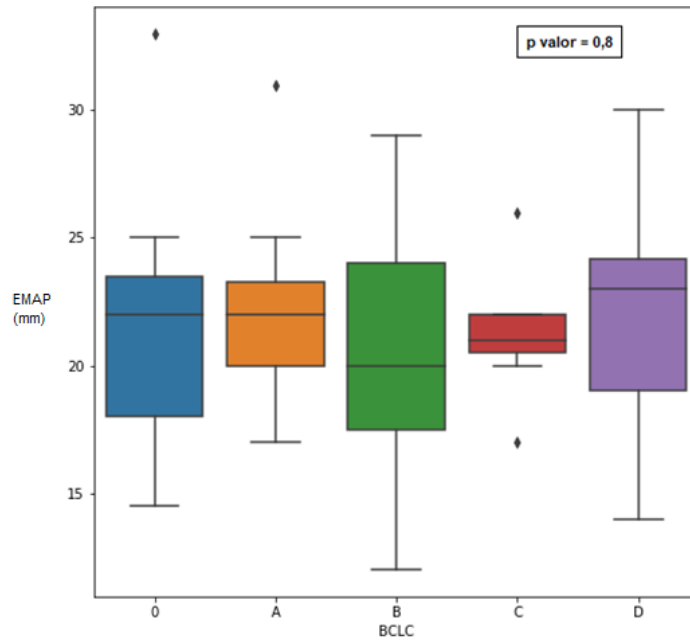
Gráfico 3 – Distribuição de valores de EMAP no grupo de pacientes, de acordo com a classificação de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

EMAP = Espessura do Músculo Adutor do Polegar; CHILD = Child-Turcotte-Pugh

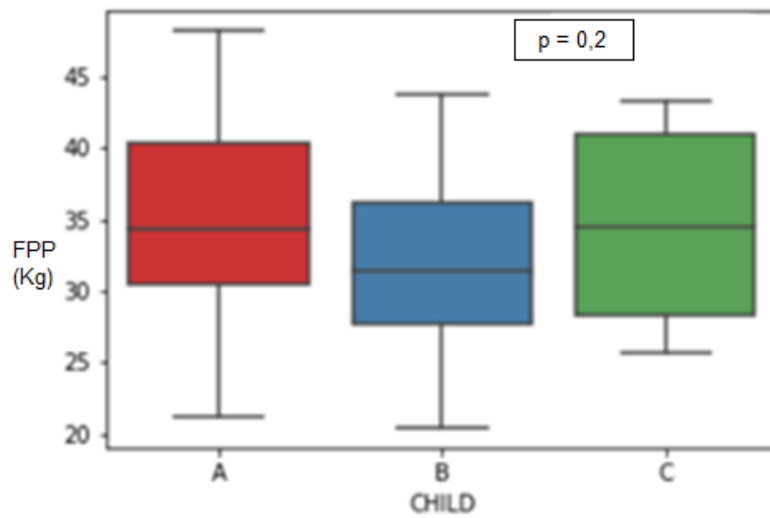
Gráfico 4 – Distribuição de valores de EMAP no grupo de pacientes, de acordo com a classificação de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

EMAP = Espessura do Músculo Adutor do Polegar; BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer

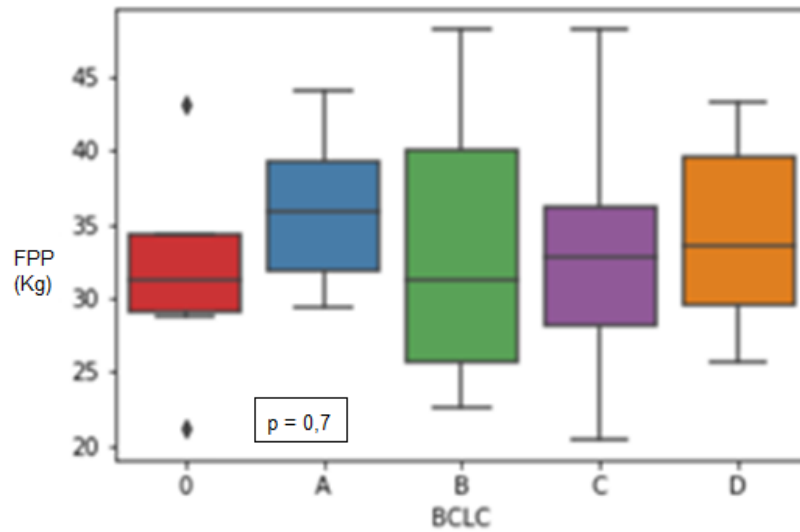
Gráfico 5 – Distribuição de valores de FPP no grupo de pacientes, de acordo com a classificação de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

FPP = Força de Preensão Palmar; CHILD = Child-Turcotte-Pugh

Gráfico 6 – Distribuição de valores de FPP no grupo de pacientes, de acordo com a classificação de BCLC

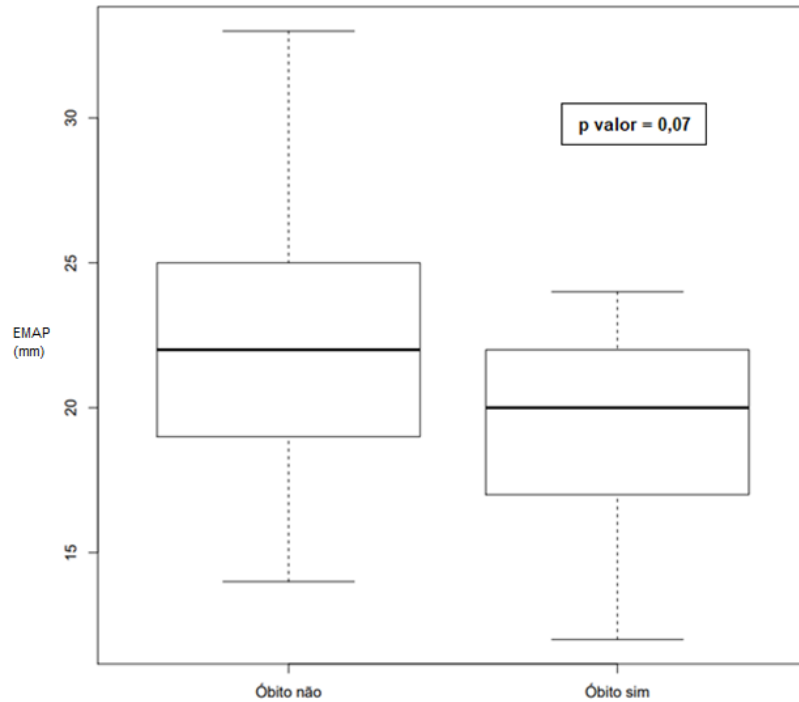


Fonte: Pagano (2019)

FPP = Força de Preensão Palmar; BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer

Os gráficos 7 e 8 demonstram a distribuição dos valores obtidos para EMAP e FPP, respectivamente, na ocorrência e na não ocorrência de óbito da amostra de pacientes. Assim, apesar de não termos obtido valores de EMAP abaixo do valor de referência, foi possível notar que o grupo onde ocorreu o evento morte foi, de forma geral, composto por pessoas com menor índice de preservação desse músculo, sendo sua média menor (20mm) do que no grupo onde não ocorreu o evento (22mm), apesar de não termos encontrado diferença estatística significativa entre os valores ( $p$  valor = 0,07). Os valores de FPP dos pacientes também estiveram, em sua maioria, acima do valor de referência (tabela 4). Da mesma forma como foi observado na distribuição de dados de EMAP, o grupo onde houve óbitos também era composto, em sua maioria, por pessoas com menor funcionalidade muscular avaliada pela dinamometria. Apesar de também não termos encontrado diferença estatística significativa entre os valores de média dos grupos ( $p$  valor = 0,5), a média do grupo em que as mortes ocorreram foi menor (31,3Kg) do que a do grupo onde o evento não ocorreu (33,9Kg).

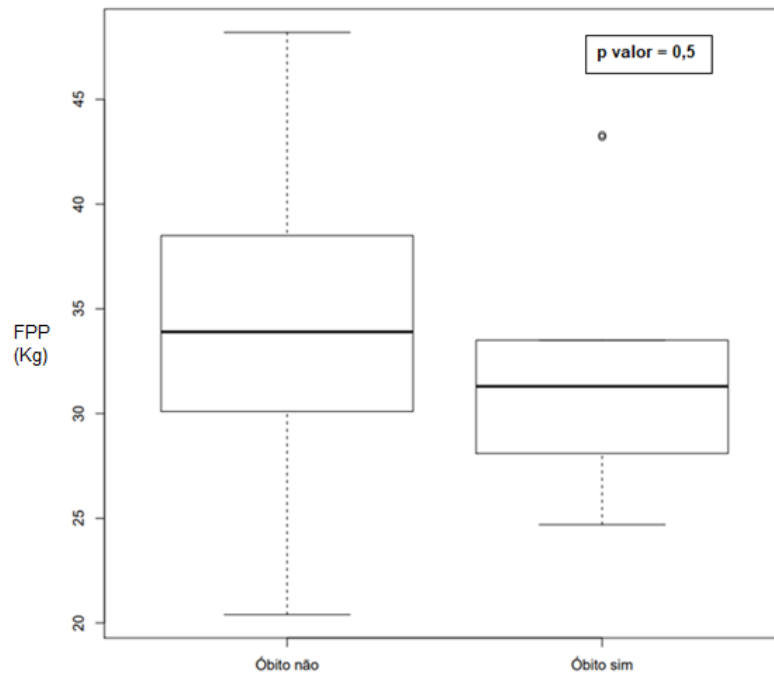
Gráfico 7 – Distribuição dos valores de EMAP na amostra de pacientes conforme a ocorrência ou não ocorrência do evento morte



Fonte: Pagano (2019)

EMAP = Espessura do músculo adutor do polegar; Óbito não = não houve o evento morte durante o período do estudo; Óbito sim = houve morte durante o período do estudo

Gráfico 8 – Distribuição dos valores de FPP na amostra de pacientes conforme a ocorrência ou não ocorrência do evento morte



Fonte: Pagano (2019)

FPP = Força de prensão palmar; Óbito não = não houve o evento morte durante o período do estudo; Óbito sim = houve morte durante o período do estudo

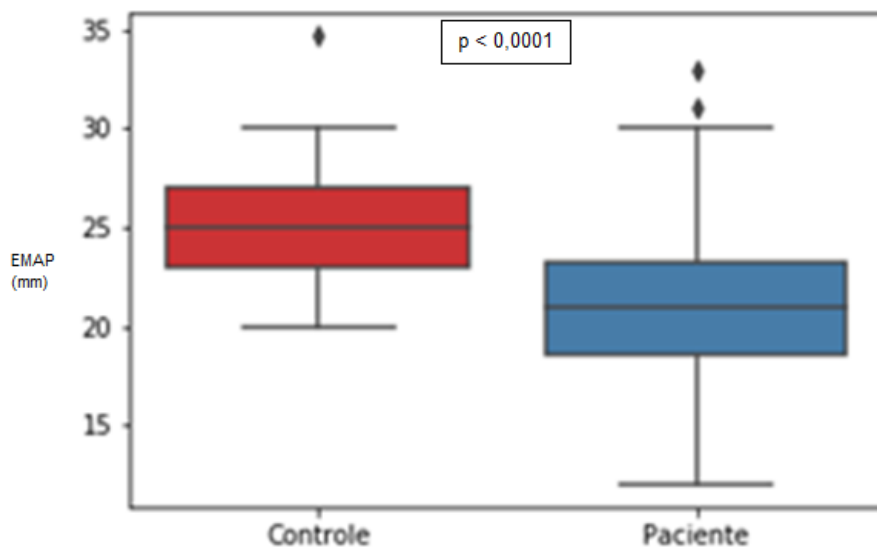
Tabela 4 - Prevalência de adequação de EMAP e FPP no grupo de pacientes, segundo ponto de corte

Abaixo do ponto de corte		Dentro do ponto de corte	
EMAP	FPP	EMAP	FPP
0% (n = 0)	27,5% (n = 14)	100% (n = 51)	72,5% (n = 37)

EMAP = Espessura do músculo adutor do polegar; FPP = Força de Preensão Palmar;  
% = Porcentagem; N = Número de pacientes

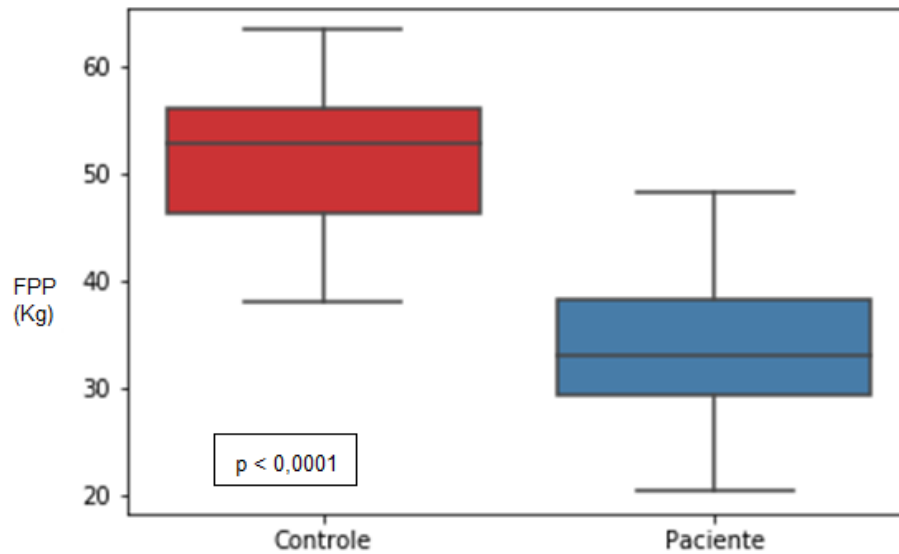
Comparando os valores de EMAP e FPP de pacientes com o grupo controle (gráficos 9 e 10), notamos que no grupo de pacientes houve menores valores mínimos e máximos de EMAP (mínimo = 12mm; máximo = 33mm) e de FPP (mínimo = 20,4Kg; máximo = 48,2Kg) quando comparado ao controle (EMAP: mínimo = 20mm; máximo = 34,67mm; FPP: mínimo = 38Kg; máximo = 63,3Kg). As médias de EMAP e FPP também foram menores no grupo dos pacientes (EMAP: 21,5mm; FPP = 33Kg) do que no controle (EMAP: 25mm; FPP = 52,7Kg), com diferença estatística significativa entre si para ambas as variáveis ( $p$  valor < 0,0001).

Gráfico 9 – Comparação da distribuição de valores de EMAP nos grupos controle e pacientes



Fonte: Pagano (2019)  
EMAP = Espessura do músculo adutor do polegar

Gráfico 10 – Comparação da distribuição de valores de FPP nos grupos controle pacientes



Fonte: Pagano (2019)  
FPP = Força de Preensão Palmar

Encontramos correlação positiva de EMAP com IMLG no grupo de pacientes (p valor = 0,000; R = 0,5) e também de FPP com IMLG em ambos os grupos (pacientes: p valor = 0,000; R = 0,5; controle: p valor = 0,002; R = 0,6). Houve, ainda, correlação de IATP com EMAP (p valor = 0,04), mas não com FPP (p valor = 0,5) (tabela 5).

Apesar de não ter havido correlação de EMAP com IMLG no grupo controle (p valor = 0,3; R = 0,2), parece ter havido uma tendência em aumentar os valores de uma variável conforme também aumentava a outra (gráfico 11). Da mesma forma, apesar de ter havido correlação positiva de EMAP com FPP no grupo dos pacientes (p valor = 0,007; R = 0,4) (gráfico 12), mas não no controle (p valor = 0,15), notamos também parecer existir uma tendência em ocorrer aumento dos valores de FPP conforme aumenta a EMAP, no grupo controle (gráfico 13).

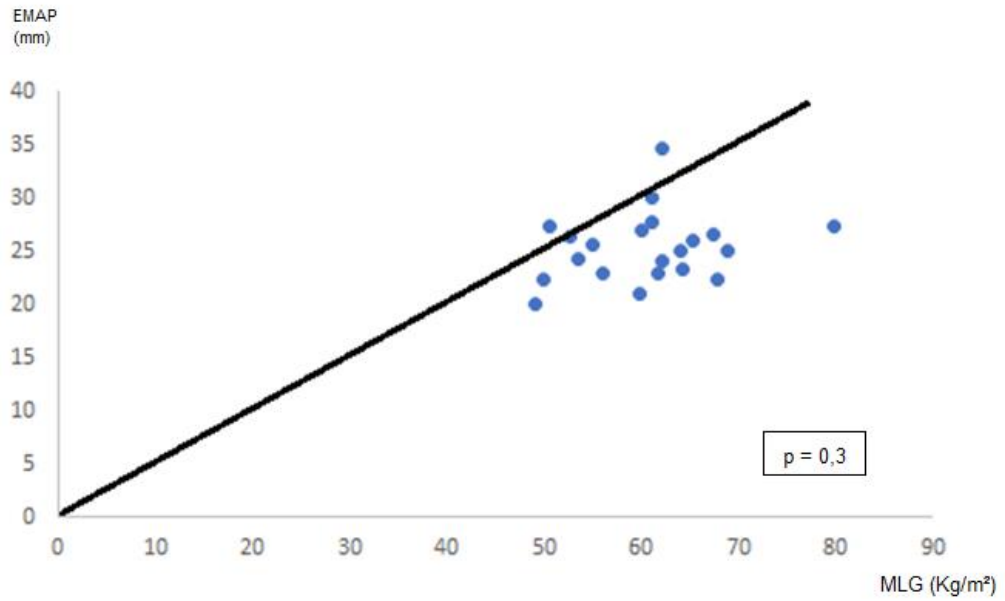
Tabela 5 – Associação de EMAP e FPP com variáveis de predição de massa muscular nos grupos pacientes e controle

	EMAP Pacientes		FPP		EMAP Controle		FPP	
	p valor	R	p valor	R	p valor	R	p valor	R
IMLG	0,000	0,5	0,003	0,4	0,2	0,3	0,02	0,5
IATP	0,04	0,3	0,5	0,08	-	-	-	-

EMAP = Espessura do músculo adutor do polegar; FPP = Força de preensão palmar; IMLG = Índice de massa livre de gordura; IATP = Índice da área total do psoas



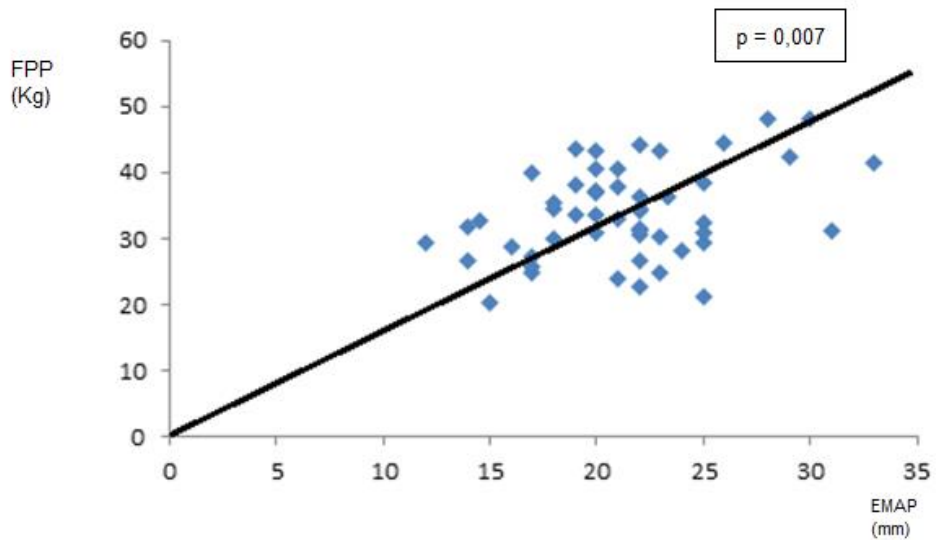
Gráfico 11 – Dispersão de dados de EMAP conforme MLG, no grupo controle



Fonte: Pagano (2019)

EMAP = Espessura do Músculo Adutor do Polegar; MLG = Massa Livre de Gordura

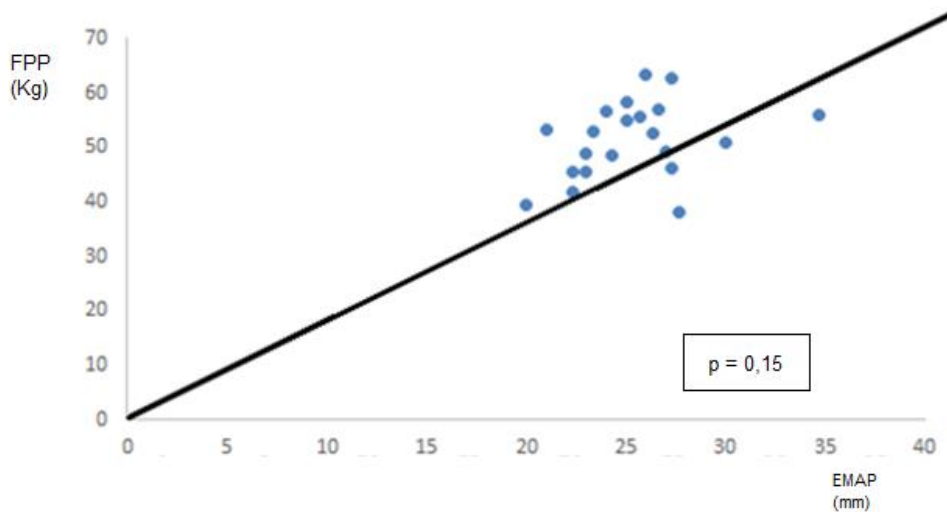
Gráfico 12 – Dispersão de dados de FPP conforme EMAP, no grupo de pacientes



Fonte: Pagano (2019)

FPP = Força de preensão palmar; EMAP = Espessura do músculo do adutor do polegar

Gráfico 13 – Dispersão de dados de FPP conforme EMAP, no grupo controle



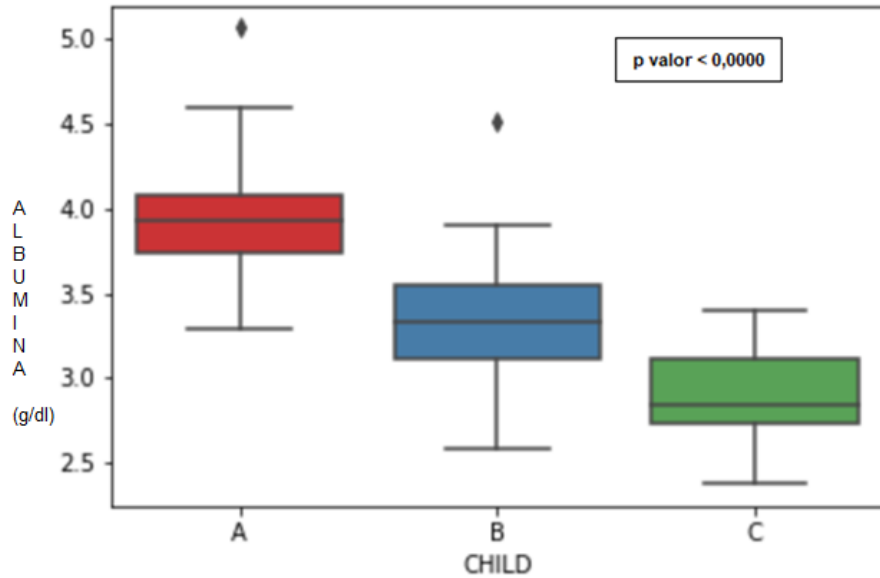
Fonte: Pagano (2019)

FPP = Força de prensão palmar; EMAP = Espessura do músculo do adutor do polegar

Com relação aos valores de albumina analisados de acordo com o prognóstico da doença, obtivemos redução dos valores mínimos e máximos conforme mais grave a classificação da doença por CHILD (CHILD A = 3,29 e 5,06g/dL; CHILD B = 2,58 e 4,51 g/dL; CHILD C = 2,38 e 3,4 g/dL, respectivamente) e por BCLC (BCLC 0 = 3,29 e 4,59 g/dL; BCLC A = 3,06 e 4,51 g/dL; BCLC B = 2,96 e 4,07 g/dL; BCLC C = 2,58 e 3,92 g/dL; BCLC D = 2,38 e 3,71 g/dL, respectivamente), desconsiderando o valor máximo obtido em BCLC C (5,06 g/dL), devido um *outlier* (gráficos 14 e 15, respectivamente). Também foi possível observar a redução dos valores de médias conforme pior o prognóstico da doença (CHILD A = 3,93 g/dL; CHILD B = 3,33 g/dL; CHILD C = 2,85 g/dL) (BCLC 0 = 3,81 g/dL; BCLC A = 3,93 g/dL; BCLC B = 3,74 g/dL; BCLC C = 3,42 g/dL; BCLC D = 2,86 g/dL), com excessão do grupo de BCLC A, onde houve ligeiro aumento de seu valor com relação à BCLC 0. No entanto, podemos notar que a dispersão de dados acima do valor da média em BCLC A foi menor do que a que ocorreu em BCLC 0. A diferença estatística foi significativa entre os valores de média tanto para o escore de CHILD ( $p$  valor < 0,0000) quanto de BCLC ( $p$  valor = 0,008).

A albumina ainda demonstrou, ainda, possuir correlação negativa com o escore de MELD ( $p$  valor = 0,000;  $R = -0,6$ ) (gráfico 16).

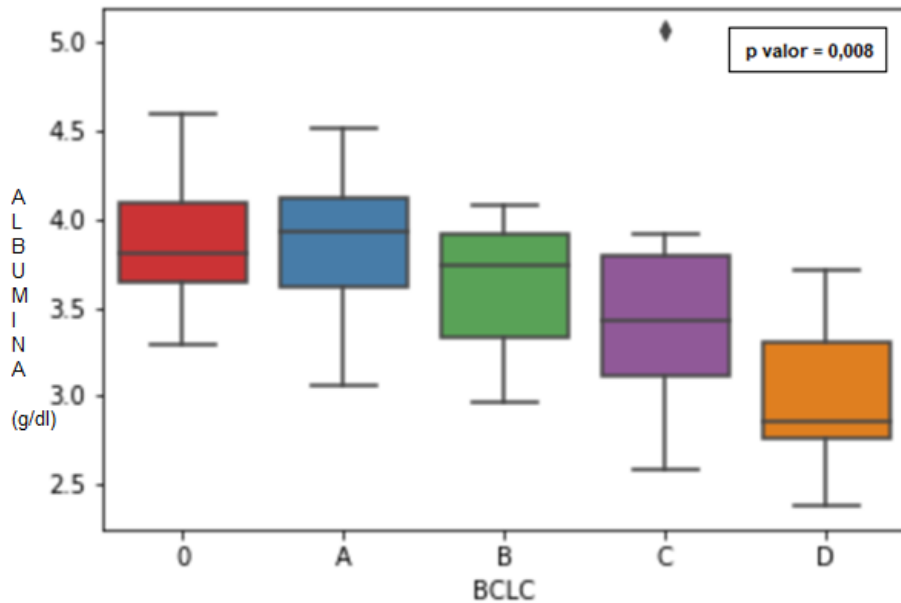
Gráfico 14 – Distribuição de dados de albumina no grupo de pacientes, segundo escore de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C

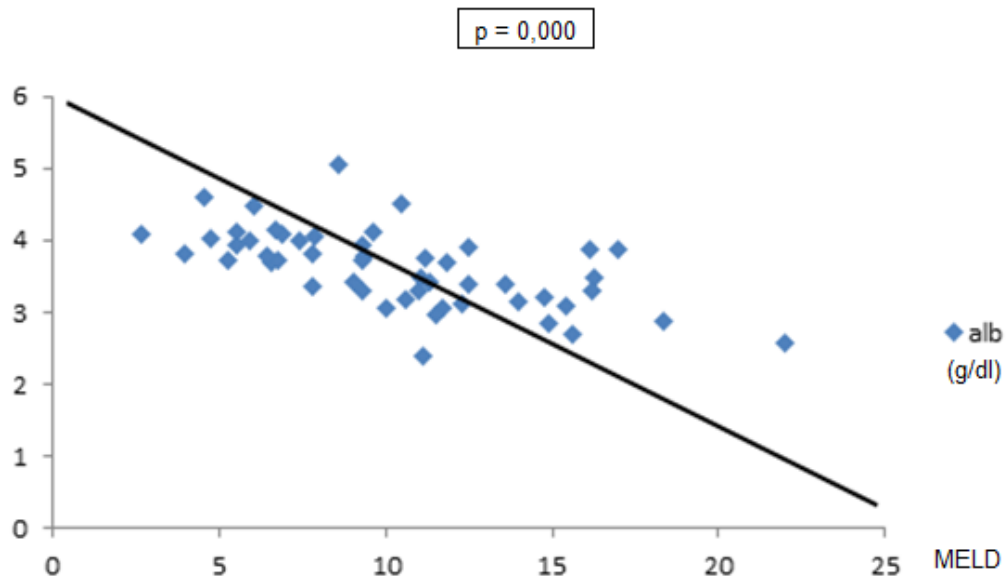
Gráfico 15 – Distribuição de dados de albumina no grupo de pacientes, segundo escore de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

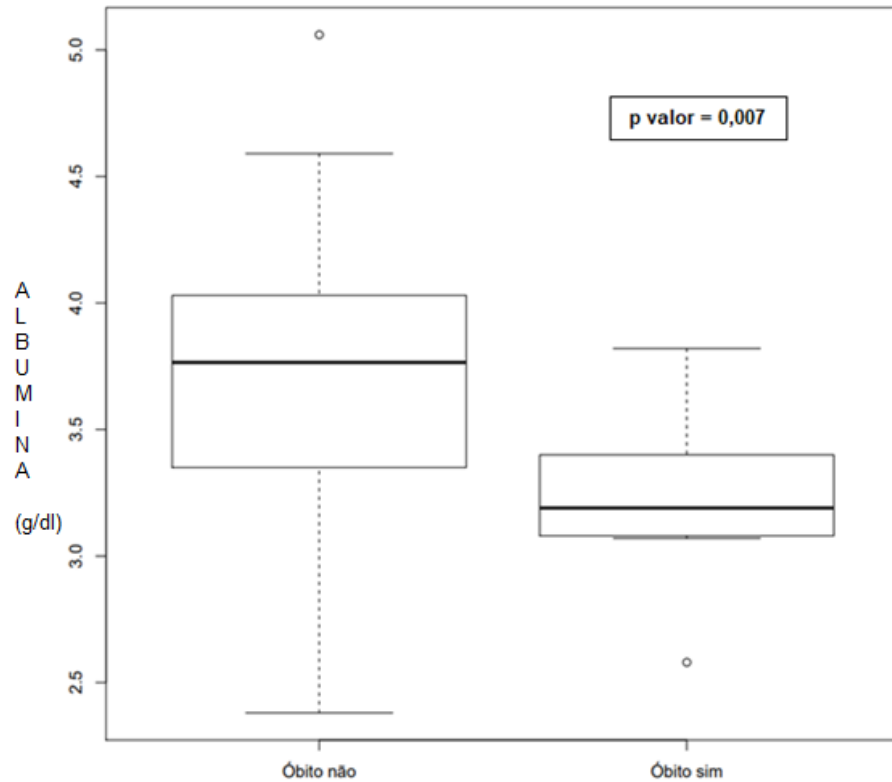
BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D

Gráfico 16 – Dispersão de dados de albumina no grupo de pacientes, segundo o escore de MELD



Analisando os valores de albumina distribuídos conforme a ocorrência e a não ocorrência do evento morte, notamos que no grupo onde o evento ocorreu, a média (3,19g/dL) foi menor que o valor de referência (3,5g/dL), diferentemente do que se observou no grupo em que o evento não ocorreu (3,77g/dL). Houve diferença estatística significativa entre os valores de média dos dois grupos (p valor = 0,007) (gráfico 17).

Gráfico 17 – Distribuição dos valores de albumina na amostra de pacientes conforme a ocorrência ou não ocorrência do evento morte



Fonte: Pagano (2019)

Óbito não = não houve o evento morte durante o período do estudo; Óbito sim = houve morte durante o período do estudo

Não encontramos correlação da albumina com as variáveis de IMLG (p valor = 0,06) e IATP (p valor = 0,7) (tabela 6).

Tabela 6 – Associação de albumina com os índices de massa muscular, por BIS e RNM

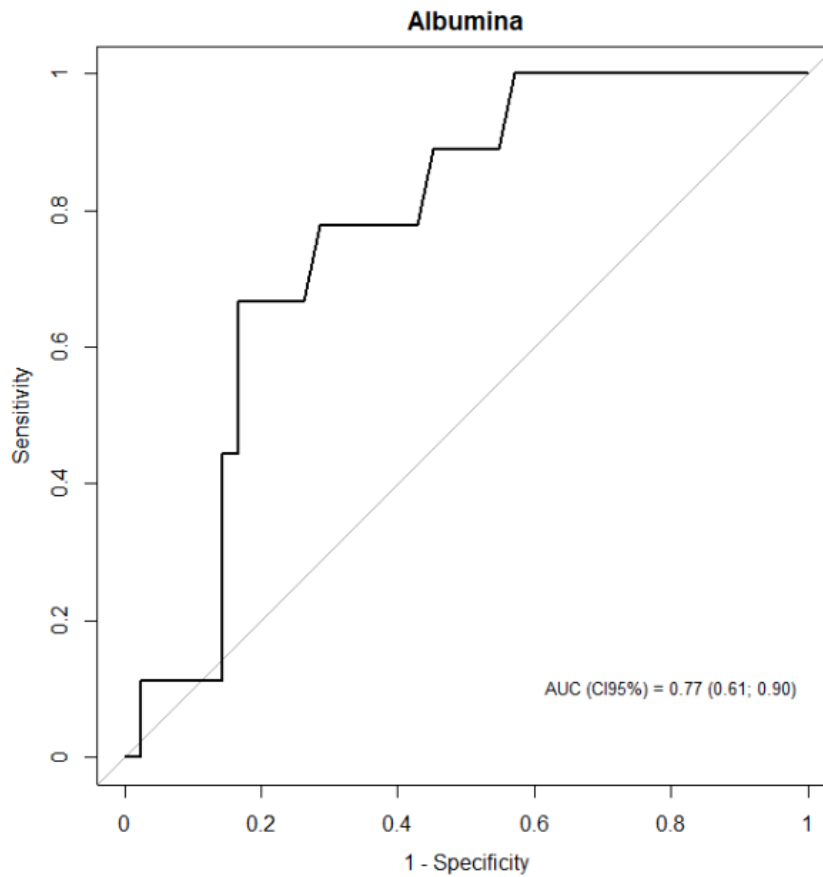
	Albumina	
	p valor	R
IMLG	0,06	0,3
IATP	0,7	0,04

IMLG = Índice de massa livre de gordura; IATP = Índice da área total do psoas

A Curva ROC foi aplicada na variável de albumina a fim de se otimizar a procura por um valor de corte mais adequado. Baseando-se nos conceitos de especificidade e sensibilidade foi encontrado um valor de 3,38g/dL (gráfico 18). Assim, pelo estimador de *Kaplan-Meyer* avaliou-se o impacto do ponto de corte obtido para

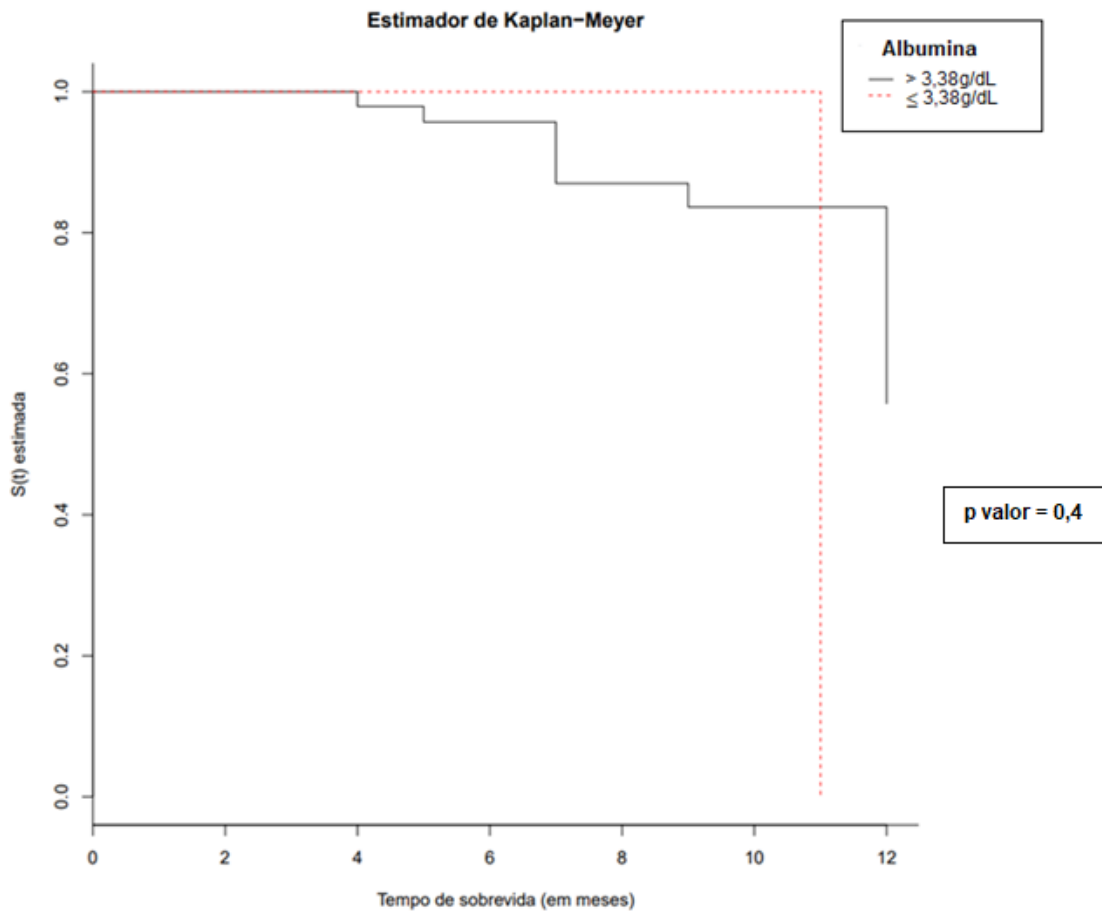
albumina na sobrevida dos pacientes no período de 1 ano (gráfico 19). Apesar de não ter havido diferença estatística significativa com relação a taxa de sobrevida estimada de pacientes com valores de albumina  $\leq 3,38\text{g/dL}$  ( $p$  valor = 0,4), é importante ressaltar que houve diferença de tamanho amostral entre indivíduos com valores de albumina menores que 3,38g/dl ( $n = 3$ ) quando comparado aos com valores acima ( $n = 48$ ).

Gráfico 18 – Curva ROC para a variável albumina, baseada nos valores de sobrevida



Fonte: Pagano (2019)

Gráfico 19 – Impacto do ponto de corte de albumina, encontrado pela curva ROC, na taxa de sobrevida estimada de pacientes, no período de 1 ano



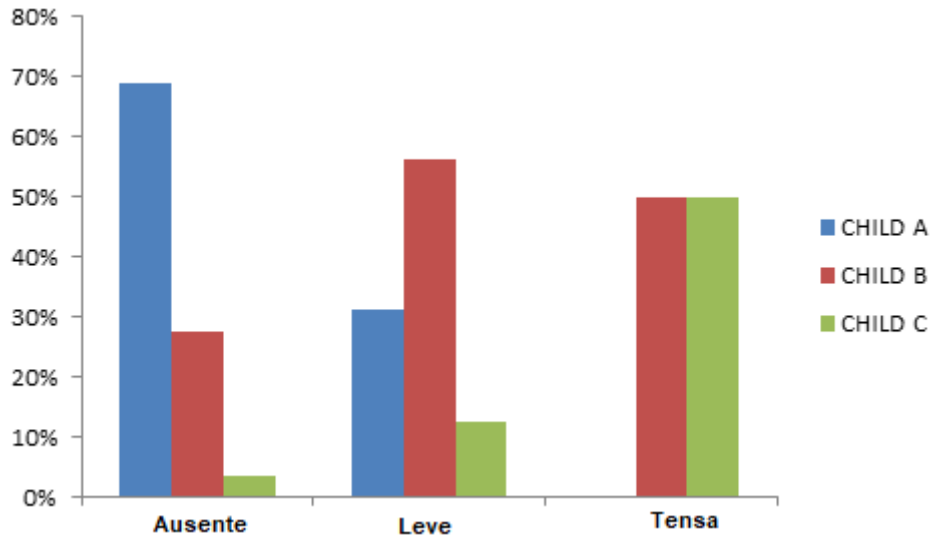
Fonte: Pagano (2019)

S(t) estimada = Taxa de sobrevida estimada

Ao analisarmos dados referentes ao estado de hidratação dos pacientes, demonstramos a prevalência e intensidade de ascite, conforme sua presença nos escores de CHILD e BCLC (gráficos 20 e 21, respectivamente). A ascite esteve mais ausente nos escores que apontam melhor função hepática (CHILD A 69%; CHILD B 28%; CHILD C 3%). A intensidade da ascite também acompanhou a piora da função do órgão, já que a intensidade reduziu no grupo de CHILD A (ausente = 69%; leve = 31%; tensa = 0%) e aumentou no grupo de CHILD C (ausente = 3%; leve = 13%; tensa = 50%). Ainda, em CHILD B, estágio onde se considera o início da função hepática descompensada, é possível notar maior prevalência da intensidade “leve” (56%), seguida pela “tensa” (50%) e, por fim, pela ausência de ascite (28%). Na classificação de BCLC, podemos observar que houve um comportamento mais variado da amostra com relação tanto à presença quanto à intensidade de ascite. Foi possível perceber

que a prevalência de ascite “tensa” nos escores 0, A, B e C foi de 14%, contrastando com o observado no escore de BCLC D, de 43%.

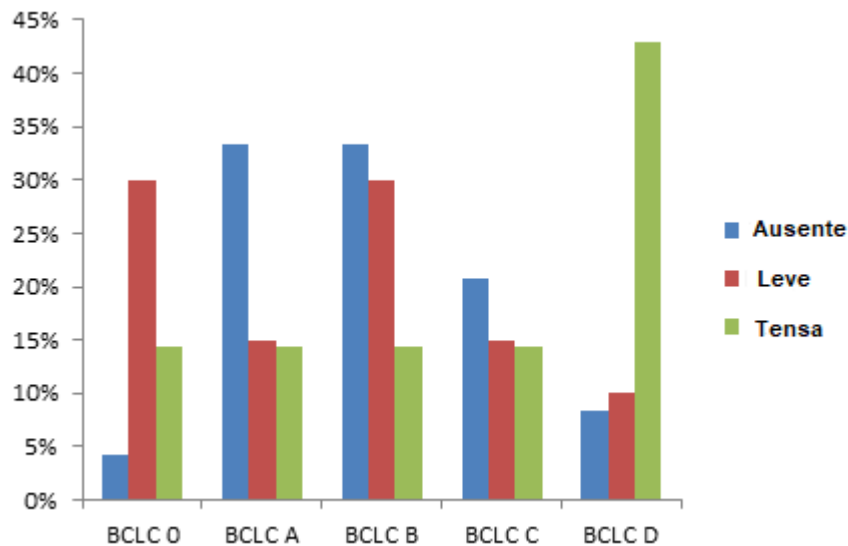
Gráfico 20 – Prevalência de ascite no grupo de pacientes, de acordo com o escore de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

% = Porcentagem; CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C; Ausente = Ausência de ascite; Leve = Presença de ascite leve; Tensa = Presença de ascite tensa

Gráfico 21 – Prevalência de ascite no grupo de pacientes, de acordo com o escore de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

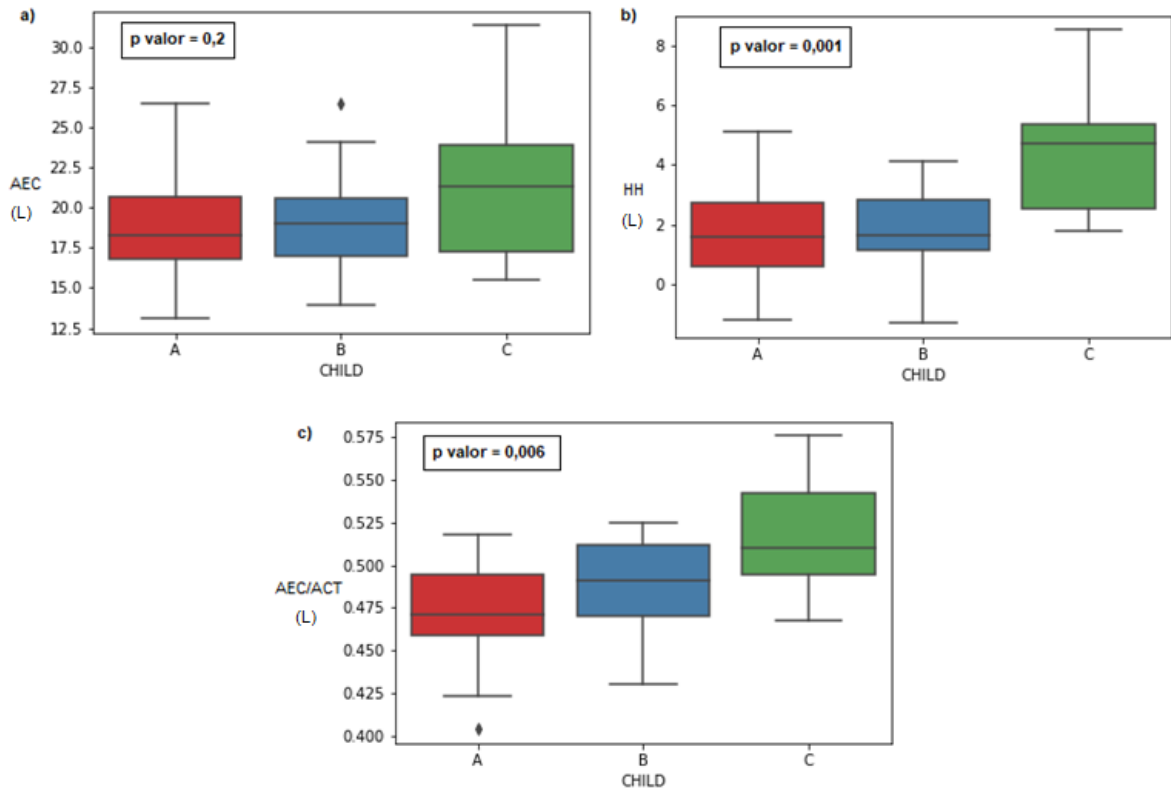
% = Porcentagem; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D; Ausente = Ausência de ascite; Leve = Presença de ascite leve; Tensa = Presença de tensa

Das variáveis relacionadas aos estado de hidratação obtidas por meio de BIS, analisamos a AEC, a HH e o índice de AEC/ACT. Assim, notamos que as médias



de AEC, HH e AEC/ACT aumentaram conforme pior a função hepática (CHILD A = 18,3L e 1,6L e 0,47L; CHILD B = 19L e 1,65L e 0,49L; CHILD C = 21,35L e 4,7L, e 0,51L respectivamente), sendo que a distribuição dos dados entre CHILD A (mínimo = 13,1L e 1,2L e 0,4L; máximo = 26,5L e 5,1L e 0,52L, respectivamente) e CHILD B (mínimo = 13,9L e 1,3L e 0,43L; máximo = 26,5L e 4,1L e 0,53L, respectivamente) foi mais uniforme quando comparado à de CHILD C (mínimo = 15,5L e 1,8L e 0,47L; máximo = 31,3L e 8,5L e 0,58L, respectivamente), conforme demonstrado no gráfico 22. A diferença de médias foi estatisticamente significativa para as variáveis de HH (p valor = 0,001) e AEC/ACT (p valor = 0,0006), exceto para AEC (p valor = 0,2). Também houve diferença estatística significativa entre as médias de HH (p valor = 0,003) e AEC/ACT (p valor = 0,04) em BCLC (gráfico 23). MELD não apresentou correlação com as variáveis de AEC, HH e AEC/ACT (p valor = 0,7; 0,3 e 0,8, respectivamente) (tabela 7). Vale destacar que, em BCLC, apesar de haver maior dispersão da distribuição de dados entre as diferentes categorias (0, A, B, C e D), há maior discrepância de dados conforme comparamos o estadiamento tumoral mais inicial com o mais grave (de BCLC 0 em comparação à BCLC D) para variáveis de AEC (BCLC 0: máximo = 24,9L e média = 18,35L; BCLC D: máximo = 31,3L; média = 19,9L), HH (BCLC 0: máximo = 5,1L e média = 1,4L; BCLC D: máximo = 8,5L; média = 4,3L) e AEC/ACT (BCLC 0: máximo = 0,52L e média = 0,47L; BCLC D: máximo = 0,58L; média = 0,52L).

Gráfico 22 – Distribuição de dados das variáveis AEC, HH e AEC/ACT, no grupo de pacientes, segundo escore de CHILD

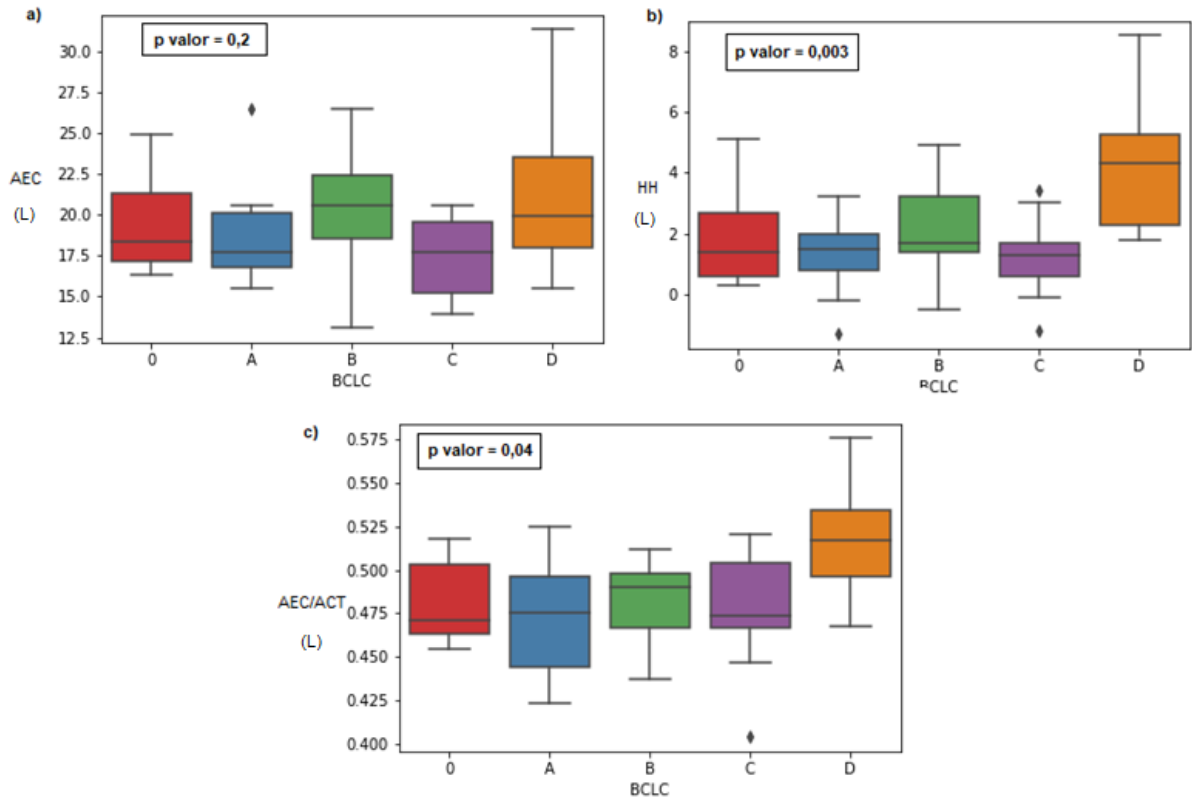


Fonte: Pagano (2019)

AEC = Água extracelular; HH = Hiperhidratação; AEC/ACT = Água extracelular/água corporal total; CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C.

C. a) Distribuição de AEC segundo escore de CHILD; b) Distribuição de HH segundo escore de CHILD; c) Distribuição de AEC/ACT segundo escore de CHILD

Gráfico 23 – Distribuição de dados das variáveis AEC, HH e AEC/ACT no grupo de pacientes, segundo escore de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

AEC = Água extracelular; HH = Hiperhidratação; AEC/ACT = Água extracelular/água corporal total; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D. a) Distribuição de AEC segundo escore de BCLC; b) Distribuição de HH segundo escore de BCLC; c) Distribuição de AEC/ACT segundo escore de BCLC

Tabela 7 – Associação de MELD com indicadores de do estado de hidratação

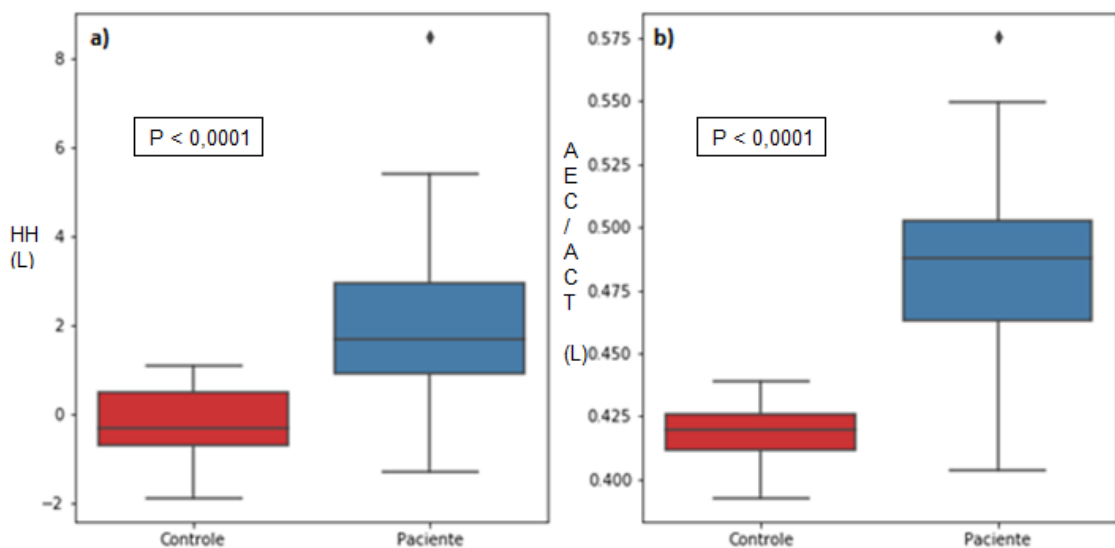
	MELD	
	p valor	R
AEC	0,7	0,05
HH	0,3	0,14
AEC/ACT	0,8	0,02

AEC = Água Extracelular; HH = Hiperhidratação;  
AEC/ACT = Água Extracelular/Água Corporal Total;  
MELD = Model of End-Stage Liver

Ao compararmos o estado hídrico dos pacientes com o grupo controle, por meio de análise das variáveis de HH e AEC/ACT (gráfico 24), notamos haver uma maior dispersão de valores no grupo de pacientes, sendo que para ambas as variáveis, neste mesmo grupo, os valores mínimos (mínimo = 1,3L e 0,4L,

respectivamente) e máximos (máximo = 8,5L e 0,58L, respectivamente) obtidos foram superiores aos do controle (mínimo = 1,9L e 0,39L; máximo = 1,1L e 0,44, respectivamente). Os valores de média de ambas as variáveis também foram maiores no grupo de pacientes (1,7L e 0,49L, respectivamente) do que no controle (0,3L e 0,42L, respectivamente), tendo havido diferença estatística significativa elas ( $p$  valor  $<0,0001$  para ambas as variáveis).

Gráfico 24 – Comparação da distribuição de dados das variáveis HH e AEC/ACT, nos grupos controle e pacientes



Fonte: Pagano (2019)

HH = Hiperhidratação; AEC/ACT = Água extracelular/água corporal total. a) Distribuição de HH no grupo controle e no grupo de pacientes; b) Distribuição de AEC/ACT no grupo controle e no grupo de pacientes

Nos gráficos 25 e 26 temos a distribuição de dados das variáveis de IMC, IMLG e IMG, dispostos de acordo com a classificação de CHILD e BCLC, respectivamente.

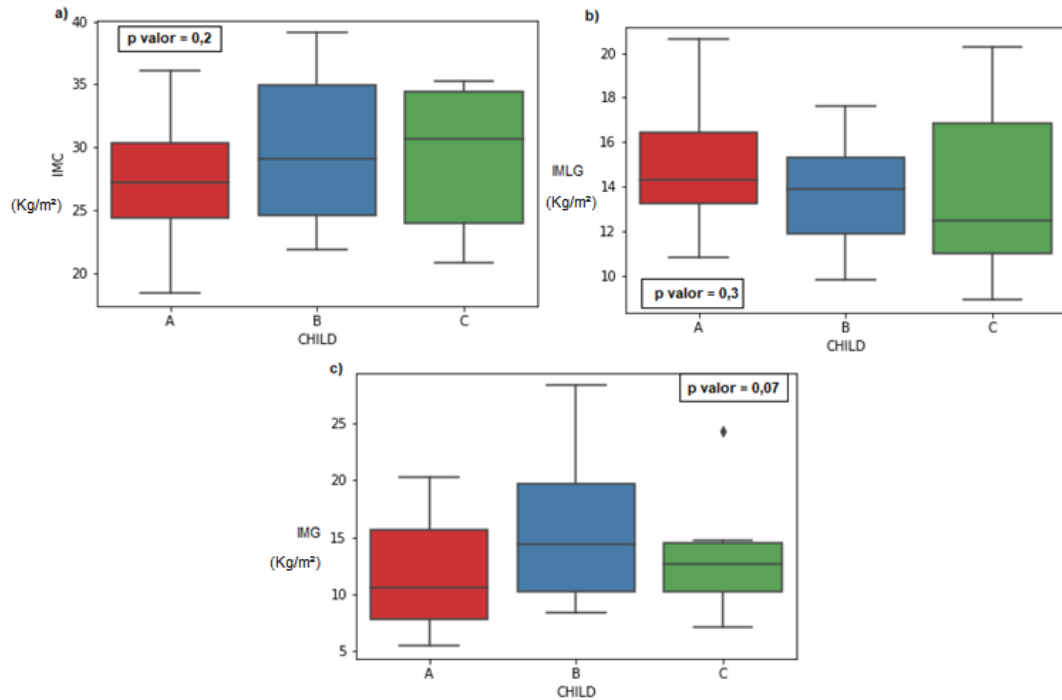
Segundo o escore de CHILD, notamos que houve um aumento dos valores no IMC de CHILD A para B, porém houve uma redução na distribuição dos dados em CHILD C quando comparado ao escore de CHILD B. Ainda assim, a média do IMC aumentou conforme a perda da função hepática (CHILD A = 27,22Kg/m<sup>2</sup>; CHILD B = 29,11Kg/m<sup>2</sup>; CHILD C = 30,67Kg/m<sup>2</sup>) (gráfico 25; a)). Ainda, foi observada redução nos valores de média conforme a perda da função do órgão (CHILD A = 14,3Kg/m<sup>2</sup>; CHILD B = 13,9Kg/m<sup>2</sup>; CHILD C = 12,45Kg/m<sup>2</sup>). Houve redução na distribuição dos dados de IMLG do escore A para o B, porém foi observado um novo aumento na

dispersão de dados no escore C quando comparado ao B, principalmente a partir do valor de sua média (gráfico 25; b)). O IMG apresentou aumento de valor de média de CHILD A (10,6Kg/m<sup>2</sup>) para B (14,35Kg/m<sup>2</sup>), porém voltou a reduzir em CHILD C (12,65Kg/m<sup>2</sup>) (gráfico 25; c)).

Essas mesmas variáveis descritas demonstraram apresentar maior dispersão quando classificadas pelo escore de BCLC (gráfico 26). Porém, quando consideramos a distribuição de dados entre os dois grupos extremos do escore (BCLC 0 e BCLC D) , notamos aumento no valor da média tanto de IMC (28,61Kg/m<sup>2</sup>; 29,1Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) quanto de IMG (12,1Kg/m<sup>2</sup>; 14,1Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) (gráfico 26; a) e c)), bem como redução no valor de média de IMLG (14,6Kg/m<sup>2</sup>; 12,3Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) (gráfico 26; b)) quando comparamos esses 2 grupos.

Não houve diferença estatística significativa entre valores de média para as variáveis de IMC, IMLG, IMG segundo os escores de CHILD (p valor = 0,2; p valor = 0,3; p valor = 0,07, respectivamente) e BCLC (p valor = 0,99; p valor = 0,7; p valor = 0,98, respectivamente). Também não encontramos correlação de MELD com as mesmas variáveis em questão (p valor = 0,3; 0,5 e 0,3, respectivamente) (tabela 8).

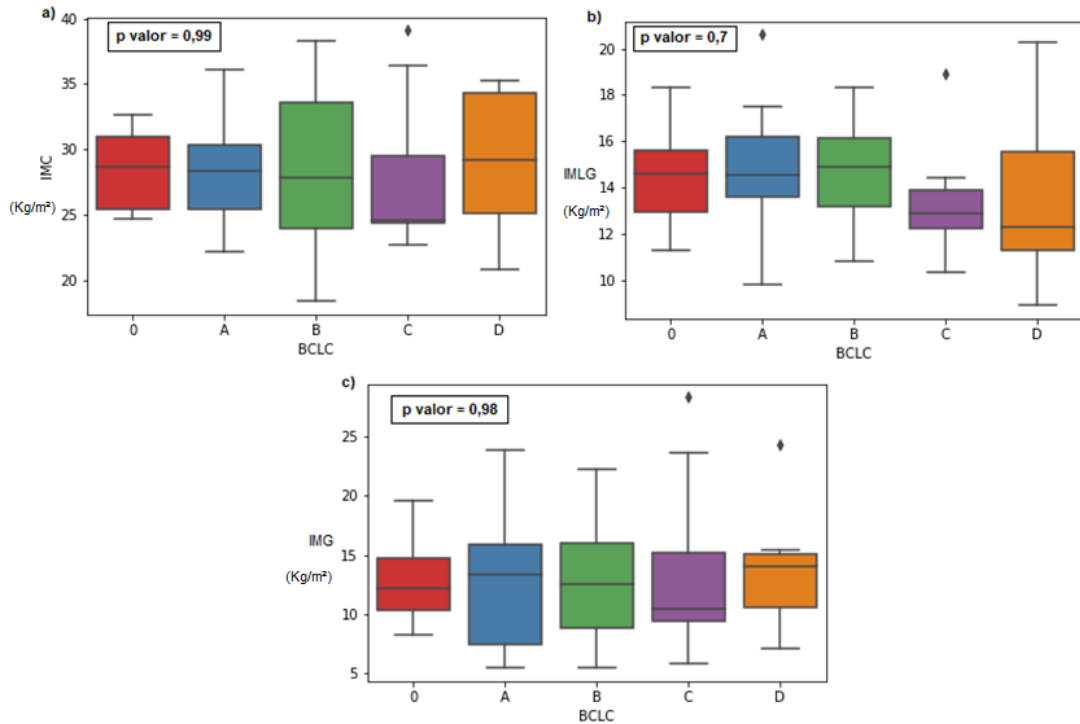
Gráfico 25 – Distribuição de dados das variáveis IMC, IMLG e IMG, no grupo de pacientes, segundo escore de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

IMC = Índice de massa corporal; IMLG = Índice de massa livre de gordura; IMG = Índice de massa gorda; FPP = Força de prensão palmar; CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C. a) Distribuição de IMC segundo escore de CHILD e ponto de corte limítrofe superior de IMC segundo faixa etária adulto ( $IMC \geq 24,9Kg/m^2$ ) e idoso ( $IMC \geq 28Kg/m^2$ ); b) Distribuição de IMLG segundo escore de CHILD e ponto de corte de IMLG para homens ( $\leq 17,4Kg/m^2$ ); c) Distribuição de IMG segundo escore de CHILD e ponto de corte de IMG para homens ( $\geq 8,3Kg/m^2$ )

Gráfico 26 – Distribuição de dados das variáveis IMC, IMLG e IMG, no grupo de pacientes, segundo escore de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

IMC = Índice de massa corporal; IMLG = Índice de massa livre de gordura; IMG = Índice de massa gorda; FPP = Força de prensão palmar; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D. a) Distribuição de IMC segundo escore de BCLC e ponto de corte limítrofe superior de IMC segundo faixa etária adulto ( $IMC \geq 24,9Kg/m^2$ ) e idoso ( $IMC \geq 28Kg/m^2$ ); b) Distribuição de IMLG segundo escore de BCLC e ponto de corte de IMLG para homens ( $\leq 17,4Kg/m^2$ ); c) Distribuição de IMG segundo escore de BCLC e ponto de corte de IMG para homens ( $\geq 8,3Kg/m^2$ )

Tabela 8 – Associação de MELD com variáveis representativas de massa muscular e massa gorda por BIS

	MELD	
	p valor	R
IMC	0,3	0,13
IMLG	0,5	-0,09
IMG	0,3	0,15

IMC = Índice de Massa Corporal; IMLG = Índice de Massa Livre de Gordura;  
 IMG = Índice de Massa Gorda; FPP = Força de Prensão Palmar;  
 MELD = *Model of End-Stage Liver*

De forma geral, analisando a distribuição dos pacientes pela classificação do IMC (tabela 9), é possível notar que a maior parte da amostra se encontra acima do ponto de corte limítrofe superior para eutrofia (tanto em adultos quanto em idosos).

Assim, somente 7,8% dos pacientes foram classificados, pelo IMC, como subnutridos, 56,9% com excesso de peso e 35,3% com eutrofia. No entanto, quando avaliamos a composição corporal da amostra, de acordo com os dados da BIS, obtivemos que 84,3% possuía baixas quantidades de músculo e altas quantidades de gordura no corpo, conforme pontos de corte do IMLG e IMG, respectivamente (tabela 10). De acordo com os dados obtidos pela RNM, 35,4% estavam inadequados quanto aos valores de IATP e 33,3% estavam acima do ponto de corte de %GC (tabela 11).

Tabela 9 - Prevalência e classificação de estado nutricional de pacientes, segundo parâmetro de IMC

Excesso de peso	Eutrofia	Subnutrido
56,9% (n = 29)	35,3% (n = 18)	7,8% (n = 4)

IMC = Índice de massa corporal; % = Porcentagem

Tabela 10 - Prevalência de adequação do grupo de pacientes ao ponto de corte proposto para IMLG e IMG

IMLG		IMG	
Abaixo do corte	Dentro do corte	Dentro do corte	Acima do corte
84,3% (n = 43)	15,7% (n = 8)	15,7% (n = 8)	84,3% (n = 43)

IMLG = Índice de massa livre de gordura; IMG = Índice de massa gorda; % = Porcentagem; N = Número de pacientes

Tabela 11 - Prevalência de adequação de IATP e %GC do grupo de pacientes em relação ao ponto de corte proposto

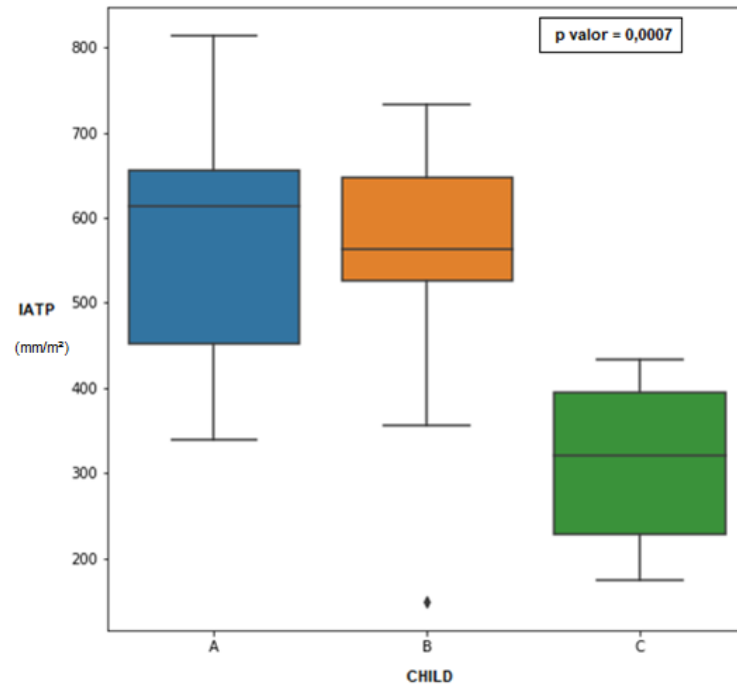
IATP		%GC	
Abaixo do corte	Dentro do corte	Acima do corte	Dentro do corte
35,4% (n = 17)	64,6% (n = 31)	33,3% (n = 16)	66,7% (n = 32)

IATP = Índice da área do psoas; %GC = Porcentagem de gordura corporal; N = Número de pacientes

O IATP reduziu conforme pior o prognóstico de CHILD, com diferença estatística entre suas médias (p valor = 0,0007), mas em BCLC (p valor = 0,7) (gráficos 27 e 28, respectivamente) e MELD (p valor = 0,6) (tabela 8). Também não houve relação entre os valores médios de %GC estimada pela RNM de acordo com CHILD (p valor = 0,9) (gráfico 29), BCLC (p valor = 0,4) (gráfico 30) e MELD (p valor = 0,9) (tabela 12).



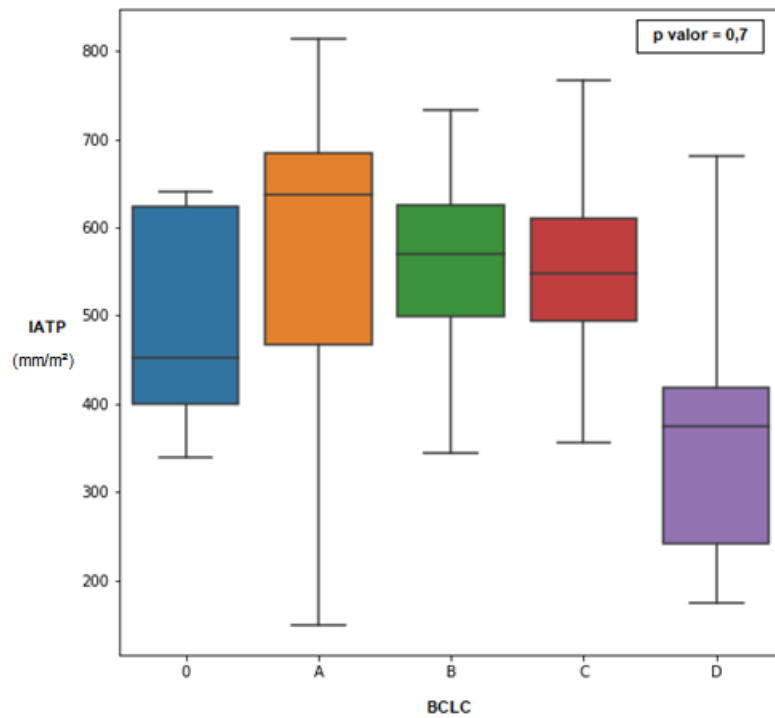
Gráfico 27 – Distribuição de dados de IATP, no grupo de pacientes, segundo escore de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

IATP = Índice da área total do psoas; CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C

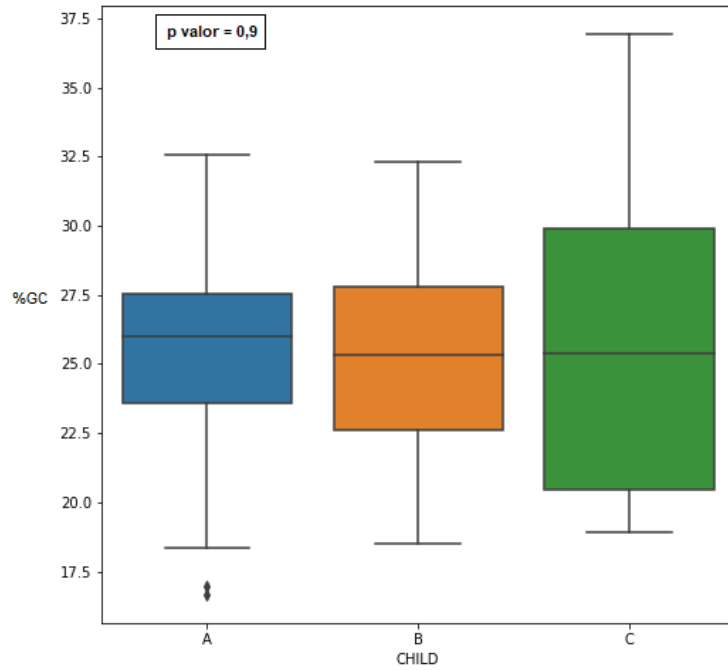
Gráfico 28 – Distribuição de dados de IATP, no grupo de pacientes, segundo escore de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

IATP = Índice da área total do psoas; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D

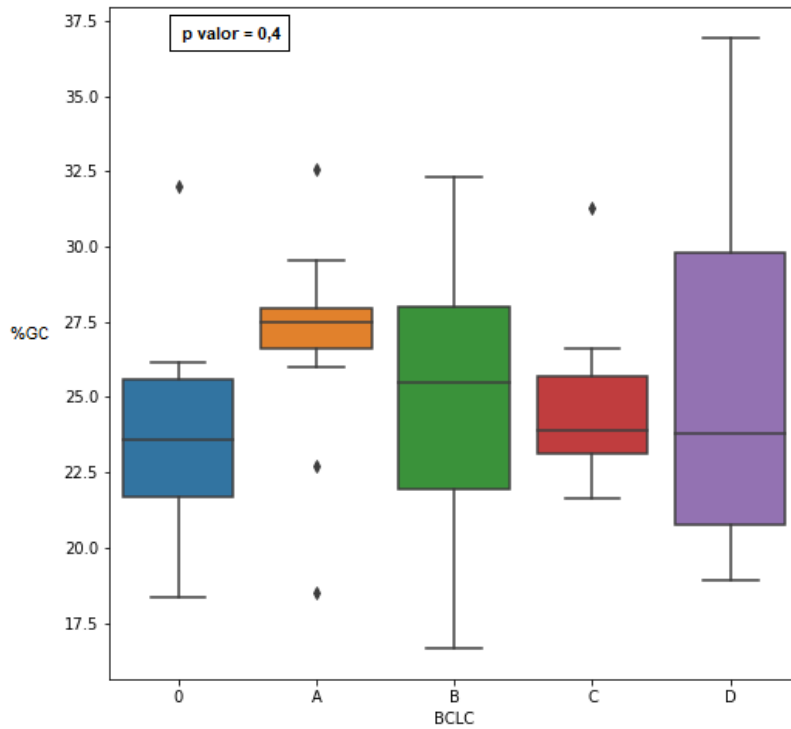
Gráfico 29 – Distribuição de dados de %GC, no grupo de pacientes, segundo escore de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

%GC = Porcentagem de gordura corporal; CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C

Gráfico 30 – Distribuição de dados de %GC, no grupo de pacientes, segundo escore de BCLC



Fonte: Pagano (2019)

%GC = Porcentagem de gordura corporal; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D

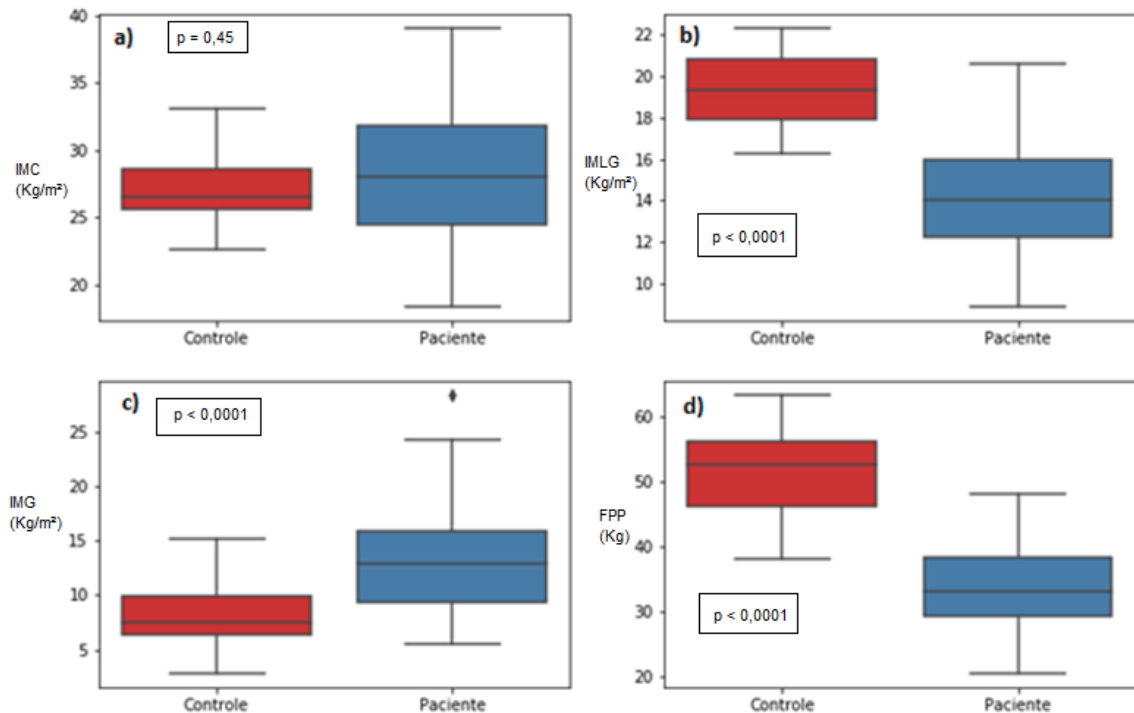
Tabela 12 – Associação de MELD com variáveis representativas de massa muscular e massa gorda por RNM

	MELD	
	p valor	R
IATP	0,6	-0,07
%GC	0,9	-0,01

MELD = Model of End-Stage Liver; IATP = Índice da área total do psoas; %GC = Porcentagem de gordura corporal

Quando comparamos os valores obtidos de variáveis de IMC, IMLG, IMG e FPP entre o grupo de pacientes com o grupo controle (gráfico 31), notamos que os pacientes tiveram maior dispersão de valores nas variáveis analisadas, sendo que as médias de IMC e IMG foram maiores nesse grupo (28,17Kg/m<sup>2</sup> e 12,95Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) do que no controle (26,57Kg/m<sup>2</sup> e 7,5Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente). Para IMLG e FPP, observou-se o oposto: menores valores de média no grupo de pacientes (14,15Kg/m<sup>2</sup> e 33,25Kg, respectivamente) quando comparado ao controle (19,3Kg/m<sup>2</sup> e 52,7Kg, respectivamente). Obteve-se diferença estatística significativa entre os valores de média de todas as variáveis (p valor < 0,0001 ), exceto para o IMC (p valor = 0,45).

Gráfico 31 – Comparação da distribuição de dados das variáveis IMC, IMLG, IMG e FPP, nos grupos controle e pacientes



Fonte: Pagano (2019)

HH = Hiperhidratação; AEC/ACT = Água extracelular/água corporal total; IMC = Índice de massa corporal; IMLG = Índice de massa livre de gordura; IMG = Índice de massa gorda; FPP = Força de prensão palmar. a) Distribuição de IMC no grupo controle e no grupo de pacientes; b) Distribuição de IMLG no grupo controle e no grupo de pacientes; c) Distribuição de IMG no grupo controle e no grupo de pacientes; d) Distribuição de FPP no grupo controle e no grupo de pacientes

De forma geral, analisando a distribuição do grupo controle pela classificação do IMC, é possível notar que, da mesma forma como ocorreu no grupo dos pacientes, a maior parte da amostra do controle também estava acima do ponto de corte limítrofe superior para a faixa etária (tabela 13). Assim, no controle, 14,3% da amostra foi classificada com eutrofia e 85,7% com excesso de peso. No entanto, ao avaliarmos a composição corporal, pela BIS, vemos que a maior parte do grupo controle está com quantidades adequadas de músculo e gordura (81% e 57,1%, respectivamente) (tabela 14). Com relação aos dados referentes à preservação de funcionalidade muscular desses indivíduos, nenhum deles estava abaixo do valor de referência (tabela 15).

Tabela 13 - Prevalência e classificação de estado nutricional do grupo controle, segundo parâmetro de IMC

Eutrofia 14,3% (n = 3)	Excesso de peso 85,7% (n = 18)
---------------------------	-----------------------------------

IMC = Índice de Massa Corporal; % = Porcentagem; N = Número da amostra

Tabela 14 - Prevalência de adequação do grupo controle ao ponto de corte proposto para IMLG e IMG

IMLG		IMG	
Abaixo do corte	Dentro do corte	Acima do corte	Dentro do corte
19% (n = 4)	81% (n = 17)	42,9% (n = 9)	57,1% (n = 12)

IMLG = Índice de Massa Livre de Gordura; IMG = Índice de Massa Gordura; % = Porcentagem; N = Número da amostra

Tabela 15 - Prevalência de adequação de FPP no grupo controle, segundo ponto de corte

Abaixo do ponto de corte 0% (n = 0)	Dentro do ponto de corte 100% (n = 21)
--	---

FPP = Força de Preensão Palmar; % = Porcentagem; N = Número de pacientes

Já para a variável AF, no grupo de pacientes, foi observada a existência de correlação positiva com dados de MLG (p valor = 0,000; R = +0,4), IMLG (p valor = 0,000; R = +0,5), IATP (p valor = 0,009), FPP (p valor = 0,002; R = +0,4), EMAP (p valor = 0,000; R = +0,4), MCC (p valor = 0,000; R = +0,5) e albumina (p valor = 0,000; R = +0,6). Também encontramos correlação negativa de seus valores com variáveis de MG (p valor = 0,004; R = -0,4), IMG (p valor = 0,006; R = -0,6), HH (p valor = 0,000; R = -0,7), AEC (p valor = 0,01; R = -0,3), AIC (p valor = 0,01; R = -0,3) e AEC/ACT (p valor = 0,000; R = -0,7) (tabela 16). Não foi encontrada correlação com %GC (p valor = 0,5). Já no grupo controle, obtivemos correlação positiva do AF com IMLG (p valor = 0,002; R = 0,6) e MCC (p valor = 0,03; R = 0,5) e correlação negativa com HH (p valor = 0,001; R = 0,6). Neste grupo, não houve correlação de AF com MLG (p valor = 0,05; R = 0,4) (tabela 17).

Tabela 16 - Correlação de AF com variáveis de avaliação antropométrica, de composição corporal e bioquímica, no grupo de pacientes

	Variável	
	AF	
	p valor	R
MLG	0,000	+ / 0,4
IMLG	0,000	+ / 0,5
MG	0,004	- / 0,4
IMG	0,006	- / 0,3
IATP	0,009	0,4
%GC	0,5	0,1
FPP	0,002	+ / 0,4
EMAP	0,000	+ / 0,4
Albumina	0,000	+ / 0,6
MCC	0,000	+ / 0,5
HH	0,000	- / 0,7
AEC	0,01	- / 0,3
AIC	0,01	- / 0,3
AEC/ACT	0,000	- / 0,7

AF = Ângulo de fase; MLG = Massa livre de gordura; IMLG = Índice de massa livre de gordura; MG = Massa gorda; IMG = Índice de massa gorda; FPP = Força de prensão palmar; PAMAP = Espessura do músculo adutor do polegar; MCC = Massa celular corporal; HH = Hiperhidratação; AEC = Água extracelular; AIC = Água intracelular; AEC/ACT = Água extracelular/água corporal total

Tabela 17 - Correlação de AF com variáveis de avaliação antropométrica e de composição corporal, no grupo controle

	Variável	
	p valor	R
MLG	0,05	+ / 0,4
IMLG	0,002	+ / 0,6
MG	0,9	+ / 0,02
IMG	0,9	+ / 0,02
FPP	0,4	+ / 0,2
EMAP	0,2	+ / 0,3
MCC	0,03	+ / 0,5
HH	0,001	- / 0,6
AEC	0,6	+ / 0,1
AIC	0,05	+ / 0,4

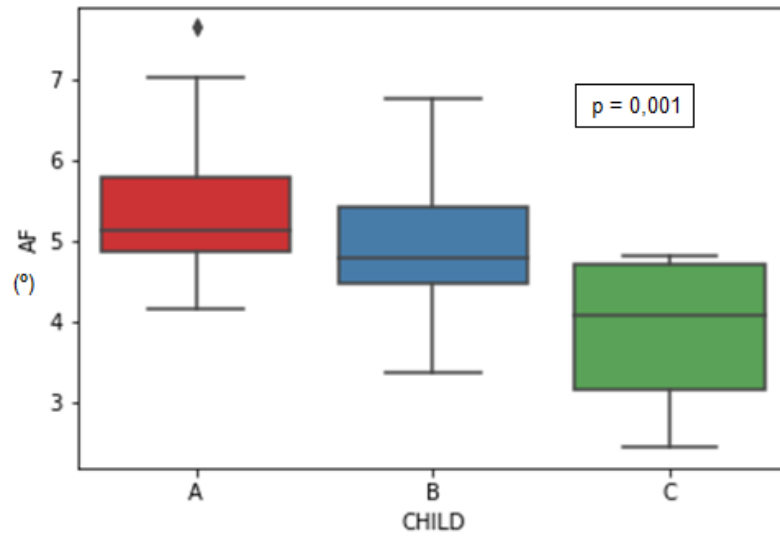
AF = Ângulo de Fase; MLG = Massa Livre de Gordura; IMLG = Índice de Massa Livre de Gordura; MG = Massa Gorda; IMG = Índice de Massa Gorda; FPP = Força de Preensão Palmar; EMAP = Espessura do Músculo Adutor do Polegar; MCC = Massa Celular Corporal; HH = Hiper Hidratação; AEC = Água Extra Celular; AIC = Água Intra Celular

De acordo com o prognóstico da doença por CHLD, percebemos haver redução dos valores mínimos e máximos de AF conforme pior o escore (CHILD A = 4,16 e 7,63°; CHILD B = 3,38 e 6,76°; CHILD C = 2,46 e 4,82°, respectivamente), assim como de média (CHILD A = 5,13°; CHILD B = 4,8°; CHILD C = 4,1°). Foi encontrada diferença estatística significativa entre os valores de média dos grupos (p valor = 0,001) (gráfico 32).

Para o escore de BCLC, houve uma maior dispersão na distribuição dos dados de AF em comparação à distribuição obtida quando classificados por CHLD. É possível notar que os menores valores da variável em questão estavam presentes no grupo que possui estadiamento tumoral mais avançado (BCLC D), sendo que seus valores mínimos (2,46), máximos (4,82°) e média (4,31°) foram os menores obtidos dentre os demais escores do grupos. Também foi encontrada diferença estatística significativa entre os valores de média em BCLC (p valor = 0,009) (gráfico 33).

Não encontramos correlação de AF com o escore de MELD (p valor = 0,2) (gráfico 34).

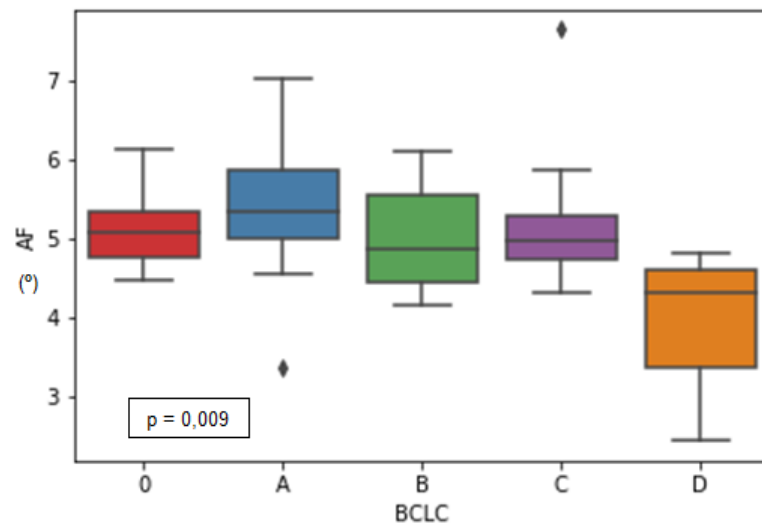
Gráfico 32 - Distribuição de dados de AF no grupo de pacientes, segundo a classificação de CHILD



Fonte: Pagano (2019)

AF = Ângulo de fase; CHILD A = Child-Turcotte-Pugh A; CHILD B = Child-Turcotte-Pugh B; CHILD C = Child-Turcotte-Pugh C

Gráfico 33 – Distribuição de dados de AF no grupo de pacientes, segundo a classificação de BCLC

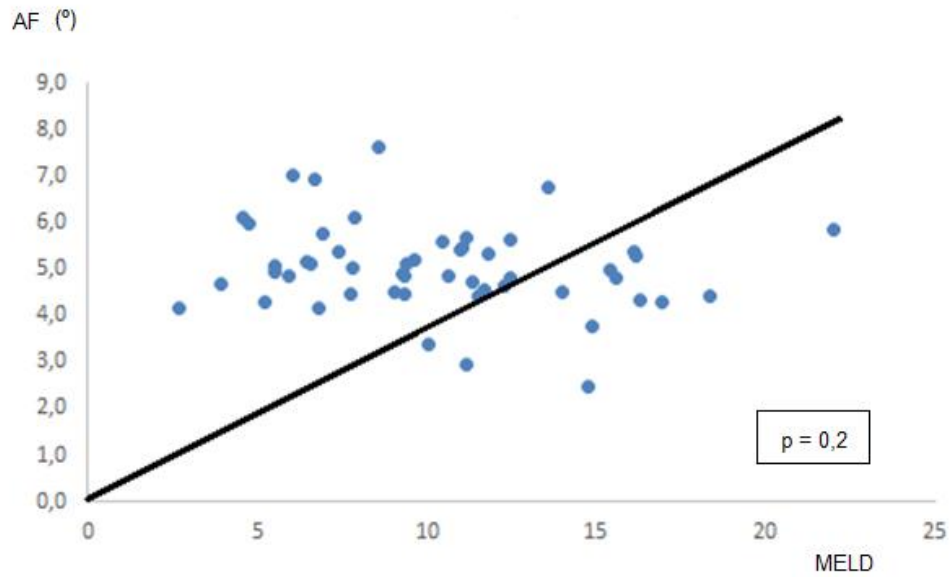


Fonte: Pagano (2019)

AF = Ângulo de fase; BCLC 0 = Barcelona-Clinic Liver Cancer 0; BCLC A = Barcelona-Clinic Liver Cancer A; BCLC B = Barcelona-Clinic Liver Cancer B; BCLC C = Barcelona-Clinic Liver Cancer C; BCLC D = Barcelona-Clinic Liver Cancer D



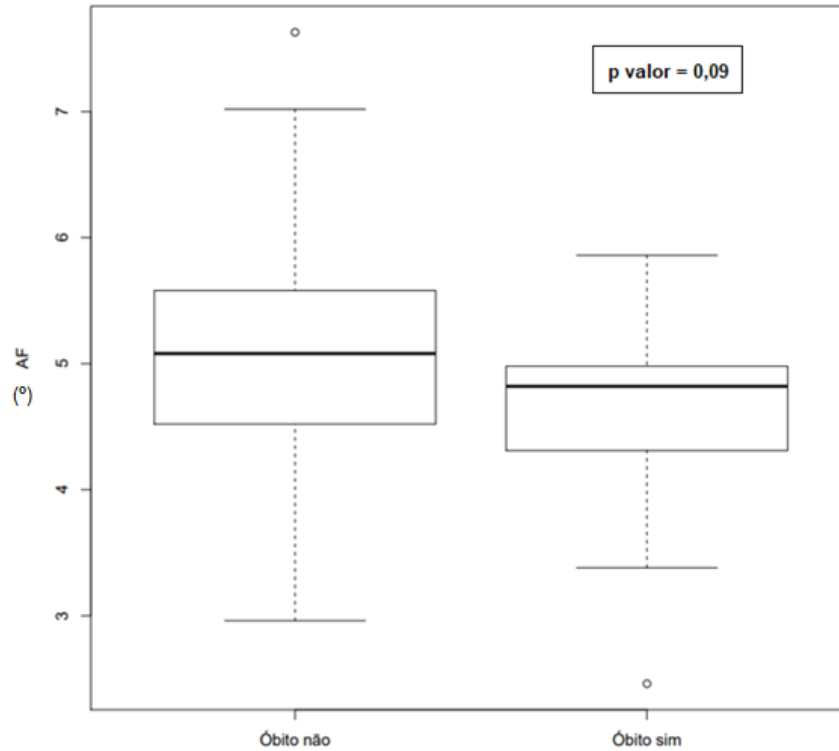
Gráfico 34 – Dispersão de dados de AF no grupo de pacientes, segundo o escore de MELD



Fonte: Pagano (2019)  
AF = Ângulo de fase; MELD = *Model of End-Stage Liver*

Analisando os valores de AF distribuídos conforme a ocorrência e a não ocorrência do evento morte, notamos que no grupo onde o evento ocorreu, a média foi menor ( $4,82^\circ$ ) do que a obtida no grupo em que o evento não ocorreu ( $5,08^\circ$ ). No entanto, não houve diferença estatística significativa entre os valores de média dos dois grupos ( $p$  valor =  $0,09$ ) (gráfico 35).

Gráfico 35 – Distribuição dos valores de AF na amostra de pacientes conforme a ocorrência ou não ocorrência do evento morte

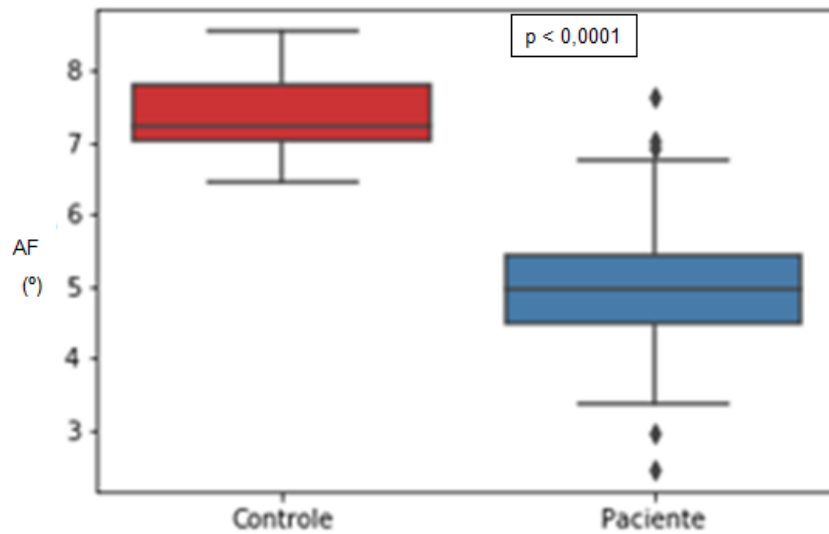


Fonte: Pagano (2019)

AF = Ângulo de fase; Óbito não = não houve o evento morte durante o período do estudo; Óbito sim = houve morte durante o período do estudo

Ao compararmos a distribuição de dados obtidos de AF no grupo de pacientes com os do controle, foi possível perceber que houve maior dispersão de dados entre os pacientes, apresentando valores mínimos ( $2,46^\circ$ ), máximos ( $7,63^\circ$ ) e de média ( $4,93^\circ$ ) mais baixos do que o controle (mínimo =  $6,46^\circ$ ; máximo =  $8,54^\circ$ ; média =  $7,23^\circ$ ). Houve diferença estatística significativa entre os valores de média de ambos os grupos ( $p$  valor  $< 0,0001$ ) (gráfico 36).

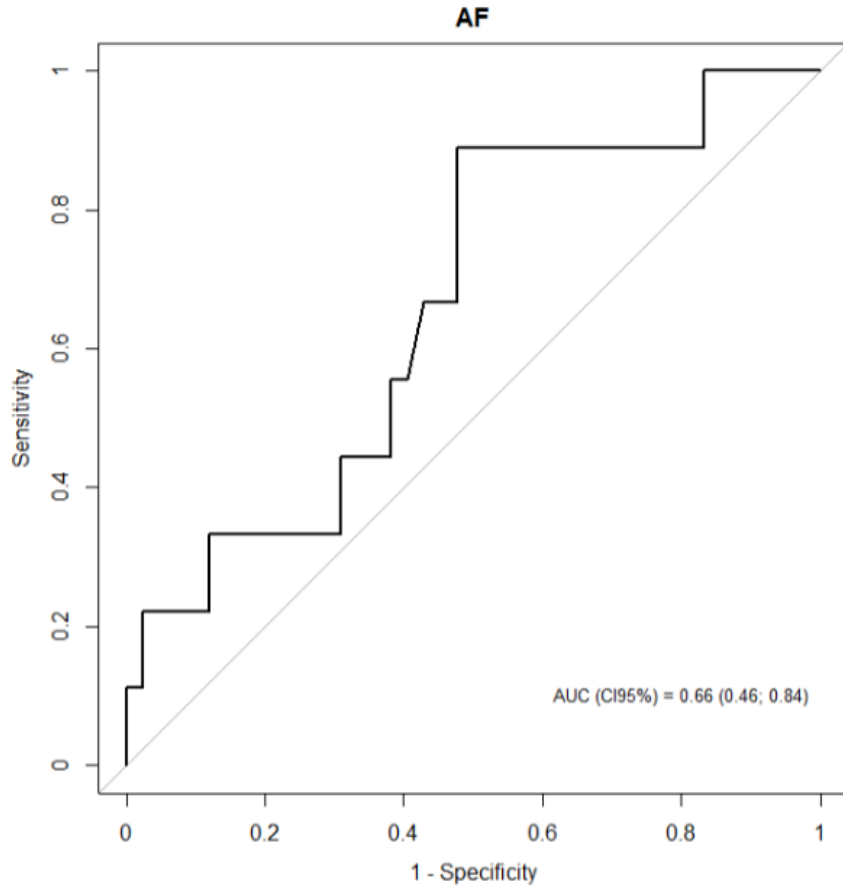
Gráfico 36 – Comparação da distribuição de dados de AF, nos grupos controle e pacientes



Fonte: Pagano (2019)  
AF = Ângulo de fase

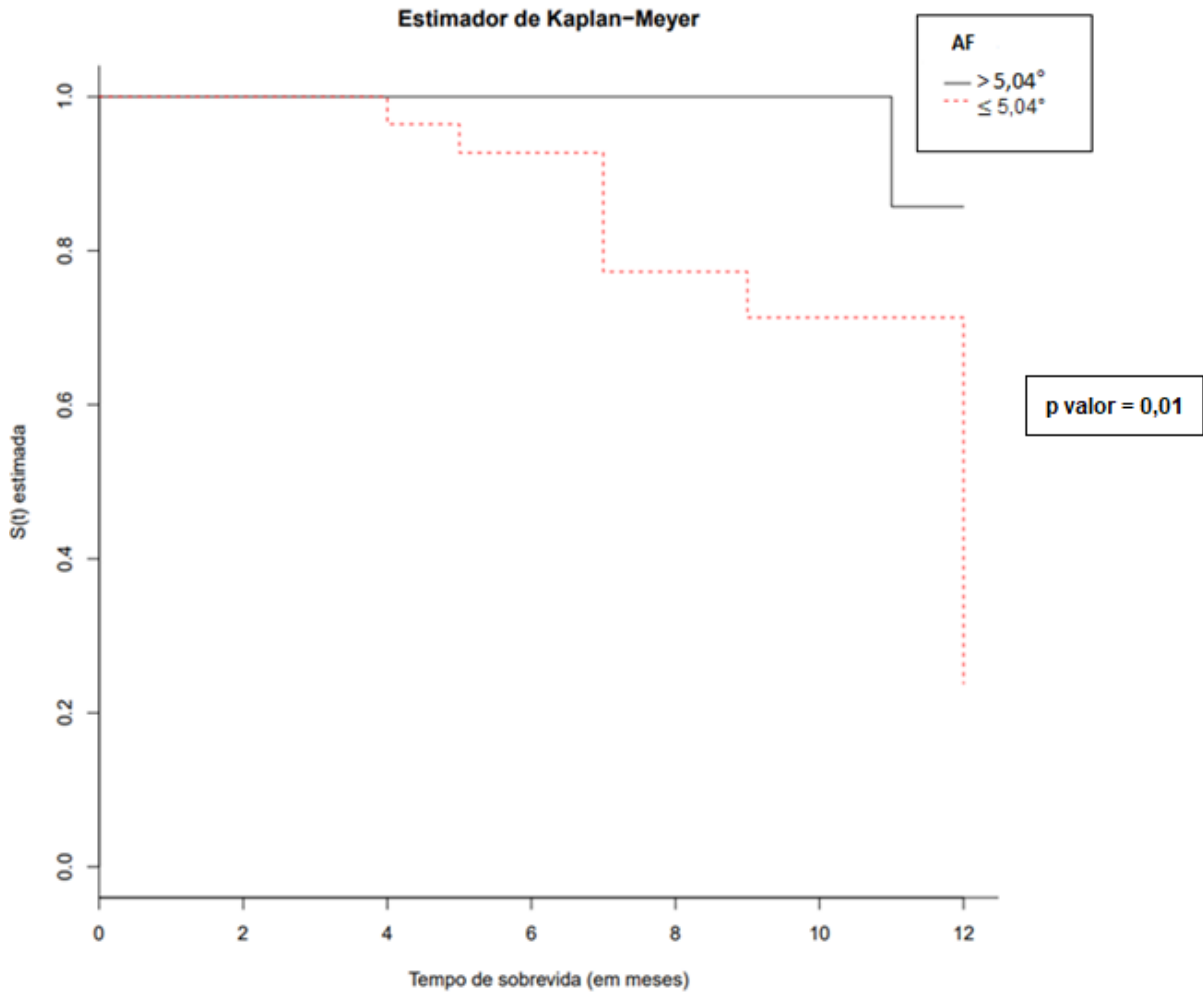
Para a variável de AF foi aplicada a Curva ROC a fim de otimizar a procura por um valor de corte mais adequado. Baseando-se nos conceitos de especificidade e sensibilidade foi encontrado um valor de 5,04° (gráfico 37). Assim, pelo estimador de *Kaplan-Meyer* avaliou-se o impacto do ponto de corte obtido para a variável na sobrevida dos pacientes no período de 1 ano. No gráfico 38 foi possível observar que pessoas com valores de AF abaixo do ponto de corte obtido (5,04°) tiveram menor sobrevida quando comparado aos que estavam acima deste ponto. Além disso, foi encontrada diferença estatística significativa entre o tempo de sobrevida nesses dois grupos ( $p$  valor = 0,01).

Gráfico 37 – Curva ROC para a variável AF, baseada nos valores de sobrevida



Fonte: Pagano (2019)

Gráfico 38 – Impacto do ponto de corte de AF, encontrado pela curva ROC, na taxa de sobrevivência estimada de pacientes, no período de 1 ano



Fonte: Pagano (2019)

AF = Ângulo de fase; S(t) estimada = Taxa de sobrevivência estimada

Ao utilizarmos dados obtidos pela avaliação de composição corporal, com BIS, somado aos dados de funcionalidade muscular, por dinamometria, obtivemos que somente 6,2% dos pacientes tinham classificação de eutrofia, enquanto que 62,5% apresentava depleção muscular ou de funcionalidade, 4,2% sarcopenia, 20,9% obesidade sarcopênica e 6,2% da amostra era obesa. Já no grupo controle a maior parte da amostra foi considerada eutrófica (57,2%), enquanto que 19% apresentou depleção muscular/funcional e 23,% tinha obesidade. Do controle, nenhum paciente tinha sarcopenia ou obesidade sarcopênica (n = 0) (tabela 18).

Ao considerarmos os dados obtidos pela avaliação de composição corporal, por RNM, somado aos dados de funcionalidade muscular, por dinamometria, obtivemos que 37,5% dos pacientes estavam eutróficos, 43,7% tinham depleção

muscular ou de funcionalidade, 4,2% sarcopenia, 6,2% obesidade sarcopênica e 8,4% obesidade. (tabela 18)

Tabela 18 - Classificação nutricional do grupo de pacientes e controle, com base nos dados de massa muscular e massa gorda, por BIS e RNM, associados à dinamometria

Classificação nutricional	BIS		RNM
	Pacientes	Controle	Pacientes
Eutrofia	6,2% (n = 3)	57,2% (n = 12)	37,5% (n = 18)
Depleção muscular / funcionalidade	62,5% (n = 30)	19% (n = 4)	43,7% (n = 21)
Sarcopenia	4,2% (n = 2)	0% (n = 0)	4,2% (n = 2)
Obesidade sarcopênica	20,9% (n = 10)	0% (n = 0)	6,2% (n = 3)
Obesidade	6,2% (n = 3)	23,8% (n = 5)	8,4% (n = 4)

BIS = Impedância bioelétrica por espectroscopia; RNM = Ressonância magnética; N = Número da amostra; % = Porcentagem

O IATP teve correlação positiva com o IMLG (p valor = 0,001). Porém, a %GC não teve correlação com o IMG (p valor = 0,9) (tabela 19).

Tabela 19 – Associação entre os índices de massa muscular e de massa gorda obtidos por BIS e RNM

	IMLG		IMG	
	p valor	R	p valor	R
IATP	0,001	0,4	0,9	-0,01
%GC	0,5	0,09	0,9	0,02

IMLG = Índice de massa livre de gordura; IMG = Índice de massa gorda; IATP = Índice da área do psoas; %GC = Porcentagem de gordura corporal

Com base na classificação da classificação nutricional dos pacientes, previamente exposto na tabela 18, ao ser testada a concordância entre a classificação gerado pelos métodos (BIS e RNM) (*Kappa* score = 0,05), não foi possível rejeitar a hipótese nula sobre a concordância ser decorrente do acaso (p valor = 0,4) (tabela 20).

Tabela 20 – Avaliação da concordância entre os métodos BIS e RNM na classificação nutricional dos pacientes

Par de comparação	<i>Kappa</i> score	p valor
BIS x RNM	0,05	0,4

BIS = Impedância bioelétrica por espectroscopia; RNM = Ressonância magnética

## 6. DISCUSSÃO

O CHC é uma doença de alta incidência (Ge; Huang, 2015), considerada um problema de epidemia tanto para países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (Dimitroulis et al., 2017).

A doença, que contribui para maiores índices de morbidade e mortalidade (Waller; Deshpande; Pysopoulos, 2015), possui maior prevalência em pessoas do sexo masculino, sendo de 2 à 8 vezes mais prevalente em homens do que em mulheres, mesmo em regiões onde sua incidência é menor (Dimitroulis et al., 2017). Isso pode ser devido ao fato de homens possuírem maiores taxas de fatores de risco associados (Dimitroulis et al., 2017). Apesar de os fatores de risco ainda não estarem bem estabelecidos (Alswat et al., 2013), é sabido que pode haver relação com os efeitos do estrogênio (promovendo inibição da produção de IL-6 por células de Kupffer), os efeitos da testosterona (podendo aumentar a sinalização dos receptores de andrógenos, aumentando a proliferação de células hepáticas), além do fato de homens possuírem maior exposição à fatores de risco da doença (Alswat et al., 2013).

Assim, a maior prevalência da doença ocorre em homens com idade média de 50-60 anos (Alswat et al., 2013), com pico próximo aos 70 anos, sendo que raramente acomete indivíduos antes dos 40 anos (Gomes et al., 2013). Essas informações vão de encontro com o que é visto na prática clínica do ambulatório de CHC do HC-FMRP/USP, pois é nítida a maior proporção de homens encaminhados ao serviço quando comparada à mulheres. Além disso, nosso grupo de pacientes foi composto, em sua maioria, por idosos ( $\geq 60$  anos) e, indo de encontro ao proposto na literatura, a presença de CHC em pessoas abaixo dos 40 anos foi pequena, contemplando apenas 3,9% ( $n=2$ ) da amostra (tabela 1). Ao contrário do que foi observado no grupo de pacientes, a amostra do grupo controle não foi composta por nenhum idoso, sendo que a maior parte dos indivíduos tinha entre 41-50 anos, sendo 50 anos a idade máxima obtida (tabela 2). Esse fator foi uma limitação do estudo, já que a diferença de idade, pois durante o envelhecimento existe a tendência em se reduzir a massa muscular (He et al., 2018). No entanto, não obtivemos aderência de uma população mais idosa para participar da pesquisa.

Na literatura ainda é descrito que entre 70-90% dos pacientes com CHC possuem diagnóstico de cirrose, sendo o álcool responsável por 60-70% desses casos. Ainda, aproximadamente 50% dos diagnósticos de cirrose estão associados à



HBV e mais de 25% à HCV. Se considerarmos o CHC independente de cirrose, temos que 54,4% dos casos mundiais estão relacionados à HBV e 31,1% à HCV (Sanyal; Yoon; Lencioni, 2010). Em nossa amostra, todos os pacientes apresentaram diagnóstico de cirrose (100%). Além disso, de acordo com o proposto na literatura, obtivemos que as maiores causas do CHC foram relacionadas ao consumo de álcool (33,3%), HCV (29,4%) e HBV (5,9%) ou à associação dos fatores (álcool + HCV: 11,8%; álcool + HBV: 5,9%) (tabela 1). Apesar de o consumo de álcool e das hepatites B e C serem as maiores causas de cirrose, a contribuição de cada um desses fatores irá variar conforme as diferentes regiões do mundo (Ismail; Cabrera, 2013). No que diz respeito especificamente do CHC, em locais como Japão, Estados Unidos, América Latina, Egito e Europa as maiores causas de seu desenvolvimento se deve à HCV, sendo sua incidência de 2-8% por ano em pessoas com HCV e cirrose instaladas. Já na Ásia, África e alguns lugares do leste Europeu a HBV é a causa primária da doença (Ismail; Cabrera, 2013).

No momento do diagnóstico do CHC é comum que a doença já esteja em estadiamento mais avançado, o que reduz a possibilidade de proposta curativa para o paciente (Dimitroulis et al., 2017). Em nossa amostra, pouco mais da metade das pessoas estava em tratamento paliativo no momento em que a avaliação foi realizada (52,9%) (tabela 1). Diferentemente do que ocorre em outros tipos de tumores, o CHC sofre influência não somente do estadiamento da doença oncológica, mas também da doença hepática associada (Pinter et al., 2016; Tannus et al., 2018). Isso faz com que a avaliação de seu prognóstico seja complexa, com diferentes propostas de escores para sua classificação, podendo envolver desde dados clínicos e laboratoriais até o uso de imagem (Tannus et al., 2018).

De acordo com os escores de classificação, a taxa de sobrevida estimada em CHILD e MELD foi menor conforme a progressão da doença, apesar de não ter havido diferença estatística significativa entre os tempos (CHILD: p valor = 0,1) (MELD: p valor = 0,6) (gráfico 2). A taxa de sobrevida estimada em CHILD A a partir do período de 5 meses foi de 92% e assim permaneceu até o fim do tempo analisado. Em CHILD B, no sétimo mês foi estimada uma taxa de sobrevida de 93%, enquanto que em CHILD C, no mesmo período, a taxa foi de 50%. Para MELD, a estimativa ao final do período de 12 meses foi de 56% no grupo com escore <15 e de 42% no grupo com escore ≥15. No caso de BCLC, apesar de o comportamento da amostra ter sido mais diverso, conforme a pontuação, houve diferença estatística significativa na taxa

de sobrevida estimada entre as categorias (0, A, B, C e D) ( $p$  valor = 0,02). A categoria que representa o estadiamento mais avançado da doença apresentou uma queda abrupta na taxa de sobrevida estimada quando comparada às demais, sendo atingida uma estimativa de sobrevida de 43% em 7 meses (BCLC D).

Um ponto característico em doenças crônicas do fígado é o fato de estarem relacionadas com o desenvolvimento de alterações ao organismo que podem incluir desde simples alterações clínicas até o surgimento de complicações mais graves, como as alterações hídricas, com presença de edema e/ou ascite (Pedersen; Bendtsen; Moller, 2015). As alterações hídricas possuem interesse não só do ponto de vista clínico por sua influência no tratamento e na qualidade de vida do paciente, mas também por interferirem na avaliação do estado nutricional, tornando-a mais difícil de ser realizada (Pedersen; Bendtsen; Moller, 2015). Isso ocorre, pois ferramentas mais simples não possuem acurácia nessas situações, como a antropometria (por exemplo, IMC, dobras cutâneas e circunferências) (Molfino; Johnson; Medici, 2017). No entanto, por se tratar de instrumentos mais acessíveis e de fácil reprodutibilidade, algumas dessas ferramentas ainda podem ser usadas nessas situações, pois auxiliam o profissional durante a avaliação do paciente, como o adipômetro (para medir a EMAP, por exemplo) e o dinamômetro (para avaliar a funcionalidade muscular).

O músculo adutor do polegar pode ser uma medida de interesse, pois além de sofrer pouca influência de tecido adiposo subcutâneo adjacente, é o único músculo do corpo possível de ser aferido diretamente, já que possui posição anatômica definida (Poziomyck et al., 2018). Já a FPP, apesar de poder ser influenciada por idade, altura, sexo, tamanho das mãos, etc, pode ter potencial no diagnóstico do estado nutricional (Guerra et al., 2015), associação com mortalidade, tempo de internação hospitalar e limitação da função física (Bohannon, 2015).

Na revisão sistemática de Soares e Vicentini (2018), a EMAP de pacientes hospitalizados e em acompanhamento ambulatorial foi considerada um bom parâmetro antropométrico e indicador de prognóstico em diferentes condições clínicas (incluindo câncer), porém, não em casos de doenças crônicas do fígado (Vicentini et al., 2018). Em nosso trabalho, não encontramos correlação de EMAP com o prognóstico da doença por CHILD ( $p$  valor = 0,06) (gráfico 3), MELD ( $p$  valor = 0,15) (tabela 3) e BCLC ( $p$  valor = 0,8) (gráfico 4). Ainda assim, houve tendência da ocorrência de óbitos ser maior em pessoas com menores valores de EMAP, apesar

de não ter havido diferença estatística significativa entre as médias nos grupos em que ocorreu e não ocorreu o evento “morte” ( $p$  valor = 0,07) (gráfico 7). Além disso, os valores de EMAP dos pacientes foram, em média, menores do que no grupo controle, com diferença estatística significativa entre si ( $p$  valor < 0,0001), reforçando o interesse sobre o uso dessa musculatura na prática clínica (gráfico 9).

Em nosso grupo de pacientes houve correlação positiva de EMAP com IMLG ( $p$  valor = 0,000), detectada pela BIS, e com IATP ( $p$  valor = 0,04) pela RNM. Não foi observada a mesma correlação de EMAP com o IMLG no grupo controle ( $p$  valor = 0,3) (gráfico 11). No trabalho de coorte de Bielemann et al (2016), onde foram acompanhados 3485 adultos de ambos os sexos, a EMAP não pôde ser considerada, de forma isolada, na predição de massa muscular pelo DEXA.

Augusti et al. (2016) associou a redução de EMAP e FPP com manifestações clínicas de EH em pacientes cirróticos. Em seu trabalho, foi apontada relação entre musculatura esquelética e comprometimento neurológico (Augusti et al., 2016). Esses achados vão poder justificar nossos resultados, pois em nossa amostra somente 4 pacientes apresentavam diagnóstico de EH (tabela 1). Assim, além de nenhum dos voluntários ter apresentado valores de EMAP inferiores aos de referência, a adequação de FPP também foi alta (72,5%) (tabela 4). Apesar disso, é importante lembrar que em casos onde existe edema nas mãos, a medida de EMAP pode ser influenciada, mas não a FPP.

No trabalho de Sharma et al (2017), a FPP demonstrou ser excelente ferramenta na avaliação de pacientes cirróticos a beira-leito, apresentando maior acurácia quando comparada a outras técnicas, como a circunferência muscular do braço e a dobra cutânea tricéptica (Sharma et al., 2017). Em outro estudo também com pacientes cirróticos, a FPP apresentou correlação com o prognóstico da doença avaliada por CHILDA e MELD, além de ter sido capaz de prever o tempo de sobrevivência da amostra (Ciocîrlan et al., 2017). Em outro trabalho do nosso grupo de estudo, com pacientes diagnosticados com CHC em tratamento paliativo, os valores de FPP também apresentaram correlação com o prognóstico da doença por CHILDA (Pagano et al., 2018). No entanto, no atual trabalho, ao incluirmos pacientes com CHC em todas as fases de diagnóstico (curativo e paliativo), não encontramos correlação de FPP com o prognóstico da doença por CHILDA ( $p$  valor = 0,2) (gráfico 5), MELD ( $p$  valor = 0,08) (tabela 3) e BCLC ( $p$  valor = 0,7) (gráfico 6). Porém, assim como em EMAP, também houve tendência da ocorrência de óbitos ser maior em pessoas com menores

valores de FPP, apesar de não ter havido diferença estatística significativa entre as médias dos grupos em que ocorreu e em que não ocorreu o evento “morte” (p valor = 0,5) (gráfico 8). Além disso, os valores de FPP obtidos no grupo controle se diferenciaram dos obtidos no grupo de doentes (p valor < 0,0001) (gráfico 10), podendo ser reflexo tanto da perda de funcionalidade muscular em decorrência da doença instalada, como também da diferença de idade entre os grupos. Assim, interesse sobre essa medida na prática clínica deve ser mantido.

Em nosso estudo, a FPP apresentou correlação positiva com o IMLG detectada pela BIS tanto no grupo de pacientes (p valor = 0,003) quanto no grupo controle (p valor = 0,02). No entanto, não apresentou correlação com o IATP (p valor = 0,5) (tabela 5). Ainda, a FPP se correlacionou com a EMAP no grupo de pacientes (p valor = 0,007) (gráfico 12), mas não no controle (p valor = 0,15) (gráfico 13).

Além dessas técnicas, alguns marcadores biológicos são utilizados para auxiliar na avaliação dos pacientes. Destes, o valor da albumina tem se demonstrado um dado de interesse, já que pode ser indicativo de estado nutricional, prognóstico clínico, morbidade e mortalidade (Johnson et al., 2013; Nishikawa; Osaki, 2015). A albumina é uma proteína sérica que possui meia vida de 14-20 dias. É a proteína mais abundante encontrada no plasma, com valor de referência de 3,5-5g/dL em indivíduos saudáveis (Caraceni; Tufoni; Bonavita, 2013; Moman; Varacallo, 2018). Possui produção diária nos hepatócitos de aproximadamente 10-15g, apesar de possuir baixa quantidade de reserva estocada no órgão (Caraceni; Tufoni; Bonavita, 2013; Moman; Varacallo, 2018). A quantidade de produção dessa proteína pelo fígado corresponde à 5% da quantidade diária necessária ao organismo (Tanriverdi, 2014). Ela possui função de carrear moléculas de minerais, hormônios e ácidos graxos no organismo (Bharadwaj et al., 2016), além de ser o principal modulador na distribuição de fluidos corporais, garantindo a manutenção da pressão oncótica (Caraceni; Tufoni; Bonavita, 2013; Bharadwaj et al., 2016).

Em casos de inflamação (como falência hepática e câncer, por exemplo), seus valores podem ser afetados, pois é uma proteína negativa de fase aguda (Bharadwaj et al., 2016). No entanto, é preciso se atentar ao fato de que em casos de doenças crônicas do fígado, a albumina pode se apresentar em quantidades normais no organismo, assim como pode estar em quantidades inadequadas em pessoas que possuem função hepática normal (Moman; Varacallo, 2018). Além disso, sua redução também pode estar associada com a diminuição de sua concentração no fluido

corporal, como pode ocorrer em casos de ascite (Tanriverdi, 2014). Dessa forma, apesar de a albumina vir sendo proposta como um marcador sérico do estado nutricional (Moman; Varacallo, 2018), é preciso ressaltar que o contexto clínico do paciente deve ser considerado em conjunto com seus valores séricos a fim de se promover uma melhor interpretação do caso (Moman; Varacallo, 2018; Bharadwaj et al., 2016). Apesar de haver suporte científico sobre sua administração em algumas situações clínicas, em outras ainda permanece o debate sobre a questão. No caso de pacientes cirróticos com complicações, há suporte científico para sua administração (Caraceni; Tufoni; Bonavita, 2013), especialmente em casos de paracentese (Moman; Varacallo, 2018), que é considerada o tratamento de primeira linha em casos de ascite tensa e refratária (Caraceni; Tufoni; Bonavita, 2013).

Segundo a *European Association for the Study of the Liver* (EASL), é recomendada a administração de 8g de albumina por litro de ascite removida, com maior recomendação em casos de remoção de pelo menos 5 litros. Já segundo a *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), a administração deve ser de 6-8g de albumina por litro de ascite removida em casos de paracenteses de grande volume, sendo que pode não ser necessária em casos de paracentese única de 4-5 litros (Caraceni; Tufoni; Bonavita, 2013). Em nossa amostra, 5 pacientes passaram por paracentese em um período menor de 1 mês antes da nossa avaliação, sendo que 4 deles receberam reposição de albumina (3 frascos, a 20% em 50ml), o que pode influenciar a interpretação de seus valores.

No estudo de Nojiri e Joh (2014) observou-se que pacientes com maiores níveis séricos de albumina tinham menores taxas de recidiva de CHC. Assim, quanto maior o valor de albumina, maiores eram as indicações de resultados favoráveis, pois a albumina sérica, por si só, foi capaz de suprimir a proliferação celular do CHC (Nojiri; Joh, 2014). No trabalho de Iwadou et al. (2010), valores baixos de albumina ( $\leq 3,5\text{g/dL}$ ) e presença de tumor com múltiplos nódulos foram fatores de risco independente para recidiva da doença após ressecção hepática ou RAF (Iwadou et al., 2010). No estudo de Carr e Guerra (2017) foi visto que o aumento dos parâmetros que medem a agressividade de CHC (como tamanho tumoral, trombose de veia porta, tumor multifocal e níveis de  $\alpha$ -fetoproteína) apresentaram correlação com baixos níveis de albumina, ou seja, menores valores podem ter papel na agressividade tumoral (Carr; Guerra, 2017). Em nosso trabalho, notamos que os valores de albumina reduziram conforme a progressão da doença pelos escores de CHILD, MELD e BCLC, com

diferença estatística significativa entre suas médias tanto para CHILD (p valor < 0,0000) (gráfico 14) e MELD (p valor = 0,000) (gráfico 16) quanto para BCLC (p valor = 0,008) (gráfico 15).

Com relação à musculatura, não encontramos relação de dados de IMLG e IATP com os valores de albumina (p valor = 0,06 e 0,7, respectivamente) (tabela 6).

Ao dicotomizarmos os pacientes em grupos conforme a ocorrência ou não do evento morte, obtivemos que no grupo de pacientes no qual o evento ocorreu, os valores de albumina foram menores, em média, do que no grupo em que o evento não ocorreu, com diferença estatística significativa entre suas médias (p valor = 0,007), sendo seu valor >3,5g/dL no grupo em que não houve óbitos (3,77g/dL) e <3,5g/dL no grupo onde as mortes ocorreram (3,19g/dL) (gráfico 17). Apesar disso, não se observou impacto de valores de albumina com o ponto de corte de 3,38g/dL na taxa de sobrevida estimada da amostra (p valor = 0,4), porém, isso pode ser justificado pelo fato de somente 1 paciente com albumina  $\leq$ 3,38g/dL ter ido a óbito (gráfico 19).

Conforme discutido até o momento, percebe-se que o uso de métodos mais simples podem ser úteis, porém somente de forma parcial e a depender do contexto clínico do indivíduo. Ou seja, outros métodos mais acurados são necessário para avaliar o paciente de forma mais aprofundada, especialmente em casos onde haja distúrbios hídricos, pois essas técnicas poderão promover uma melhor interpretação do estado geral do paciente, seja do ponto de vista clínico, seja do ponto de vista nutricional, podendo predizer o prognóstico do paciente.

A ascite – acúmulo anormal de líquido na cavidade peritoneal (Pedersen; Bendtsen; Moller, 2015) – é desenvolvida por 60% de pacientes com cirrose em 10 anos de diagnóstico. É causada principalmente por hipertensão portal, vasodilatação arterial esplênica e periférica, além de ativação neuro-humoral (Moore; Thiel, 2013). Pode causar desconforto abdominal, dispneia, anorexia, saciedade precoce, náuseas e vômitos, entre outros (Kumar; Panda, 2014). Dessa forma, percebe-se que é uma condição que impacta na vida do paciente, podendo influenciar sua proposta terapêutica, causar complicações e impactar sua qualidade de vida (Hsu et al., 2013), bem como seu estado nutricional. Por isso, a ascite pode ser proposta não somente como um indicador de perda de função hepática, mas também um sinal de progressão tumoral, podendo sugerir relação com prognóstico de CHC, já que a progressão tumoral pode levar à hipertensão portal e desenvolvimento de ascite mesmo na ausência de cirrose (Hsu et al., 2013).

Para o escore de CHILD, em nossa amostra, notamos que tanto a prevalência quanto o grau da intensidade da ascite acompanhou a perda de função do órgão, uma vez que sua prevalência foi menor no escore onde a doença é compensada (CHILD A) e maior no escore de pior prognóstico (CHILD C). Além disso, o grau de intensidade leve da ascite foi mais prevalente no escore onde se inicia a descompensação da doença hepática (CHILD B), com uma crescente de prevalência de ascite tensa no escore C. Houve igual prevalência da intensidade de ascite tensa nos escores B e C (50%), provavelmente em decorrência do tamanho amostral ( $n = 20$  e  $6$ , respectivamente) (gráfico 20).

As alterações hídricas também podem ser avaliadas por parâmetros de estado de hidratação fornecidos pela avaliação realizada com a BIS. Em nosso estudo, os parâmetros de AEC, HH e AEC/ACT aumentaram, em média, conforme pior prognóstico da doença no escore de CHILD. Houve diferença estatística significativa entre o valor de média obtido de HH ( $p$  valor =  $0,001$ ) e AEC/ACT ( $p$  valor =  $0,006$ ) (gráfico 22).

Com relação aos indicadores hídricos segundo o escore de BCLC, houve maior dispersão na distribuição de dados no que diz respeito à prevalência e intensidade de ascite e às variáveis de estado de hidratação, podendo observar maior diferença quando comparamos o escore de estadiamento de doença mais inicial (BCLC 0) com o mais grave (BCLC D). Assim foi possível notar maior prevalência de ascite tensa em seu escore mais grave (BCLC D) (gráfico 21), além de haver diferença estatística significativa entre as médias de HH ( $p$  valor =  $0,003$ ) e AEC/ACT ( $p$  valor =  $0,04$ ), conforme estadiamento da doença (gráfico 23). Um dos motivos que podemos considerar para esses resultados é o fato de que o escore de BCLC leva em consideração outros elementos além da função hepática, como pontos relacionados ao próprio tumor (número de nódulos, tamanho, invasão, entre outros), além de pontos relacionados à qualidade de vida do paciente (ECOG), enquanto que o escore de CHILD considera somente dados relacionados à preservação da função hepática, incluindo a própria ascite (Waller; Deshpande; Pysopoulos, 2015). Não foi encontrada correlação de MELD com as variáveis de AEC ( $p$  valor =  $0,7$ ), HH ( $p$  valor =  $0,3$ ), AEC/ACT ( $p$  valor =  $0,8$ ).

Ao comparamos os dados de estado hídrico dos pacientes, fornecidos pela BIS, com os obtidos no grupo controle, nos é reforçada a questão relativa à alteração do balanço hídrico sofrido pelos doentes. No grupo de pacientes obteve-se maior

dispersão nos valores obtidos de HH e AEC/ACT, sendo que este grupo apresentou maiores valores mínimos (-1,3L e 0,4L, respectivamente), máximos (8,5L e 0,58L, respectivamente) e de média (1,7L e 0,5L, respectivamente) quando comparado ao grupo controle (mínimo = -1,9L e 0,39L, respectivamente; máximo = 1,1 e 0,44L, respectivamente; média = 0,3L e 0,4L, respectivamente), com diferença estatística significativa entre seus valores médios ( $p$  valor  $< 0,0001$ ) (gráfico 24).

A influência de distúrbios hídricos no desfecho de doenças tem sido apontados em alguns estudos voltados à diferentes patologias (doenças do fígado, renais, cardíacas, entre outras) (Schwenk et al., 2000; Jones; Newstead, 2004; Nescolarde et al., 2004; Kahraman et al., 2010; Liu et al., 2012). Além disso, alguns trabalhos já vem propondo o índice AEC/ACT como um bom fator prognóstico nessas doenças, inclusive em pacientes críticos (Sakata et al., 2010; Liu et al., 2012; Fan; Sayed; Davenport, 2012; Lee et al., 2015). Os resultados aqui apresentados demonstram não somente que de fato pacientes com CHC cursam com alterações hídricas em seu organismo em decorrência da presença da doença, como também demonstra a possibilidade de os distúrbios hídricos acompanharem o prognóstico da doença, pelos escores de CHILD e BCLC. Isso também pode demonstrar que a BIS teve capacidade de detectar a existência dessas alterações hídricas, o que promove uma melhor leitura e interpretação da composição corporal do doente, auxiliando no diagnóstico de estado nutricional mais adequado, o que irá influenciar na proposta dietoterápica do indivíduo. Isso deve ser ressaltado, já que a BIA de frequência única possui menor acurácia nessas condições clínicas devido aos erros de estimativa a ela associados (Bellafronte; Chiarello, 2017).

Essas hipóteses levantadas também são importantes já que pacientes com doenças crônicas do fígado possuem alta incidência de desnutrição (Peres et al., 2012). Com a retenção hídrica, a perda de peso será mascarada (Kumar; Panda, 2014). Em nossos dados, o fato do IMC ser mascarado pode ser notado pelo fato de haver aumento das médias de IMC em contrapartida à redução das médias de IMLG nos grupos conforme pior o prognóstico de CHILD (gráfico 25). Porém, não houve diferença estatística significativa conforme a progressão da doença (IMC  $p$  valor = 0,2; IMLG  $p$  valor = 0,3; IMG  $p$  valor = 0,07). Desse modo, as classificações do estado nutricional dos pacientes segundo o IMC nos induz a acreditar que somente 7,8% da amostra apresentava subnutrição, 35,3% eutrofia e 56,9% excesso de peso (tabela 9). No entanto, quando analisamos os resultados obtidos pela avaliação de



composição corporal realizada com a BIS, pelo IMLG e IMG, percebemos que houve uma grande diferença na interpretação do estado nutricional dos pacientes: 84,3% deles apresentavam valores de IMLG abaixo do considerado adequado e 84,3% valores de IMG apresentavam valores acima da referência (tabela 10).

As mesmas variáveis analisadas (IMC, IMLG, IMG) não apresentaram correlação com MELD (p valor = 0,3; 0,5; 0,3 e 0,08, respectivamente) (tabela 8).

Também não houve diferença estatística significativa entre as médias de IMC (p valor = 0,99), IMLG (p valor = 0,7) e IMG (p valor = 0,98) no escore de BCLC. Porém, mesmo com a maior variabilidade na distribuição dos dados, notamos aumento de média para as variáveis de IMC e IMG, com redução de média do IMLG ao compararmos os resultados dos dois extremos do escore (BCLC 0 e D). Isso pode ter ocorrido devido ao fato de todos os CHILD C fazerem parte da classificação de BCLC D (gráfico 26). A redução de médias dos dados em questão podem refletir a sensibilidade da BIS para detectar o excesso do fluído corporal, o que irá minimizar sua influência na estimativa da MLG, permitindo, portanto, um diagnóstico nutricional mais adequado quando comparado à técnicas mais simples.

Levando em conta os dados referentes à RNM, o IATP reduziu conforme maior a escala de CHILD (p valor = 0,0007), mas não de BCLC (p valor = 0,7) (gráficos 27 e 28, respectivamente) e MELD (p valor = 0,6) (tabela 12). Os valores médios de %GC estimada pela RNM não se associaram com a perda de função hepática, de acordo com CHILD (p valor = 0,9) (gráfico 29), BCLC (p valor = 0,4) (gráfico 30) e MELD (p valor = 0,9) (tabela 12). Obtivemos que 35,4% dos pacientes apresentam IATP inferior ao ponto de corte proposto e 33,3% apresentava %GC acima do valor de referência adotado (tabela 11).

A comparação da distribuição dos valores de IMC, IMLG e IMG do grupo de pacientes com o grupo controle também reforçam a influência das alterações hídricas na interpretação do estado nutricional, mascarando a perda de peso (gráfico 31). Apesar de não ter havido diferença estatística significativa entre as médias de IMC (p valor = 0,45) por conta de seus valores médios terem sido próximos (grupo paciente = 28,2Kg/m<sup>2</sup>; grupo controle = 26,6kg/m<sup>2</sup>), houve diferença estatística significativa entre os valores de média de IMLG (p valor < 0,0001) e IMG (p valor < 0,0001) entre os grupos analisados, tendo os pacientes apresentado menores quantidades de músculo e maiores de gordura, de acordo com os índices. Ou seja, apesar de a composição corporal diferir entre os grupos, os valores de IMC se

mantiveram próximos. Outras questões que podem ser apontadas para justificar essas diferenças na composição corporal entre os grupos são: faixa etária, sedentarismo, presença e estadiamento de doença.

Além disso, houve maior dispersão de dados de IMC, IMLG e IMG entre os pacientes quando comparados ao grupo controle, o que pode ser justificado pela influência que as alterações hídricas podem causar não somente no IMC, mas também na estimativa de MLG e MG neste grupo em questão, já que a BIS consegue minimizar o erro de estimativa quando comparado à BIA de frequência única, porém, ainda assim possui suas limitações para tal (Bellafronte; Chiarello, 2017). Para a medida de FPP, que não sofre influência do estado hídrico, não houve a mesma dispersão em seus dados de acordo com o grupo (pacientes e controle), sendo a funcionalidade muscular dos pacientes menor do que o controle, tendo havido diferença estatística significativa entre eles ( $p$  valor  $< 0,0001$ ) (gráfico 31).

A análise de composição corporal do grupo controle demonstra que mesmo em situações onde não existe doença instalada ou distúrbios hídricos associados, outros fatores poderão influenciar o diagnóstico nutricional realizado por técnicas simples, como pelo IMC. Apesar de maioria dos voluntários saudáveis apresentar boa proporção das quantidades de músculo e gordura, a classificação do estado nutricional pelo IMC, nos levou a acreditar que somente 14,3% deles era eutróficos e 85,7% estarem com excesso de peso (tabela 13). No entanto, a classificação realizada com base na associação de dados de composição corporal e de funcionalidade muscular nos mostrou que 81% e 57,1% tinham quantidades adequadas de IMLG e IMG, respectivamente, de acordo com o ponto de corte (tabela 14). Ou seja, é reforçada a importância de uma avaliação mais completa do indivíduo, de acordo com as características de sua condição clínica, a fim de minimizar o erro do diagnóstico nutricional e as consequências associadas.

Um outro dado de interesse gerado pela avaliação com a BIS é o valor de AF. Ele representa o deslocamento de fase que ocorre nas membranas celulares após terem sido carregadas eletricamente pela corrente elétrica injetada ao corpo (Silva et al., 2018). Biologicamente, representa a integridade da membrana celular, sendo relacionado ao estado nutricional e se demonstrado como fator de risco independente para mortalidade (Bellafronte; Chiarello, 2017), já que o estado nutricional e o prognóstico clínico se associam com integridade de membrana celular e balanço hídrico (Llames et al., 2013).

Assim, estudos tem demonstrado a aplicabilidade do AF em avaliar prognóstico e/ou estado nutricional em diferentes situações e patologias, como em casos de cirurgia, HIV, cirrose hepática, alguns tipos de câncer, incluindo o CHC, entre outros (Peres et al., 2012; Llames et al., 2013; Tanaka et al., 2018; Garlini et al., 2019). Além disso, alguns trabalhos também tem demonstrado haver relação do valor de AF com outras medidas obtidas por meio da análise de composição corporal, como com a MCC (Grupta et al., 2004; Norman et al., 2010; Llames et al., 2013), massa livre de gordura (Lukaski; Kyle; Kondrup, 2017), estado de hidratação (Lee et al., 2014; Lukaski; Kyle; Kondrup, 2017), além de também possuir relação com a funcionalidade da massa muscular (Beberashvili et al., 2014; Lee et al., 2014; Lukaski; Kyle; Kondrup, 2017). Portanto, além de ser uma medida promissora em predizer prognóstico, mortalidade, sobrevida e estado nutricional, a redução de seus valores também pode estar relacionada com perda de quantidade e funcionalidade da musculatura (Wilhelm-Leen et al., 2014; Kilic et al., 2017), além de poder estar associado com as alterações dos fluidos corporais e com menores valores de albumina (Lukaski; Kyle; Kondrup, 2017).

No presente trabalho, o AF se correlacionou de forma positiva com MLG (p valor = 0,000), IMLG (p valor = 0,000), IATP (p valor = 0,009), MCC (p valor = 0,000), EMAP (p valor = 0,000) e albumina (p valor = 0,000), além de ter apresentado correlação negativa com MG (p valor = 0,004), IMG (p valor = 0,006) e com variáveis relacionadas ao estado de hidratação como HH (p valor = 0,000), AEC (p valor = 0,01), AIC (p valor = 0,01) e AEC/ACT (p valor = 0,000). Não foi observada correlação com %GC (p valor = 0,5) (tabela 16). No grupo controle também encontramos correlação positiva de AF com IMLG e MCC e correlação negativa com HH, indo de encontro com o que também foi possível observar no grupo de pacientes (tabela 17). Também encontramos redução nos valores de média de AF conforme pior o prognóstico de CHILD (gráfico 32) e BCLC (gráfico 33), tendo havido diferença estatística significativa entre os valores (p valor = 0,001 e 0,006, respectivamente). O mesmo não foi observado para os escores de MELD (p valor = 0,2) (gráfico 34).

Houve uma diferença nítida entre os valores de AF de grupo de pacientes quando comparados ao grupo controle, com diferença estatística significativa entre suas médias (p valor < 0,0001) (gráfico 36), podendo reforçar a questão relacionada ao fato de o AF ser indicativo de integridade de membrana celular, podendo ter seus valores reduzidos em casos de doença instalada.

Apesar de se demonstrar uma medida promissora, a dificuldade em se utilizar o AF em diferentes condições clínicas se dá ao fato de não haver um ponto de corte referência nas diferentes doenças (Llames et al., 2013). Alguns autores propõem valores de referência de AF para avaliar os resultados obtidos pelo indivíduo, comparando com os dados da população média (Llames et al., 2013). O AF também pode ser avaliado conforme os percentis, segregados por sexo, IMC e faixa etária, sendo que valores abaixo do percentil 5 são aqueles relacionados a um pior prognóstico (Silva et al., 2018). No entanto, outros autores tem tentando propor pontos de corte específicos para as diferentes patologias (Llames et al., 2013). Em um estudo com pacientes com CHC, o AF obtido pela BIA foi um fator prognóstico independente para a doença, sendo proposto um valor de referência de  $4,8^\circ$  como fator preditor de sobrevida (Schütte et al., 2015). Em um outro estudo onde foram avaliados pacientes com hepatite crônica, cirrose e CHC foi proposto que o  $AF \leq 5,18^\circ$  se associou com redução na sobrevida da amostra (Peres et al., 2012). No estudo de Ruiz-Margáin et al. (2015), o qual envolveu pacientes com cirrose clinicamente estável, o valor de  $AF \leq 4,9^\circ$  foi um fator independente associada à mortalidade. Em nosso estudo, quando dicotimizamos os pacientes em grupos conforme a ocorrência ou não do evento morte, obtivemos que apesar de não ter havido diferença estatística significativa entre os valores de média de AF entre os grupos ( $p$  valor = 0,09), o grupo onde ocorreram as mortes apresentava menores valores médios ( $4,82^\circ$ ) quando comparado ao grupo em que não houve mortes ( $5,08^\circ$ ) (gráfico 35). No entanto, observamos que um  $AF \leq 5,04^\circ$  teve impacto na taxa de sobrevida estimada dos pacientes ( $p$  valor = 0,01) (gráfico 38), sendo que para pessoas com  $AF \geq 5,04^\circ$ , a taxa de sobrevida estimada permaneceu 100% durante 10 meses, caindo para 86% a partir de 11 meses. Já para indivíduos com  $AF \leq 5,04^\circ$ , a taxa de sobrevida estimada permaneceu em 100% até o 3 mês, sendo que reduziu a partir do 4 mês (86%), atingindo uma taxa de sobrevida estimada de apenas 24% no período de 12 meses. Os dados aqui expostos reforçam o que vem sendo proposto pela literatura, demonstrando que o AF é uma medida de interesse clínico para avaliação de pacientes em diferentes condições e patologias, incluindo as que cursam com intenso catabolismo e alterações hídricas, como no caso de CHC. É uma variável que parece estar relacionada com estado nutricional e prognóstico clínico do paciente, com ponto de corte de  $5,04^\circ$  proposto como preditor de sobrevida para CHC no estudo em questão.

O uso de métodos mais acurados traz benefícios aos pacientes e aos profissionais, pois conseguem melhor entender a relação da composição corporal com o estado de doença e saúde.

Conforme ocorre a alteração de peso do paciente, pode haver perda de massa muscular concomitante ao ganho de massa gorda, não havendo, necessariamente, recuperação de músculo e gordura de forma homogênea (Baracos; Arribas, 2018). Dessa forma, com as ferramentas adequadas, que permitem inferir dados sobre a quantidade e a funcionalidade muscular, nos é dada a possibilidade de identificar sarcopenia no indivíduo. Ainda, com dados disponíveis sobre a quantidade de gordura, podemos verificar a presença de obesidade sarcopênica. Mesmo que ainda não existam diretrizes para seu manejo (Baracos; Arribas, 2018), ambas as situações precisam ser identificadas, pois trazem implicações ao indivíduo.

A sarcopenia parece estar associada à internação prolongada e readmissão hospitalar (Boutin et al., 2015), perda de funcionalidade física e mortalidade, mesmo em indivíduos sem doenças malignas (Prado et al., 2008). A obesidade sarcopênica, por outro lado, parece representar um cenário ainda pior, pois é o resultado da combinação dos problemas relacionados aos riscos da obesidade e da depleção de massa muscular (Prado et al., 2008).

No entanto, existe dificuldade de se avaliar sarcopenia e obesidade sarcopênica, pois não há consenso ou padronização com relação à sua definição ou sobre quais métodos ou pontos de corte devem ser usados para tal (Cruz-Jentoft et al., 2010; Baracos; Arribas, 2018). Assim, a falta de consenso contribui para que diferentes autores adotem diferentes métodos de avaliação e também para os que estudos utilizem pontos de corte diferentes entre si (Carneiro; Mazurak; Prado, 2016; Cruz-Jentoft et al., 2018).

Na literatura é possível encontrar autores que avaliam a perda de músculo pelo IMLG (Gonzalez et al., 2014), enquanto outros utilizam o índice do músculo esquelético (Prado et al., 2008; Martin et al., 2013), o índice da massa muscular esquelética apendicular (Baumgartner et al., 1998), a área total do psoas (Peng et al., 2011), a circunferência muscular do braço (Queiroz et al., 2018), entre outros. Para a medida de obesidade, são adotadas classificação do IMC (Prado et al., 2008), obesidade visceral (Matsuzawa et al., 1995), área de gordura visceral (Doyle et al., 2012), IMG (Gonzalez et al., 2014), porcentagem de massa gorda (Lodewick et al., 2014), entre outros.

No presente estudo, seguiu-se o recomendado pelo EWGSOP, que define sarcopenia como a perda de massa muscular associada à perda de funcionalidade, por força ou performance (Cruz-Jentoft et al., 2010). Quando esse quadro estiver associado à manutenção ou aumento de massa gorda, tem-se a obesidade sarcopênica (Cruz-Jentoft et al., 2010). Dessa forma, os métodos escolhidos para avaliar massa muscular e gordura foram a BIS (IMLG e IMG) e a RNM (IATP e %GC). A funcionalidade muscular foi avaliada pela dinamometria.

Assim, em contrapartida com o que pôde ser apontado pelo IMC, conforme previamente discutido e exposto na tabela 9 (7,8% subnutridos, 35,3% eutróficos e 56,9% excesso de peso), a BIS apontou que 6,2% dos pacientes eram eutróficos, 6,2% obesos, 62,5% possuíam depleção de massa muscular / funcionalidade, 4,2% sarcopenia e 20,9% obesidade sarcopênica. Já a RNM apontou que 37,5% eram eutróficos, 8,4% obesos, 43,7% apresentavam depleção de massa muscular / funcionalidade, 4,2% possuíam sarcopenia e e 6,2% obesidade sarcopênica. No grupo controle, pela BIS, 57,2% eram eutróficos, 19% tinha depleção muscular / funcionalidade e 23,8% obesidade (tabela 18).

Na literatura, dados sobre prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopênica são variáveis (Carneiro; Mazurak; Prado, 2016; Baracos; Arribas, 2018). Isso pode ser consequência dos diferentes métodos e pontos de corte adotados, além das próprias limitações relacionadas aos estudos (Carneiro; Mazurak; Prado, 2016).

Com base em nossos dados, foi possível notar que também existe uma divergência em relação ao diagnóstico nutricional obtido conforme o método e pontos de corte escolhidos (BIS ou RNM) (tabela 18). Apesar de termos encontrado correlação positiva de IMLG com IATP ( $p$  valor = 0,001), não obtivemos correlação de IMG com %GC ( $p$  valor = 0,9) (tabela 19). Da mesma forma, não encontramos concordância com relação à classificação do diagnóstico nutricional baseado na BIS (associado aos dados de dinamometria) quando comparado ao da RNM (associado aos dados de dinamometria) ( $p$  valor = 0,4) (tabela 20). Esses resultados podem refletir não somente as limitações inerentes dos métodos escolhidos, mas também da diferença dos métodos entre si. Também podem estar associados à falta de padronização dos pontos de cortes de quantificação de massa muscular ou massa gorda específicos para as diferentes condições clínicas. Além disso, é importante destacar que esses resultados podem se relacionar ao fato de termos utilizado o peso de forma isolada para representar a quantificação da massa muscular corporal total.

Alguns autores alertam para a questão de o psoas não parecer ser uma boa opção para analisar sarcopenia ou obesidade sarcopênica, pois não é representativo da massa muscular corporal total devido ao seu tamanho e por ser anexado à coluna lombar, que é uma região propensa à anormalidades esqueléticas que podem atrofiar o músculo (Carneiro; Mazurak; Prado, 2016). De acordo com Baracos (2017), a maioria dos trabalhos sobre sarcopenia não sugere o uso de um só músculo como sentinela e também relata não existir ainda uma discussão na literatura sobre o uso desse músculo de forma isolada sobre os demais grupos musculares e nem validação do método. (Baracos, 2017).

Ainda assim, alguns autores tem demonstrado utilidade no psoas para prever morbidade em algumas condições clínicas (CruzJentoft et al., 2010) e continuam o utilizando de forma isolada em pesquisas. No trabalho de Yuri et al (2017) o índice do psoas foi capaz de prever a sobrevida de pacientes com CHC, antes de serem submetidos à RAF (Yuri et al., 2017). NO trabalho de Ishii et al (2017), o índice do psoas determinou a perda de massa muscular esquelética e demonstrou ter sido um bom preditor de prognóstico em pacientes com câncer pancreático em estágio avançado recebendo quimioterapia (Ishii et al., 2017). No estudo de Kasahara et al (2017) a sarcopenia, definida pela medida do psoas, demonstrou ser fator preditivo na sobrevida de pacientes com carcinoma urotelial em quimioterapia (Kasahara et al., 2017). Um outro estudo escolheu o psoas como marcador de perda muscular para avaliar sua capacidade em melhorar o prognóstico de mortalidade de pacientes cirróticos, em lista de espera para transplante hepático. Neste caso, o psoas foi escolhido por ser um músculo profundo que pode não ser afetado pela distensão abdominal causada pela ascite e por ser de fácil identificação no exame de imagem (Durand et al., 2014). Nesse mesmo trabalho, a medida da espessura transversal do psoas ajustada pela altura se mostrou promissora na predição de mortalidade, independente do score de MELD, podendo melhor avaliar o prognóstico de pacientes com ascite refratária (Durand et al., 2014). Assim, apesar de existirem alguns trabalhos demonstrando resultados positivos, deve-se ressaltar que ainda carecem mais estudos sobre seu uso isolado na predição da massa muscular corporal total.

Por fim, as limitações de nosso estudo dizem respeito ao tamanho amostral, à falta de pareamento entre a idade do grupo controle com o grupo de pacientes, à falta de controle sobre os diferentes níveis de sedentarismo dos voluntários, a dependência de atualização de prontuário eletrônico do paciente para

obter informações sobre óbito dos pacientes, o uso isolado do psoas para representar massa muscular corporal total, além da impossibilidade de se obter dados de albumina e exame de RNM para o grupo controle.



## 7. CONCLUSÃO

Estudos sobre CHC são de interesse público, pois além da doença possuir alta incidência, também está associada ao aumento de índices de morbidade e mortalidade, contribuindo para maiores gastos no setor da saúde.

A complexidade da doença, que engloba questões relacionadas ao estadiamento tumoral e à função hepática, faz com que a avaliação do prognóstico clínico e do diagnóstico nutricional sejam um desafio.

Conforme pior o prognóstico da doença, pelos escores de CHILD, MELD e BCLC, menor foi a sobrevida estimada dos pacientes, apesar de somente BCLC ter apresentado diferença estatística significativa entre suas curvas.

Os escores de CHILD e BCLC demonstram ter maior relação com variáveis relacionadas ao estado de hidratação, integridade de membrana celular e albumina do que MELD. CHILD apresentou menor dispersão de dados do que BCLC, o que pode estar relacionado com os itens levados em consideração para seu cálculo. Além disso, o fato de o escore de BCLC D parecer ser mais sensível para as mesmas variáveis pode ter relação com o fato desse grupo abranger todos os escores de CHILD C, além de englobar os indivíduos com pior prognóstico e, eventualmente, maior invasão de células tumorais.

As alterações hídricas estavam presentes em boa parcela da nossa amostra e acompanharam a deterioração da função hepática, conforme o escore de CHILD e BCLC, mas não conforme o escore de MELD. Esses resultados também podem refletir a capacidade da BIS em detectar as alterações do estado de hidratação dos pacientes. Porém, é importante ressaltar que ainda assim existem questões intrínsecas da própria metodologia que limitam sua estimativa da composição corporal.

O IMC não foi capaz de representar o estado nutricional de pacientes e nem do grupo controle, demonstrando que não é afetado somente por fatores de hidratação, mas também pela proporção de músculo e gordura presentes no corpo, mesmo no caso de indivíduos saudáveis. Apesar de EMAP, FPP e albumina serem métodos simples que, individualmente possam não ser representativos de preservação da massa muscular ou do estado nutricional, se analisados em conjunto e levando em consideração o contexto clínico do paciente, podem ser uma opção viável para nortear os profissionais durante a rotina de atendimentos, principalmente em serviços onde não exista a disponibilidade de tempo, recursos financeiros e de

pessoal especializado para atender à demanda com a adoção de métodos mais avançados. Dentre essas variáveis, somente albumina foi capaz de prever prognóstico clínico pelos escores de CHILD, MELD e BCLC.

O ponto de corte proposto para albumina, conforme sua especificidade e sensibilidade, não teve impacto na taxa de sobrevida estimada da amostra. Porém, reforçamos o fato de ter havido discrepância do tamanho amostral para a análise.

Conforme pior o prognóstico, menor foi o valor de AF pelo escore de CHILD e BCLC, mas não de MELD. Além disso, o AF demonstrou correlação positiva com medidas que refletem massa muscular tanto por BIS quanto por RNM, além de correlação negativa com medidas que representam massa gorda e estado de hidratação pela BIS. Apesar de também ter tido correlação do AF com EMAP e FPP no grupo dos pacientes, as mesmas correlações não foram observadas no grupo controle. O ponto de corte proposto para AF, levando-se em consideração especificidade e sensibilidade, demonstrou possuir impacto na taxa de sobrevida estimada da amostra. Assim, o AF, no presente estudo, reforçou seu potencial em ser uma medida promissora na predição de prognóstico, mortalidade, sobrevida e estado nutricional.

Os dados que estimam massa muscular pela BIS e pela RNM tiveram correlação positiva entre si, porém os mesmos resultados não foram observados com relação aos dados relacionados à gordura. Apesar de os índices de massa livre de gordura e do psoas reduzirem conforme pior o prognóstico de CHILD, somente a massa muscular predita pelo psoas apresentou diferença estatística significativa entre suas médias. Porém, apesar de ter havido alguns resultados promissores quanto ao uso do psoas sobre predição de massa muscular e prognóstico clínico, por CHILD, devemos ressaltar as limitações já conhecidas associadas ao método.

Os métodos de avaliação de composição corporal (BIS e RNM), não apresentaram concordância entre si quando utilizados a fim de realizar o diagnóstico nutricional dos pacientes.

A inexistência de consenso sobre definição, métodos adequados de avaliação e pontos de corte específicos para sarcopenia e obesidade sarcopênica dificultam as pesquisas. Além disso, esses pontos contribuem para que exista divergência nos dados de prevalência de sarcopenia e obesidade sarcopênica na população.

## REFERÊNCIAS

- ALSWAT, K. A., SANAI, F. M., ALTUWAIJRI, M., ALBENMOUSA, A., ALMADI, M., AL-HAMOUDI, W. K., & ABDO, A. A. **Clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma in a middle eastern population.** Hepatitis Monthly, 13(5), 2013.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes Brasileiras De Obesidade.** 3ª Edição, São Paulo, 2009.
- AUGUSTI, L., FRANZONI, L. C., SANTOS, L. A. A., LIMA, T. B., IETSUGU, M. V., KOGA, K. H., ... ROMEIRO, F. G. **Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients.** Metabolic Brain Disease, 2016, 31(4), 909–915.
- BARACOS, V.E. **Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise.** Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2017.
- BARACOS, V. E., & ARRIBAS, L. (2018). **Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy.** Annals of Oncology, 29, ii1–ii9.
- BEBERASHVILI, I., AZAR, A., SINUANI, I., SHAPIRO, G., FELDMAN, L., STAV, K., AVERBUKH, Z. **Bioimpedance phase angle predicts muscle function, quality of life and clinical outcome in maintenance hemodialysis patients.** European Journal of Clinical Nutrition, 2014, 68(6), 683–689.
- BELLAFRONTI, N. T.; CHAIRELLO, P.G. **Avaliação de composição corporal em portadores de doença renal crônica: aplicação de bioimpedância elétrica de frequência simples e multifrequencial por espectroscopia.** Fundamentos da nutrição. Editora Atena, 2017.
- BHARADWAJ, S., GINOYA, S., TANDON, P., GOHEL, T. D., GUIRGUIS, J., VALLABH, H., HANOUNEH, I. (2016). **Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment.** Gastroenterology Report, 4(4), 272–280.
- BIELEMANN, R.M.; HORTA, B.L.; ORLANDI, S.P.; BARBOSA-SILVA, T.G.; GONZALEZ, M.C.; ASSUNÇÃO, M.C.; GIGANTE, D.P. **Is adductor pollicis muscle thickness a good predictor of lean mass in adults?** Clinical Nutrition; 2016 OCT; 35(5): 1073–1077
- BOHANNON, R.W. **Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry.** Current Opinion Clinical Nutrition & Metabolic Care 2015, 18:465–470
- BOUTIN, R. D., YAO, L., CANTER, R. J., & LENCHIK, L. (2015). **Sarcopenia: current concepts and imaging implications.** American journal of roentgenology, 205(3), w255–w266.
- BRAGAGNOLO, R.; CAPOROSSI, F.S.; DOCK-NASCIMENTO, D.B.; AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. **Espessura do músculo adutor do polegar: um método rápido e confiável na avaliação nutricional de pacientes cirúrgicos.** Rev. Col. Bras. Cir; 2009; 36(5): 371-376
- CARACENI, P., TUFONI, M., & BONAVIDA, M. E. (2013). **Clinical use of albumin.** Blood Transfusion.
- CARNEIRO, I.P; MAZURAK, V.C; PRADO, C.M **Clinical implications of sarcopenic obesity in cancer.** Curr Oncol Rep (2016) 18:62
- CARR, B. I., & GUERRA, V. (2017). **Serum albumin levels in relation to tumor parameters in hepatocellular carcinoma patients.** International Journal of Biological Markers, 32(4), e391–e396.
- CIOCÎRLAN, M., CAZAN, A. R., BARBU, M., MĂNUC, M., DICULESCU, M., & CIOCÎRLAN, M. (2017). **Subjective global assessment and handgrip strength as predictive factors in patients with liver cirrhosis.** Gastroenterology research and practice, 2017
- COBÊRO, F.E.; GOMES, M.C.B.; SILVA, A.P.; BERNARDI, J.L.D.; MCLELLAN, K.C.P. **Adductor pollicis muscle measurement is associated with anthropometric indicator of muscle mass and**

**fat mass of hospitalized patients.** *Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = j. Brazilian soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 37, n. 2, p. 174-182, ago. 2012*

CRUZ-JENTOFT, A. J., BAEYENS, J. P., BAUER, J. M., BOIRIE, Y., CEDERHOLM, T., LANDI, F., ZAMBONI, M. **Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis.** *Age and ageing, 2010, 39(4), 412–423.*

CRUZ-JENTOFT, A. J., BAHAT, G., BAUER, J., BOIRIE, Y., BRUYÈRE, O., CEDERHOLM, T., SCHOLS, J. (2019, JANUARY 1). **Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis.** *Age and Ageing. Oxford university press.*

DIMITROULIS, D., DAMASKOS, C., VALSAMI, S., DAVAKIS, S., GARMPIIS, N., SPARTALIS, E., ... KOURAKLIS, G. (2017, AUGUST 7). **From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: an epidemic problem for both developed and developing world.** *World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited.*

DOYLE, S.L.; BENNETT, A.M; DONOHOE, C.L; MONGAN, A.M; HOWARD, J.M; LITHANDER, F.E, et al. **Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research.** *Nutr Res (New York, NY). 2012;33(3):171–9.*

DURAND, F., BUYSE, S., FRANCOZ, C., LAOUÉAN, C., BRUNO, O., BELGHITI, J., VALLA, D. **Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography.** *Journal of Hepatology, 2014, 60(6), 1151–1157.*

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EASL; EORTC). **Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.** *Journal Of Hepatology, 2012 VOL. 56 J 908–943*

FOWLER, C. **Management of patients with complications of cirrhosis.** *Nurse Pract; 2013; apr 10;38(4):14-21.*

FREITAS, B.J.S.A.; MESQUITA, L.C.; TEIVE, N.J.V.; SOUZA, S.R. **Antropometria clássica e músculo adutor do polegar na determinação do prognóstico nutricional em pacientes oncológicos.** *Revista Brasileira de Cancerologia 2010; 56(4): 415-422*

GARLINI, L. M., ALVES, F. D., CERETTA, L. B., PERRY, I. S., SOUZA, G. C., & CLAUSELL. **Phase angle and mortality: a systematic review.** *European Journal of Clinical Nutrition. Nature Publishing Group, 2019.*

GE, S.; HUANG, D. **Systemic therapies for hepatocellular carcinoma.** *Drug Discoveries & Therapeutics; 2015; VOL. 9 (2015) NO. 5 P. 352-362.*

GLOBOCAN, **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.** WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012. DISPONÍVEL EM: <[HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR/PAGES/FACT\\_SHEETS\\_CANCER.ASPX](http://GLOBOCAN.IARC.FR/PAGES/FACT_SHEETS_CANCER.ASPX)>. ACESSO EM 20 NOV 2016.

GOMES, M.A.; PRIOLLI, D.G.; TRALHÃO, J.G.; BOTELHO, M.F. **Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias;** *Revista Da Associação Médica Brasileira; 2013; Vol.59 No.5 São Paulo Sept./OCT. 2013.*

GONZALEZ, M. C., PASTORE, C. A., ORLANDI, S. P., & HEYMSFIELD, S. B. (2014). **Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition.** *The American Journal of Clinical Nutrition, 99(5), 999–1005.*doi:10.3945/ajcn.113.071399

GUERRA, R.S.; FONSECA, I.; PICHEL, F.; RESTIVO, M.T.; AMARAL, T.F. **Handgrip strength and associated factors in hospitalized patients.** *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition; 2015; 39:322-330*

- HE, X., LI, Z., TANG, X., ZHANG, L., WANG, L., HE, Y., ... YUAN, D. **Age- and sex-related differences in body composition in healthy subjects aged 18 to 82 years.** *Medicine (United States)*, 2018, 97(25).
- HSU, C. Y., LEE, Y. H., HUANG, Y. H., HSIA, C. Y., SU, C. W., LIN, H. C., ... LEE, S. D. (2013). **Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: Prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy.** *Hepatology International*, 7(1), 188–198.
- ISHII, N., IWATA, Y., NISHIKAWA, H., ENOMOTO, H., AIZAWA, N., ISHII, A., ... NISHIGUCHI, S. **Effect of pretreatment psoas muscle mass on survival for patients with unresectable pancreatic cancer undergoing systemic chemotherapy.** *Oncology Letters*, 2017, 14(5), 6059–6065.
- IWADOU, S., NOUSO, K., KUWAKI, K., KOBAYASHI, Y., NAKAMURA, S., TANAKA, H., ... YAMAMOTO, K. (2010). **Time-dependent analysis of predisposing factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma.** *Liver International*, 30(7), 1027–1032.
- JAMES, J.; LIOU, I.W. **Comprehensive care of patients with chronic liver disease.** *Medical Clinics of North America*; 2015; volume 99, issue 5, pages 913-933.
- JOHNSON, T.M.; OVERGARD, E.B.; COHEN, A.E.; DIBASE, J.K. **Nutrition assessment and management in advanced liver disease,** 2013; 28(1):15-29.
- JONES, C. H., & NEWSTEAD, C. G. (2004). **The ratio of extracellular fluid to total body water and technique survival in peritoneal dialysis patients.** *Peritoneal Dialysis International*, 24(4), 353–358.
- KAHRAMAN, A., HILSENBECK, J., NYGA, M., ERTLE, J., WREE, A., PLAUTH, M., ... CANBAY, A. E. (2010). **Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C.** *Virology Journal*, 7.
- KASAHARA, R., KAWAHARA, T., OHTAKE, S., SAITOH, Y., TSUTSUMI, S., TERANISHI, J., UEMURA, H. **A low psoas muscle index before treatment can predict a poorer prognosis in advanced bladder cancer patients who receive gemcitabine and nedaplatin therapy.** *Biomed research international*, 2017, 1–4.
- KILIC MK, KIZILARSLANOGLU MC, ARIK G, ET AL. **Association of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle and sarcopenia in older adults.** *Nutr Clin Pract* 2017; 32:103–109.
- KUMAR, M., & PANDA, D. (2014, August 1). **Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma.** *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Elsevier B.V.
- KYLE, U. G., PIRLICH, M., LOCHS, H., SCHUETZ, T., & PICHARD, C. **Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study.** *Clinical nutrition*, 2005, 24(1), 133–142.
- KYLE, U.G.; BOSAEUS, I.; LORENZO, A.D.; DEURENBERG, P.; ELIA, M.; GÓMEZ, J.M.; HEITMANN, B.L.; KENT-SMITH, L.; MELCHIOR, J.C.; PIRLICH, M.; SCHARFETTER, H.; SCHOLS, A.M.W.J.; PICHARD, C. COMPOSITION OF THE ESPEN WORKING GROUP. **Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods.** *Clinical Nutrition* 2004 oct;23(5):1226-43.
- LAURETANI, F.; RUSSO, C.R.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CAVAZZINI, C.; DI IORIO, A.; CORSI, A.M.; RANTANEN, T.; GURALNIK, J.M.; FERRUCCI, L. **Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia.** *J Appl Physiol*; 1985; 2003 nov; 95(5):1851-60
- LEE, S. Y., LEE, Y. J., YANG, J. H., KIM, C. M., & CHOI, W. S. **The association between phase angle of bioelectrical impedance analysis and survival time in advanced cancer patients: Preliminary study.** *Korean Journal of Family Medicine*, 2014, 35(5), 251–256.
- LEE, Y., KWON, O., SHIN, C. S., & LEE, S. M. (2015). **Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients.** *Clin Nutr Res*, 4(1), 32–40.

- LEHNERT, M.E.; CLARKE, D.D.; GIBBONS, J.G.; WARD, L.C.; GOLDING, S.M.; SHEPHERD, R.W.; CORNISH, B.H.; CRAWFORD, D.H.G. **Estimation of body water compartments in cirrhosis by multiple-frequency bioelectrical-impedance analysis.** *Nutrition*, 2001. 17:31-34
- LIU, M. H., WANG, C. H., HUANG, Y. Y., TUNG, T. H., LEE, C. M., YANG, N. I., ... CHERNG, W. J. (2012). **Edema index established by a segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis provides prognostic value in acute heart failure.** *Journal of Cardiovascular Medicine*, 13(5), 299–306.
- LLAMES, L., BALDOMERO, V., IGLESIAS, M. L., & RODOTA, L. P. (2013). **Values of the phase angle by bioelectrical impedance;** nutritional status and prognostic value. *Nutrición Hospitalaria*, 28(2), 286–95.
- LODEWICK, T. M., VAN NIJNATTEN, T. J. A., VAN DAM, R. M., VAN MIERLO, K., DELLO, S. A. W. G., NEUMANN, U. P., ... DEJONG, C. H. C. (2015). **Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases?** *Hpb*, 17(5), 438–446. doi:10.1111/hpb.12373
- LUKASKI, H. C., KYLE, U. G., & KONDRUP, J. **Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis:** Phase angle and impedance ratio. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.*, 2017. Lippincott Williams and Wilkins.
- MACHIN, D.; CAMPBELL, MJ.; TAN, SB.; TAN, SH. **Sample size tables for clinical studies.** 2009, 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell.
- MARTIN, L., BIRDSSELL, L., MACDONALD, N., REIMAN, T., CLANDININ, M. T., MCCARGAR, L. J., ... BARACOS, V. E. (2013). **Cancer cachexia in the age of obesity:** skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of clinical oncology*, 31(12), 1539–1547. doi:10.1200/jco.2012.45.2722
- MATSUZAWA, Y., NAKAMURA, T., SHIMOMURA, I., & KOTANI, K. (1995). **Visceral fat accumulation and cardiovascular disease.** *Obesity Research*, 3(5 s), 645s-647s.
- MEI, K. L., BATSIS, J. A., MILLS, J. B., & HOLUBAR, S. D. (2016). **Sarcopenia and sarcopenic obesity:** do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery? *Perioperative Medicine*, 5(1).
- MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE**, 2013.
- MOLFINO, A., JOHNSON, S., & MEDICI, V. (2017, September 1). **The Challenges of Nutritional Assessment in Cirrhosis.** *Current Nutrition Reports.* Current Science Inc.
- MOMAN, R. N., & VARACALLO, M. (2019). **Physiology, Albumin.** StatPearls. Retrieved from
- NESCOLARDE, L., PICCOLI, A., ROMÁN, A., NÚÑEZ, A., MORALES, R., TAMAYO, J., ROSELL, J. (2004). **Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality.** *Physiological measurement*, 25(5), 1271–1280
- NESCOLARDE, L.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M.A.; ROSELL-FERRER, J.; DOÑATE, T.; QUERFELD, U. **Thoracic versus whole body bioimpedance measurements:** the relation to hydration status and hypertension in peritoneal dialysis patients. *Physiological Measurement*; 2006; volume 27, number 10.
- NISHIKAWA, H.; OSAKI, Y. **Liver cirrhosis:** evaluation, nutritional status, and prognosis, 2015; 2015: 872152.
- NOJIRI, S., & JOH, T. (2014). **Albumin suppresses human hepatocellular carcinoma proliferation and the cell cycle.** *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 5163–5174. <https://doi.org/10.3390/ijms15035163>
- NORMAN K, STOBÄUS N, ZOCHER D, BOSY-WESTPHAL A, SZRAMEK A, SCHEUFELE R ET AL. **Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer.** *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):612-9.. 24

NOWICKI, T.K.; MARKIET, K.; SZUROWSKA, E. **Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma – a pictorial essay.** *Current Medical Imaging Reviews*; 2017; may; 13(2): 140–153.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **XXXVI REUNIÃO DEL COMITÉ ASESOR DE INVESTIGACIONES EN SALUD:** encuesta multicêntrica – salud bienestar y envejecimiento (sabe) en América Latina e el Caribe, 2002. Disponível em: <<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/paho-salud-01.pdf>>. Acesso em: 23 abril 2017.

PAGANO, A. P., SICCHIERI, J. M. F., PASSOS, C. R., MANCA, C. S., SCHIAVONI, I. L., TEIXEIRA, A. C., ... CHIARELLO, P. G. **Hand grip strength and adductor pollicis muscle thickness in patients on palliative care for hepatocellular carcinoma.** *Clinical Nutrition Experimental*, 2018, 22, 30–35.

PEDERSEN, J. S., BENDTSEN, F., & MØLLER, S. (2015). **Management of cirrhotic ascites.** *Therapeutic advances in chronic disease*

PENG, P. D., VAN VLEDDER, M. G., TSAI, S., DE JONG, M. C., MAKARY, M., NG, J., ... PAWLIK, T. M. **Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis.** *Hpb*, 13(7), 439–446

PERES, W.A.; LENTO, D.F.; BALUZ, K.; RAMALHO, A. **Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease.** *Nutrición Hospitalaria*; 2012; vol.27 n.6 nov./dec.

PINTER, M., TRAUNER, M., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., & SIEGHART, W. (2016, MARCH 1). **Cancer and liver cirrhosis:** implications on prognosis and management. *Esmo open.* Bmj publishing group.

PORT, G.Z; OLIVEIRA, K.; SOLDERA, J.; TOVO, C.V. **Biochemical nutritional profile of liver cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma.** *Arq. Gastroenterol.* Vol.51 no.1 São Paulo jan./mar. 2014.

POZIOMYCK, A. K., CORLETA, O. C., CAVAZZOLA, L. T., WESTON, A. C., LAMEU, E. B., COELHO, L. J., & MOREIRA, L. F. (2018). **Adductor pollicis muscle thickness and prediction of postoperative mortality in patients with stomach cancer.** *Abcd. Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva (são paulo)*, 31(1).

PRADO, C.M.; ELLIOTT, S.A.; MOTA, J.F. **Advanced imaging techniques for assessment of undernutrition.** *Advanced Nutrition and Dietetics in Nutrition Support*, first edition; 2018; by John Wiley & Sons Ltd.

PRADO, C.M.M.; HEYMSFIELD, S.B. **Lean tissue imaging:** a new era for nutritional assessment and intervention. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*; 2014;38:940-953.

PRADO, C.M.M; LIEFFERS, J.R; MCCARGAR, L. REIMAN, T.; SAYWER, M.B. MARTIN, L., BARACOS, V.E. **Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts:** a population-based study. *The Lancet Oncology*, 2008, 9 (7), 629-635

RAMADORI, G.; MORICONI, F.; MALIK, I.; DUDAS, J. **Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair.** *Journal of Physiology and Pharmacology*; 2008, 59, SUPPL 1, 107-117.

REIS, M.M.; ARANTES, P.M.M. **Medida da força de preensão manual – validade e confiabilidade do dinamômetro Saehan.** *Fisioterapia e Pesquisa*, São Paulo, V.18, N.2, P. 176-81, ABR/JUN. 2011.  
RICHARDS, L.G.; OLSON, B.; PALMITER-THOMAS, P. **How forearm position affects grip strength.** *American Journal of Occupational Therapy*; 1996 FEB;50(2):133-8.

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 302 liver dis* 2015;47:309–14. Doi:10.1016/j.dld.2014.12.015.

SAKATA, M., KAWAGUCHI, T., TANIGUCHI, E., NAKAYAMA, A., ISHIZAKI, S., SONAKA, I., SATA, M. (2010). **Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with chronic liver diseases.** *E-spen*, 5(6).

SANYAL, A. J., YOON, S. K., & LENCIONI, R. (2010). **The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment.** *The Oncologist*, 15(supplement 4), 14–22.

SCHMIDT, L.E.; LARSEN, F.S. **MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury.** *Hepatology*; 2007; MAR;45(3):789-96.

SCHÜTTE K, TIPPELT B, SCHULZ C, RÖHL FW, FENEBERG A, SEIDENSTICKER R, ET AL. **Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).** *Clin Nutr* 338 2015;34:1122–7.

SCHÜTTE, K.; SCHULZ, C.; MALFERTHEINER, P. **Nutrition and hepatocellular cancer.** *Gastrointestinal Tumors*; 2016; 2(4): 188–194.

SCHÜTTE, K.; TIPPELT, B.; RÖEHL, F.W.; FENEBERG, A.; SEIDENSTICKER, R.; AREND, J.; MALFERTHEINER, P. **Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC),** 2015; 34(6):1122-7.

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.** *Journal of clinical and experimental hepatology*, 2017, 7(1), 16–22.

SILVA, L.B.; PAGANO, A.P.; SICCHIERI, J.M.F.; GRECCO, M.S.M.; PFRIMER, K. **Avaliação do estado nutricional por impedância bioelétrica.** *Avaliação Nutricional - Teoria e Prática*. 2ed.: , 2018, v. , p. 1-.

SMITH, R.J. **Nutrition and metabolism in hepatocellular carcinoma,** 2013; 2(2): 89–96.

SOARES, B. G. F. DA S., & VICENTINI, A. P. **Use of adductor pollicis muscle thickness in hospitalized or ambulatory patients: a systematic review.** *Revista latino-americana de enfermagem*, 2018, 26(0).

STEPIEN, M.; DUARTE-SALLES, T.; FEDIRKO, V.; TRICHOPOULOU, A.; LAGIOU, P.; BAMIA, C.; OVERVAD, K.; TJONNELAND, A.; HANSEN, L.; BOUTRON-RUAULT, M.C.; FAGHERAZZI, G.; SEVERI, G.; KÜHN, T.; KAAKS, R.; ALEKSANDROVA, K.; BOEING, H.; KLINAKI, E.; PALLI, D.; GRIONI, S.; PANICO, S.; TUMINO, R.; NACCARATI, A.; BUENO-DE-MESQUITA, H.B.; PEETERS, P.H.; SKEIE, G.; WEIDERPASS, E.; PARR, C.L.; QUIRÓS, J.R.; BUCKLAND, G.; MOLINA-MONTES, E.; AMIANO, P.; CHIRLAQUE, M.D.; ARDANAZ, E.; SONESTEDT, E.; ERICSON, U.; WENNBERG, M.; NILSSON, L.M.; KHAW, K.T.; WAREHAM, N.; BRADBURY, K.E.; WARD, H.A.; ROMIEU, I.; JENAB, M. **Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a european cohort.** *European Journal of Nutrition*. 2016; volume 55, issue 1, PP 7-20.

TANAKA, S., ANDO, K., KOBAYASHI, K., HIDA, T., SEKI, T., HAMADA, T., IMAGAMA, S. **The decrease in phase angle measured by bioelectrical impedance analysis reflects the increased locomotive syndrome risk in community-dwelling people: The Yakumo study.** *Modern Rheumatology*, 2019, 29(3), 496–502.

TANNUS, R. K., ALMEIDA-CARVALHO, S. R., LOUREIRO-MATOS, C. A., MIZIARA-GONZALEZ, A., SALZEDAS-NETTO, A. A., SZEJNFELD, D., ... SOUZA-SILVA, I. (2018). **Evaluation of survival of patients with hepatocellular carcinoma: a comparative analysis of prognostic systems.** *Plos one*, 13(4).



- TANRIVERDI, O. (2014). **A discussion of serum albumin level in advanced-stage hepatocellular carcinoma: a medical oncologist's perspective.** *Medical Oncology*, 31(11), 1–5.
- TAO, X.; WANG, N.; QIN, W. **Gut microbiota and hepatocellular carcinoma.** *Gastrointestinal Tumors*; 2015; april 2015;2:33-40.
- TRAZZI, A.S.N.D.M. **Desenvolvimento de protocolo para avaliação de sarcopenia por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética.** 2016
- WALLER, L. P., DESHPANDE, V., & PYRSOPOULOS, N. (2015). **Hepatocellular carcinoma: a comprehensive review.** *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co.
- WANG, H., CHEN, Y. E., & EITZMAN, D. T. (2014). **Imaging body fat techniques and cardiometabolic implications.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(10), 2217–2223.
- WHITE, J.V.; GUENTER, P.; JENSEN, G.; MALONE, A.; SCHOFIELD, M. ACADEMY MALNUTRITION WORK GROUP; A.S.P.E.N. MALNUTRITION TASK FORCE; A.S.P.E.N. BOARD OF DIRECTORS. **Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and american society for parenteral and enteral nutrition – characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition).** *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*; 2012 may;36(3):275-83.
- WILHELM-LEEN ER, HALL YN, HORWITZ RI, CHERTOW GM. **Phase angle, frailty and mortality in older adults.** *J Gen Intern Med* 2014; 29:147–154
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. **Carcinoma hepatocelular (CHC): uma perspectiva mundial,** 2009.
- YURI, Y., NISHIKAWA, H., ENOMOTO, H., ISHII, A., IWATA, Y., MIYAMOTO, Y., NISHIGUCHI, S. **Implication of psoas muscle index on survival for hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation therapy.** *Journal of cancer*, 2017, 8(9), 1507–1516.
- ZHOU, C.; HOU, C.; CHENG, D.; TANG, W.; WEIFU, L.V. **Predictive accuracy comparison of meld and child-turcotte-pugh scores for survival in patients underwent tips placement: a systematic meta-analytic review.** *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*; 2015; aug 15;8(8):13464-72.
- ZINK, M.D.; WEYER, S.; PAULY, K.; NAPP, A.; DREHER, M.; LEONHARDT, S.; MARX, N.; SCHAUERTE, P.; MISCHKE, K. **Feasibility of bioelectrical impedance spectroscopy measurement before and after thoracentesis.** *Biomed Research International*. 2015; 2015: 810797

## ANEXOS

### ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_

Reg HC: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) M ( ) F

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ n: \_\_\_\_\_ Apto: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

##### II. DADOS DA PESQUISA

**Título da pesquisa:** Composição corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular no prognóstico clínico da doença, por meio de impedância bioelétrica por espectroscopia e ressonância magnética

O (A) senhor (a) está sendo convidado a participar desta pesquisa que será realizada no HCFMRP/USP. A partir de estudos como este é possível que profissionais de saúde tenham maiores conhecimentos sobre cuidados do paciente com carcinoma hepatocelular, especialmente na parte de Nutrição.

##### III. EXPLICAÇÃO DO PESQUISADOR AO SUJEITO PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) não é obrigado a participar deste estudo. Caso queira participar, o (a) senhor (a) passará por uma avaliação de composição corporal completa, na mesma data em que terá consulta médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão preto, onde serão feitas medidas de peso e altura, dinamometria para medir a força do aperto da sua mão, prega do adutor do polegar (medida do músculo entre o polegar e indicador) e a avaliação de composição corporal por meio um aparelho chamado impedância bioelétrica, que passa uma corrente elétrica bem fraca que o corpo não percebe, para medir o quanto de água, músculo e gordura seu corpo tem.

Nenhuma dessas medidas traz dor, desconforto ou risco à sua vida. O (A) senhor (a) poderá ter todas as informações que quiser e poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, caso queira abandonar a pesquisa, sem prejuízo no seu atendimento.

Seu nome não será divulgado para outras pessoas, de forma que sua identidade será mantida em segredo. Pela sua participação no estudo, o (a) senhor (a) não receberá qualquer quantia em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Caso haja necessidade de comparecer ao hospital para participar da pesquisa em uma data que não seja a de sua consulta médica, o valor gasto com o transporte será

reembolsado. Será assegurado seu direito de solicitar indenização nos termos da lei vigente caso o (a) senhor (a) julgue que a sua participação neste estudo o tenha prejudicado de alguma forma.

Ainda é garantido ao (a) senhor (a) o recebimento de uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devidamente assinado pela pesquisadora.

#### **IV. INFORMAÇÕES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA**

Ana Paula Pagano – Mestranda em Nutrição e Metabolismo / Fone: (16) 99757-6702 / e-mail: [ana\\_paganno@hotmail.com](mailto:ana_paganno@hotmail.com)

Profa. Dra. Paula Garcia Chiarello – Docente

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Departamento de Nutrição e Metabolismo / Telefone: (16) 3315-3098

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: (16) 3602-2228

#### **V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, depois de esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Pesquisadora responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Voluntário (a): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO B – FICHA DE DEVOLUTIVA ENTREGUE AOS VOLUNTÁRIOS

Paciente: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Item	Valor obtido	Referência	Observação
Hidratação (L)		> -1L e < +1L	Valores acima da referência podem indicar hiper-hidratação. Valores abaixo da referência podem indicar desidratação.
MM (Kg)		Não tem	Não há valores de referência na literatura para quantidade de massa muscular
MG (Kg)		15% para homens	Segundo a literatura, o percentual médio de gordura corporal em homens é de 15%. Valores acima ou abaixo podem estar associados à maior risco de doenças relacionadas à obesidade ou a desnutrição, respectivamente
FPP (Kg)		≥ 30Kg para homens	FPP ≥ 30Kg, em homens, pode indicar funcionalidade da massa muscular
PMAP (mm)		≥ 13mm	PMAP ≥ 13mm pode estar associada a autonomia nas atividades diárias

### Referências:

BRAGAGNOLO, R.; CAPOROSSI, F.S.; DOCK-NASCIMENTO, D.B.; AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. **Espessura Do Músculo Adutor Do Polegar: Um Método Rápido E Confiável Na Avaliação Nutricional De Pacientes Cirúrgicos.** Rev. Col. Bras. Cir; 2009; 36(5): 371-376

LAURETANI, F.; RUSSO, C.R.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CAVAZZINI, C.; DI IORIO, A.; CORSI, A.M.; RANTANEN, T.; GURALNIK, J.M.; FERRUCCI, L. **Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia.** J Appl Physiol; 1985; 2003 Nov; 95(5):1851-60

LOHMAN, T.G. **Advances in body composition assessment.** Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers; 1992