GILIANE BELARMINO DA SILVA

**Desempenho da absorciometria radiológica de dupla energia
na estimativa de massa muscular para sua associação com
força muscular no diagnóstico de sarcopenia em cirrose
hepática**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de: Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Dan Linetzky Waitzberg

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Cristina
Gonzalez

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Giliane Belarmino da

Desempenho da absorciometria radiológica de dupla energia na estimativa de massa muscular para sua associação com força muscular no diagnóstico de sarcopenia em cirrose hepática / Giliane Belarmino da Silva. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Dan Linetzky Waitzberg.

Coorientadora: Maria Cristina Gonzalez.

Descritores: 1.Composição corporal 2.Ascite 3.Cirrose hepática 4.Sarcopenia 5.Dinamômetro de força muscular 6.Avaliação nutricional 7.Força muscular

DEDICATÓRIA

Dedico meu doutorado ao meu pai **Genivaldo Belarmino** e a minha mãe **Leny Aparecida Lopes Belarmino** por terem me dado educação, valores e por terem me ensinado a caminhar. A meu pai (*in memoriam*), de onde quer que esteja, sempre confiou em mim e foi meu melhor amigo. À minha mãe, meu exemplo de força e determinação.

Ao meu marido **Rodrigo Diniz da Silva** por ser tão cúmplice, companheiro e me apoiar em todas as minhas decisões. Estar aqui, só foi possível, porque tenho você ao meu lado.

Ao meu filho **Gustavo Belarmino da Silva** por encher minha vida de alegria, inspiração e me apresentar ao maior amor do mundo.

A **vocês** que, muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar o meu, partilho a alegria deste momento.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Se você está lendo esta página é porque eu consegui. Não foi fácil, nem tampouco tranquilo, mas sem vocês não seria possível. “A sola do pé conhece toda sujeira da estrada” (provérbio africano).

À Deus

Agradeço pela força, discernimento e orientação na minha vida. Sou abençoada e extremamente grata, sem fé eu não conseguiria.

Ao Profº Dan Linetzky Waitzberg

Obrigada pela confiança, incentivo e ensinamento. O senhor sempre me apoiou, além de grande cientista e profissional, qualidades que o mundo conhece, o senhor foi para mim um amigo. Nesses quase 10 anos de convivência, a minha admiração só aumenta. Nunca vou esquecer, que mesmo com sua agenda com muitos compromissos, em um momento muito difícil que foi a perda repentina do meu pai, o senhor me ligou e foi até mim onde eu trabalhava, e enquanto eu explicava sobre as minhas tarefas e prazos para entrega, o senhor falou: *“eu conheço a sua dor, agora é hora de parar, você não precisa me provar quem você é, eu já sei. Se você está em um barco em uma tempestade, não é correto ficar caminhando no barco para ajudar entrar mais água, mas sim segurar no mastro e esperar a tempestade passar. Esse é o seu momento de segurar o mastro e esperar a tempestade passar, esquece os artigos e organize sua vida pessoal, quando estiver pronta, você retoma”*. Nesse ano, foi o melhor e mais confortante direcionamento que eu recebi e que fez toda a diferença. Muito obrigada!

À Profª Maria Cristina González

Agradeço a orientação para desenvolver o desenho do estudo e interpretar os resultados. Obrigada pelo acolhimento, ensinamento, amizade e ajuda. Você é exemplo na minha vida, “quando crescer quero ser igual a você.”

À Priscila Sala Kobal

Obrigada amiga pela parceria, carinho, dedicação, respeito, amizade e por você fazer parte da minha vida. Você é exemplo de dedicação e profissionalismo. Nesses 10 anos de parceria, caminhar ao seu lado e dividir alegrias e “frios na barriga” foi essencial para chegar até aqui.

À Raquel Suzana Torrinhos

Obrigada amiga querida pela amizade, carinho, respeito e por todas horas dedicadas a esse trabalho junto a mim. Admiro seu coração, bondade, sensibilidade, beleza e inteligência. Obrigada por fazer parte da minha vida e por me ajudar na realização desse sonho.

Ao Prof. Dr Wellington Andraus e Prof. Dr Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque

Agradeço a oportunidade, confiança e por abrir as portas do Ambulatório da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do ICHC da FMUSP. Obrigada por estarem sempre disponíveis a ajudar, mesmo nas adversidades que surgiram no caminho, os senhores sempre se envolveram na busca de soluções, sem apoio de vocês, esse estudo não seria realizado.

AGRADECIMENTOS

À toda equipe METANUTRI – LIM 35 pelos momentos compartilhados, especialmente à **Camila Cardinelli, Natasha Machado e Samira Barcelos** pela dedicação fundamental para o bom encaminhamento do estudo, à **Alweyd Tesser, Ana Carolina B. Costa, Eliane Monteiro, Natália Lopes e Natália Magalhães** pela revisão dessa tese, pela amizade, parceria e por me “aguentar” nos meses pré-defesa, à **Graziela Ravacci Mucciacito** por ser minha mentora oficial, por todos conselhos e amizade, à **Natália Rodrigues** por ter me acolhido no Centro de Estudos de Gasto Energético e Composição Corporal (CEGECC), a todos os colegas que estão e os que passaram pelo METANUTRI durante a realização desse estudo, **Daniele Fonseca, Danielle Fontes, Erika Tamanaha, Felipe Aprobato, Jéssica Reis, Karina Al Assal, Lívia Samara Rodrigues, Lilian Mika Horie, Mariana Raslan, Mariane Marque, Priscila Garla, Raquel Santana, Rayene Peres, Ricardo Garib, Rita Castro, Ronaldo Oliveira, Thais Garcia** pela convivência diária e troca de experiência.

Aos funcionários da equipe METANUTRI, **Elaine Muniz e Francisco Balbino**, pela ajuda que sempre me ofereceram durante estes anos.

Um agradecimento muito especial ao estatístico **Lucas Damiani**, obrigada pela paciência, dedicação e colaboração, você foi fundamental para respondermos as perguntas do estudo, muito obrigada! Aproveito para agradecer especialmente ao **Profº Julio C. R. Pereira** e aos estatísticos **João Ítalo França, Márcio Augusto Diniz, Michel Helcias e Lizandra Castilho Fábio** pelo ensinamento, importante contribuição e esforço pela incansável busca das respostas para este estudo, muitíssimo obrigada.

À equipe do **Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia – LIM 17**, em especial a **Dra Rosa M. R. Pereira, Valéria Caparbo, Liliam Takayama Guerra, Claudia Benetti e Eurimar Rogério**

Teixeira, pela parceria, auxílio no desenho do estudo e execução da avaliação da composição corporal por absorciometria radiológica de dupla energia.

A todos os **pacientes** que aceitaram participar deste estudo.

À **FAPESP** pelos auxílios financeiros que viabilizaram o desenvolvimento desta tese e ao assessor da FAPESP que contribuiu para promover a qualidade científica do estudo que contempla esta tese.

Aos **Profs. Vinicius Rocha, Claudia Cristina Pereira e Raquel S. M. Torrinhas**, pelas valiosas sugestões durante meu exame de qualificação, que certamente contribuíram para a qualidade científica desta tese.

Ao **Prof. Dr Ivan Cecconello**, por me indicar ao Prof. Dr Dan L. Waitzberg e possibilitar o desenvolvimento do protocolo deste estudo na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos **profissionais do Ambulatório da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do ICHC da FMUSP**, em especial a enfermeira **Dulcineia Vigeta de Lima e equipe de enfermagem**, por viabilizarem a seleção de pacientes com frequente vontade e disponibilidade. Agradeço a **equipe do transplante hepático**, especialmente a **Adriana Cortez Rizzon**, por auxiliar na consulta à lista de pacientes para transplante de fígado.

Ao **Prof. Eduardo Ferrioli**, à **Profa. Karina Pfrimer** e **equipe do Laboratório de Espectrometria de Massa do Departamento de Clínica Médica** pela parceria, análise de diluição de deutério (resultados não entraram nessa tese, mas farão parte de artigos) e acolhimento todas as vezes que precisei ir à Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

Meus agradecimentos ao departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP, nas pessoas do **Prof. Dr. Luiz Augusto**

Carneiro D’Albuquerque e do **Prof. Dr. José Jukemura**, que me acolheram no programa de pós-graduação. Agradeço também **as secretarias do departamento**, especialmente **Vilma de Jesus Libério** pela dedicação e gentileza e a **Fabiana Renata Soares** pela ajuda na aprovação do projeto junto ao Comitê de Ética.

Aos **funcionários de diversos setores da FMUSP** que foram voluntários no estudo e a **equipe de bombeiros** da faculdade que auxiliaram no transporte de cadeira de rodas dos pacientes durante o atendimento, transportando os pacientes com impossibilidade de andar da faculdade para o HC e vice-versa.

Ao **Prof José Otavio Costa Auler Junior**, diretor executivo da FMUSP, pelo incentivo à pesquisa e apoio ao funcionamento do CEGECC.

À **Dra Kiyomi Uezumi, Marli Barbosa Lima Sorrentini e Equipe da Radiologia do INCOR** pelo auxílio com o piloto com uso de tomografia computadorizada na fase de desenho do estudo (dado que também não fez parte desta tese).

À Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional do HC, em especial à **Maria Carolina Gonçalves Dias, Lidiane Catalani e Dr. André Dong Won Lee**, pelo acolhimento no HC e ajuda ao CEGECC.

A **Marilda Diniz** do Ambulatório de Endocrinologia do ICHC, pela disponibilidade da BIA para atendimento dos pacientes e pela amizade.

Aos queridos e novos amigos do GANEPÃO, **Joyce Santoro, Cleusa Rocha e Maycon Soares Cruz**, que apesar de não terem participado na execução desta tese, na fase pré-defesa me apoiaram.

À minha **família** e todos os meus **amigos**, obrigada pelo incentivo e amizade.

Trabalho realizado no Centro de Estudos de Gasto Energético e Composição Corporal (CEGECC) do Grupo METANUTRI – Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Aparelho Digestivo (LIM 35), da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O presente projeto de pesquisa recebeu o apoio financeiro da Fapesp:

Auxílio Pesquisa processo nº 2011/13243-3

Bolsa de Doutorado Direto processo nº 2012/15677-3

Fundação Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ottoboni Comércio e Importação Ltda

*“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa
ignorância.”*

(John F. Kennedy)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	Lista de abreviaturas	
	Lista de siglas	
	Lista de símbolos	
	Lista de tabelas	
	Lista de figuras	
	Lista de gráficos	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Cirrose Hepática.....	2
1.2	Alterações do Estado Nutricional na Cirrose hepática.....	4
1.3	Avaliação do Estado Nutricional na Cirrose Hepática.....	5
1.4	Sarcopenia na Cirrose Hepática.....	7
1.5	Diagnóstico de Sarcopenia na Cirrose Hepática.....	8
2.	OBJETIVOS.....	13
2.1	Geral.....	14
2.2	Específicos.....	14
3.	MÉTODOS.....	15
3.1	Aspectos éticos.....	16
3.2	Desenho do protocolo do estudo.....	16
3.3	Sujeitos da pesquisa.....	18
3.3.1	Critérios de Inclusão.....	20
3.3.2	Critérios de Exclusão.....	21
3.4	Cálculo do Tamanho da Amostra.....	21
3.5	Avaliação Antropométrica.....	22
3.6	Avaliação de Composição Corporal por DXA.....	23
3.7	Avaliação da Força Muscular.....	24
3.8	Paracentese.....	27
3.9	Transplante Hepático, Sobrevida e Diagnóstico de Sarcopenia.....	27
3.10	Análise Estatística.....	28
4.	RESULTADOS.....	31
4.1	Características Descritivas da Amostra.....	32

4.2	Influência da Ascite no Desempenho de DXA na Medida de Massa Muscular.....	34
4.3	Capacidade do IMMA-DXA em Identificar Baixa Massa Muscular.....	37
4.4	Influência do Edema no Desempenho de DXA na Medida de Massa Muscular.....	39
4.5	Valor Prognóstico e Diagnóstico de Sarcopenia por IMMA-DXA e FAM-ND.....	40
5	DISCUSSÃO.....	46
5.1	Da Contribuição do Estudo.....	47
5.2	Dos Métodos Empregados.....	50
5.3	Dos Resultados.....	51
6	CONCLUSÃO.....	59
7	ANEXOS.....	61
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
	APÊNDICE	

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AN	Avaliação nutricional
ACT	Água corporal total
BIA	<i>Bioelectrical impedance analysis</i> - Bioimpedância elétrica
CB	Circunferência do braço
CC	Composição corporal
CCC	Coeficiente de correlação de concordância de Lin
CH	Cirrose hepática
CMB	Circunferência muscular do braço
CP	Child-Pugh
CV	Coeficiente de variação
DCT	Dobra cutânea tricipital
DP	Desvio padrão
DXA	<i>Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i> – Absorciometria radiológica de dupla energia
EMI	Edema em membro inferior
EN	Estado nutricional
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> - Consenso Europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia
FAM	Força do aperto de mão
FAM-ND	Força do aperto de mão não-dominante
FPM	Força de preensão máxima
GBS	Giliane Belarmino da Silva
GC	Gordura corporal
HIV	<i>Human Immuno deficiency Virus</i> - Vírus da imunodeficiência humana
HR	<i>Hazard Ratio</i> - Razão de risco relativo
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
IMMA	Índice de massa muscular esquelética apendicular
IMMA-DXA	Índice de massa muscular esquelética apendicular estimado por DXA

IMMA-DXA:FAM-ND	Interação de índice de massa muscular esquelética apendicular estimado por DXA e força do aperto de mão da mão não dominante
IMMA-DXA:EMI	Interação de índice de massa muscular esquelética apendicular estimado por DXA e edema em membro inferior
IMME L3	Índice de massa muscular esquelética calculado a partir da imagem da vértebra lombar 3
INR	International Normalized Ratio - Índice normalizado internacional ou Tempo de protrombina
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i> – Modelo para estágio final de doença hepática
MM	Massa muscular
MMA	Massa muscular esquelética apendicular
MMC	Massa magra corporal
NA	Não se aplica
Psoas L3	Músculo psoas a partir da imagem da vértebra lombar 3
Psoas L4	Músculo psoas a partir da imagem da vértebra lombar 4
r	Correlação de Pearson
R²	Coeficiente de determinação
Ref.	Referência
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH	Transplante hepático

LISTA DE SIGLAS

CA	Califórnia
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CEGECC	Centro de Estudos de Gasto Energético e Composição Corporal
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
MA	Massachusetts
EUA	Estados Unidos

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$	maior
$<$	menor
$=$	igual
$\leq$	menor ou igual
$\geq$	maior ou igual
$\pm$	mais e/ou menos
$\cong$	aproximadamente
$\text{\textcircled{R}}$	marca registrada
$\%$	porcentagem
Ltda	limitada
kg/m²	quilogramas por metro quadrado
kg	quilogramas
m	metros
cm²	centímetro quadrado
cm² / m²	centímetro por metro quadrado
mm²	milímetro por metro quadrado
m²	metros quadrados
L	litros
mL	mililitros

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Qualidade de estudos que avaliaram MM por TC para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes cirróticos.....	12
Tabela 2	Características e CC da amostra total de pacientes com cirrose.....	33
Tabela 3	Resultados de CC de pacientes cirróticos com ascite e voluntários saudáveis.....	34
Tabela 4	Resultados de CC obtidos em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese.....	35
Tabela 5	Correlação de variáveis de CC com o IMMA-DXA em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese.....	39
Tabela 6	Resultados de CC obtidos em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese.....	41
Tabela 7	Estimativa de risco de mortalidade em pacientes com cirrose, de acordo com IMMA-DXA e FAM-ND, em modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados por idade, EMI e MELD.....	42
Tabela 8	Estimativa de risco de mortalidade em pacientes com cirrose de acordo com IMMA-DXA e FAM-ND, em modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados por idade e MELD.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos Sujeitos da Pesquisa	20
Figura 2	Voluntário no exame de DXA (Discovery model,HologicInc ®, <i>Bedford,MA,US</i>).....	24
Figura 3	Dinamômetro Charder MG-4800.....	25
Figura 4	Voluntário realizando teste de dinamometria	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Gráfico de dispersão do IMMA-DXA obtido em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese.....	36
Gráfico 2	Gráficos de Bland-Altman da correlação do IMMA-DXA em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese.....	36
Gráfico 3	Acompanhamento individual do IMMA-DXA obtido de 3 pacientes cirróticos com ascite até 7 dias pós-paracentese.....	37
Gráfico 4	Gráfico boxplot do IMMA-DXA em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese, e em voluntários saudáveis.....	38
Gráfico 5	Dispersão em pares e correlação de Pearson entre a idade, IMMA-DXA, MELD e FAM-ND.....	43
Gráfico 6	Curvas de Kaplan-Meier com pontos de corte para mortalidade, obtidos a partir dos tercis dos valores do IMMA-DXA e FAM-ND de pacientes cirróticos.....	44
Gráfico 7	Curvas de Kaplan-Meier com pontos de corte para IMMA-DXA e da FAM-ND para diagnóstico de sarcopenia do EWGSOP e novo ponto de corte proposto ao final desse estudo.....	45

RESUMO

Silva, GB. Desempenho da absorciometria radiológica de dupla energia na estimativa de massa muscular para sua associação com força muscular no diagnóstico de sarcopenia em cirrose hepática [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução. Cirrose hepática (CH) pode cursar com perda de massa muscular (MM) e sarcopenia. A avaliação de sarcopenia em pacientes com CH é limitada pela presença de ascite e edema em membros inferiores (EMI), que prejudicam o desempenho dos métodos disponíveis para estimativa de MM. A hipótese da presente investigação considerou que o diagnóstico de sarcopenia na CH possa ser realizado com uso da absorciometria radiológica de dupla energia para obtenção do índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMA-DXA), que não inclui a região abdominal em seu cálculo. **Objetivo.** Avaliar se IMMA-DXA é influenciado por ascite e/ou EMI, sua capacidade em identificar baixa MM, seu valor no diagnóstico de sarcopenia e prognóstico para mortalidade, de forma isolada e/ou combinada com a medida da força muscular, em pacientes com CH. **Métodos.** O IMMA-DXA [calculado através da soma da massa magra dos membros estimada por DXA (kg) / altura² (m)] e a medida da força muscular [estimada através da medida de força do aperto de mão não-dominante (FAM-ND) por dinamometria (kg)] foram obtidos em 144 homens com CH e ascite, e em 20 voluntários saudáveis. Em 20 dos indivíduos cirróticos, o IMMA-DXA também foi calculado 30 minutos após paracentese. A mortalidade foi registrada por telefonemas efetuados até 36 meses do início do estudo. A possível influência de ascite sobre IMMA-DXA foi verificada pela comparação entre valores de IMMA-DXA obtidos em 20 pacientes antes e após paracentese. A capacidade do IMMA-DXA em identificar baixa MM foi avaliada através da comparação entre valores de IMMA-DXA obtidos nesses 20 pacientes com 20 voluntários saudáveis (pareados por idade, peso e altura). A possível influência de EMI sobre IMMA-DXA foi avaliada, na amostra total, pela comparação de valores de IMMA-DXA de pacientes com e sem EMI. A capacidade de IMMA-DXA diagnosticar sarcopenia e apresentar valor prognóstico para mortalidade foi avaliada em 129 pacientes, pela análise de interação entre IMMA-DXA e FAM-ND com sobrevida; e da capacidade de IMMA-DXA, isolada e conjunta com FAM-ND, em prever mortalidade em pacientes cirróticos. Ponto de corte para mortalidade foram obtidos pelos tercís dos valores de IMMA-DXA e FAM-ND. A probabilidade de sobrevivência de pacientes com sarcopenia, diagnosticada por este ponto de corte, foi calculada e comparada com ponto de corte proposto pelo Consenso Europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia [(EWGSOP), IMMA-DXA < 7,26 kg/m² + FAM-ND < 30 kg]. **Resultados.** Não houve diferença entre IMMA-DXA pré e pós-paracentese [-0,01 kg/m², IC de 95% (-0,09; 0,07); p > 0,050] e obtiveram-se bons coeficientes de correlação de concordância de Lin (0,99 kg/m²) e limites de concordância de 95% (-0,33 a 0,31 kg/m²) entre essas medidas. Foram identificados valores menores de IMMA-DXA e FAM-ND em pacientes com cirrose, comparado aos valores obtidos no grupo controle (p < 0,001). A diferença média dos valores de IMMA-DXA não diferiu entre pacientes com EMI e sem EMI (0,30 kg/m², p = 0,068). Morte em consequência da cirrose

aconteceu em 55 (38%) dos 144 pacientes avaliados, durante 32 meses de seguimento, em mediana e com intervalo interquartil de 17,52 – 33,96 meses. Encontrou-se interação significativa de IMMA-DXA com FAM-ND ($p = 0,028$) e bom desempenho da combinação de ambas as ferramentas para prever mortalidade [razão de risco relativo (HR) 1,03; IC 95% (1,00 - 1,05)]. Óbitos ocorreram com maior frequência em pacientes que apresentaram, em conjunto $\text{IMMA-DXA} \leq 7 \text{ kg/m}^2$ e $\text{FAM-ND} \leq 25 \text{ kg}$, do que em indivíduos com valores superiores a este ponto de corte. A frequência de mortalidade prevista pelo novo ponto de corte e o EWGSOP foi de 73,70% e 54,80%, respectivamente. O novo ponto de corte para diagnóstico de sarcopenia identificou pacientes com maior risco de mortalidade, em relação ao ponto de corte de EWGSOP.

Conclusão. Em pacientes cirróticos, o uso de DXA para estimativa do IMMA mostrou bom desempenho na identificação de baixa MM, independente da presença de ascite e EMI, e boa aplicabilidade no diagnóstico de sarcopenia, com importante valor prognóstico na predição de mortalidade, principalmente, quando associado à medida de força muscular.

Descritores: composição corporal; ascite; cirrose hepática; sarcopenia; dinamômetro de força muscular; avaliação nutricional; força muscular.

ABSTRACT

Silva, GB. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in muscle mass estimation for its association with muscle strength to diagnose sarcopenia in liver cirrhosis [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introduction. Cirrhosis can lead to muscle mass loss and sarcopenia. Ascites and lower limb edema (LLE) limit the ability to evaluate muscle mass in patients with liver cirrhosis. Our hypothesis considers that the diagnosis of sarcopenia in cirrhosis can be accomplished with the use of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) to calculate the appendicular skeletal muscle mass index (DXA-ASMI), which excludes the abdominal region where ascites is present. **Aim.** This study aimed to evaluate whether ASMI calculated by DXA (DXA-ASMI) is influenced by ascites and/or LLE, if it is able to identify low muscle mass (LMM), and if it is able, either alone or combined with muscle force, to diagnose sarcopenia in liver cirrhosis patients. **Methods.** DXA-ASMI (kg/m^2) was calculated by summing the lean mass of limbs estimated by DXA divided by the squared height. Muscle strength (kg) was estimated by the nondominant hand grip strength (ND-HGS) measured by dynamometry. DXA-ASMI and muscle strength measurements were obtained from 144 men with cirrhosis and ascites (including 20 patients who underwent paracentesis) and 20 healthy volunteers (control group; matched by age, height, and weight). DXA-ASMI was calculated before and 30 minutes after paracentesis, when performed. Mortality was recorded by the end of the study. To analyze the influence of ascites on DXA, we compared DXA-ASMI values before and after paracentesis in the paracentesis subgroup. To analyze the ability of DXA-ASMI to identify LMM, we compared DXA-ASMI values between the paracentesis subgroup and the control group. To analyze the influence of LLE on DXA, we compared DXA-ASMI values of patients with and without LLE. We analyzed the interaction between DXA-ASMI and ND-HGS with survival, and we calculated their individual and joint capacities to predict mortality in cirrhosis patients. Cutoff points were set as thirds of the DXA-ASMI and ND-HGS values. The survival probability calculated for this cohort of sarcopenia patients was compared to the result with the cutoff point proposed by the EWGSOP ($\text{DXA-ASMI} < 7.26 \text{ kg}/\text{m}^2 + \text{ND-HGS} < 30 \text{ kg}$). **Results.** DXA-ASMI did not differ between before and after paracentesis ($-0.01 \text{ kg}/\text{m}^2$, 95% CI: -0.09 – 0.07 ; $p > 0.050$), and there were good CCC ($0.99 \text{ kg}/\text{m}^2$) 95% limits of concordance (-0.33 – $0.31 \text{ kg}/\text{m}^2$) between these measurements. Cirrhosis patients had lower DXA-ASMI and ND-HGS values than healthy volunteers ($p < 0.001$). The average difference of the DXA-ASMI values did not differ between patients with and without LLE ($0.30 \text{ kg}/\text{m}^2$, $p = 0.068$). Patients were tracked for a mean of 32 months (interquartile interval: 17.52–33.96 months). Death due to cirrhosis occurred in 55 patients (38%). We found a significant interaction between DXA-ASMI and ND-HGS ($p = 0.028$). Combined, these instruments showed good ability to predict mortality (relative hazard ratio: 1.03; 95% CI: 1.00–1.05). Death occurred more frequently in patients who had a combination of $\text{DXA-ASMI} \leq 7 \text{ kg}/\text{m}^2$ and $\text{ND-HGS} \leq 25 \text{ kg}$ than in those with values higher than the cutoff. Predicted frequencies of death

with the new cutoff point and the EWGSOP cutoff were 73.70% and 54.80%, respectively. Compared to the EWGSOP cutoff, the new cutoff point for diagnosing sarcopenia identified patients with a higher risk of death.

Conclusion. In cirrhotic patients, DXA-ASMI demonstrated good results, independent of the ascites or LLE presence, and successfully identified LMM. The method had good applicability to sarcopenia diagnosis with an important prognostic value in predicting mortality, especially when combined with the ND-HGS measurement.

Descriptors: body composition; ascites; liver cirrhosis; sarcopenia; handgrip strength dynamometry; nutritional assessment; muscle strength.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cirrose hepática

Entende-se por cirrose hepática (CH), doença que se instala no fígado em decorrência de processos crônicos e progressivos de inflamação no órgão, caracterizada por fibrose hepática crônica avançada ¹. Sua etiologia pode ser alcoólica, criptogênica, viral (vírus da hepatite), biliar, cardíaca, metabólica, hereditária ou relacionada a fármacos ¹. Casuística brasileira com 196 pacientes cirróticos adultos, demonstrou que em 26% a causa da cirrose foi exclusivamente devido ao uso de álcool, 26,5% de origem viral, 12,2% devido ao uso de álcool concomitante à infecção viral e 9% por hepatocarcinoma ².

A evolução da CH é caracterizada por uma longa fase de doença hepática estável, seguida por complicações específicas locais e sistêmicas, em decorrência de disfunção hepatocelular grave e vascularização anormal do fígado ¹. Estima-se que em 10 anos, após diagnóstico de cirrose, a chance de aparecimento de alguma complicação é de aproximadamente 60%, sendo a retenção de líquidos na região abdominal, ascite, a mais frequente (50% dos casos). A ascite pode estar relacionada ao aumento de retenção renal de sódio, em função do aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em resposta à vasodilatação acentuada da circulação esplâncnica ^{3,4}.

O tratamento da ascite é baseado em dieta restrita em sódio e no uso de diuréticos. No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem ascite refratária durante seu acompanhamento clínico, que está associada a

pior prognóstico. Seu tratamento, particularmente para ascite de grande volume, envolve paracentese e administração de albumina intravenosa ⁵.

Diversos modelos prognósticos têm sido propostos e validados para pacientes com doença hepática avançada. Dentre eles, as escalas de pontuações Child-Pugh (CP) e o modelo para estágio final de doença hepática (MELD) são os mais utilizados para prever a mortalidade nessa população. A escala CP foi, originalmente, projetada para prever o resultado de pacientes com cirrose, possíveis candidatos a intervenções cirúrgicas, e estendida para determinar o prognóstico, gravidade e a resposta ao tratamento ⁶. O sistema de pontuação MELD foi inicialmente desenvolvido para prever a mortalidade precoce em pacientes com CH submetidos ao procedimento de derivação portossistêmica transjugular intra-hepática e se vale de resultados de três exames laboratoriais facilmente acessíveis: razão internacional normalizada (INR) do tempo de protrombina, bilirrubina total e creatinina sérica ⁷. Posteriormente, a aplicação da escala MELD demonstrou ser útil para prever mortalidade em curto prazo em pacientes com cirrose ^{7,8}.

O transplante hepático (TH) foi o mais importante avanço das últimas décadas no tratamento da doença hepática terminal, aceito, desde a década de 1980, como o tratamento de escolha para doenças hepáticas agudas ou crônicas irreversíveis ou progressivas. Atualmente, o critério de alocação de pacientes em lista para TH é definido pela gravidade estimada por intermédio do MELD ⁹. Este modelo matemático foi escolhido por utilizar critérios objetivos, testado e validado como bom preditor de sobrevida de pacientes adultos em lista para TH, além de apresentar maior capacidade para prever resultados em curto prazo, em comparação à escala CP ^{10,11}.

1.2. Alterações do estado nutricional na cirrose hepática

O fígado é um órgão essencialmente metabólico, localizado em posição anatômica estratégica entre a circulação portal e a sistêmica. Pela circulação portal, o fígado recebe e absorve a maior porção dos nutrientes ingeridos, que são, em parte, retidos para reserva e metabolismo próprios e, em parte, distribuídos via circulação sistêmica, onde serão eventualmente utilizados ou depositados em outros tecidos. Com dano funcional hepático, esse mecanismo é alterado, o que pode levar à desnutrição ¹².

A fisiopatologia da desnutrição em CH não é totalmente compreendida, mas baixa ingestão dietética, aumento do gasto energético, má absorção e capacidade metabólica hepática diminuída podem estar envolvidos ¹³⁻¹⁷. Possíveis motivos para o baixo consumo de energia incluem redução de apetite e saciedade devido à ascite, baixa palatabilidade de dietas pobres em sódio, encefalopatia hepática, sintomas gastrintestinais e disfunção intestinal ^{13,18-22}. A menor ingestão dietética também pode ser atribuída a aumento nos níveis de glicose circulantes e menores de grelina pós-prandial, associados a maior resistência à insulina comum nesses doentes ²³. Adicionalmente, em certos casos, pode haver aumento do gasto energético que contribui para balanço energético negativo ^{13,15-17, 24-27}.

Na CH, o mecanismo metabólico do fígado pode estar alterado, pois a estrutura hepática, o funcionamento dos hepatócitos e a circulação portal estão alterados e prejudicados, com impacto negativo no metabolismo intermediário e síntese proteica. Portanto, o risco de desnutrição em pacientes cirróticos é significativo ¹². Vale notar ainda que os mecanismos envolvidos na desnutrição

em vigência da CH envolvem um ciclo vicioso, onde a doença agrava o estado nutricional (EN) e a desnutrição agrava a doença, ao levar a dano hepático por tornar o indivíduo mais suscetível a infecções e agentes tóxicos ²⁸. Assim, a detecção precoce da desnutrição em pacientes cirróticos é fundamental para prevenir a progressão da doença.

1.3. Avaliação do estado nutricional na cirrose hepática

Na CH existem alterações nos principais compartimentos corporais. Pode ocorrer aumento na água corporal total (ACT), especialmente extracelular, e diminuição da massa magra corporal (MMC) e gordura corporal total (GC). Uma grande limitação da avaliação do EN em cirrose reside na presença da ascite, pois o desempenho, da maioria dos métodos disponíveis para avaliação nutricional (AN), é prejudicado por alterações hídricas e de geometria corporal ²⁹.

De maneira geral ascite, edema e outras complicações associadas à hepatopatia crônica, como também, alteração de imunocompetência, diminuição de síntese proteica e insuficiência renal, podem alterar os critérios objetivos tradicionalmente utilizados na AN ³⁰. Consequentemente, perda de peso, medidas antropométricas, índice creatinina-altura, balanço nitrogenado, contagem de linfócitos, dosagem sérica de albumina, transferrina, pré-albumina e proteína ligada ao retinol devem ser interpretados com restrições na avaliação do EN de pacientes cirróticos ³¹.

As medidas de composição corporal (CC) contemplam distintos modelos. Um deles é o bicompartimental que compreende a medida da GC e

da MMC, que em conjunto definem o peso corporal total. A medida da GC pode ser obtida por antropometria, por meio da aferição de dobras cutâneas, enquanto a MMC pode ser estimada pelo índice creatinina/altura, circunferências musculares e dosagem de proteínas séricas. O modelo bicompartimental pressupõe que os componentes da MMC estão presentes, na mesma proporção, em todos os indivíduos. No entanto, nos cirróticos, essa condição não é válida, pois edema e ascite ocasionam erros nestas estimativas, o que limita o uso deste modelo ³².

A presença de edema pode influenciar medidas antropométricas como dobra cutânea tricipital (DCT), dobra cutânea subescapular, circunferência muscular do braço (CMB) e circunferência do braço (CB) ¹². Adiciona-se que essas medidas são susceptíveis a variações intra e inter-observadores e ainda não existem equações de correção específicas para pacientes com doença hepática ¹².

Existem outros métodos para estimar os distintos compartimentos de CC. Dentre eles, a bioimpedância elétrica (BIA) é um dos mais adotados na prática clínica por sua simplicidade e relativa acessibilidade, no entanto seu desempenho é influenciado pela distribuição da água intracelular e extracelular. Com isso, a análise de CC em cirróticos por BIA também pode ser prejudicada pelas alterações hídricas, comuns nessa população de pacientes ³³.

O desempenho de métodos, rotineiramente utilizados na prática clínica e - mesmo os mais sofisticados -, para avaliação da CC é limitado na CH ¹². Em 69 pacientes cirróticos, a estimativa de MMC por técnica de diluição isotópica, adotada como método referência para estimar a ACT, pouco se correlacionou com resultados de ferramentas tradicionais [avaliação subjetiva global, DCT,

CB, CMB, testes laboratoriais, FAM e absorciometria radiológica de dupla energia (DXA)]. Apenas a CMB e FAM mostraram-se sensíveis na estimativa subjetiva de perda muscular nesses pacientes ³⁴. Vale notar, ainda, que nesse estudo DXA foi aplicado para avaliação de MMC e incluiu na medida a região abdominal, mesmo em pacientes com ascite ³⁴. Isso pode comprometer os resultados de estimativa de MMC, ao incluir a medida da água. Entretanto, DXA possibilita a análise de CC em regiões extra-abdominais, o que poderia evitar a influência da ascite nessa medida.

Diante do nosso conhecimento sobre, a avaliação de massa muscular esquelética apendicular (MMA) por DXA não foi testada em pacientes cirróticos, que permanecem sem método de referência para avaliação da CC e, principalmente da massa muscular (MM).

1.4. Sarcopenia na cirrose hepática

A sarcopenia é frequente em cirrose ³⁵. Sarcopenia' (do grego, 'sarx' - carne + 'penia' - perda) descreve condição causada por perda de massa, força e/ou desempenho musculares relacionadas com envelhecimento (primária) e doença aguda e crônica (secundária) ^{36,37}.

A síndrome de sarcopenia está tradicionalmente relacionada ao aumento da idade, mas pode ser desencadeada por inflamação e/ou inatividade física. Existe relação entre sarcopenia e desuso (imobilidade, inatividade física ou repouso prolongado), inflamação (resistência à insulina ou ativação de vias pró-inflamatórias) e inadequada ingestão de macro e micronutrientes associadas à doença aguda e crônica ³⁸.

As causas de sarcopenia em CH podem incluir a degradação proteica do músculo esquelético, em parte atribuídas à hiperamonemia, condição comum em pacientes cirróticos, que pode envolver maior produção de miostatina, um reconhecido inibidor de deposição e crescimento do músculo esquelético.^{39,40}

A prevalência de sarcopenia em pacientes com CH pode chegar a acometer 70% dos doentes^{41,42}. É fator independente de mortalidade com risco de óbito duas vezes maior que o observado em pacientes não-sarcopênicos. Também piora a sobrevida após TH⁴³⁻⁴⁶.

Em 2000, os custos em saúde atribuídos à sarcopenia foram estimados em US\$ 18,5 bilhões no EUA. Este custo foi relacionado à diminuição da capacidade funcional e autonomia, com consequente aumento em quedas, fraturas, incapacidade e mortalidade. No cenário clínico, a MM diminuída está associada a complicações infecciosas, duração prolongada de ventilação mecânica, maior tempo de internação, readmissão para o hospital e maior necessidade de cuidados para reabilitação após a alta hospitalar⁴⁷.

1.5. Diagnóstico de sarcopenia na cirrose hepática

O diagnóstico preciso de sarcopenia é essencial para indicação de intervenções apropriadas e prevenção de desfechos clínicos negativos. Portanto, seu diagnóstico deve ser avaliado para todos os doentes crônicos, independentemente da idade, peso corpóreo ou EN⁴⁸.

O diagnóstico de sarcopenia, na prática clínica, pode ser mascarado por excesso de tecido adiposo e alterações hídricas, como ascite, que

interferem no desempenho dos métodos disponíveis para a estimativa de MM^{29,49-51}. Consequentemente, a perda de MM em pacientes cirróticos é frequentemente subestimada por métodos antropométricos, de CC e bioquímicos⁴⁹⁻⁵¹. Nesse cenário, as metodologias para estimativa de força e desempenho musculares em pacientes com cirrose estão bem estabelecidas para o diagnóstico de sarcopenia, porém não existe um método de referência para avaliar MM nessa população⁵².

O Consenso Europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia (EWGSOP) identificou tomografia computadorizada (TC) e DXA como métodos de referência para a avaliação de MM e a força do aperto de mão (FAM) medida por dinamometria para avaliação de força muscular em pacientes idosos, principal população afetada pela sarcopenia³⁶. Desde a publicação do EWGSOP, a aplicação dessas ferramentas vem sendo considerada para avaliação de MM em outras populações de pacientes, incluindo cirróticos⁵³⁻⁵⁵.

No entanto, pacientes idosos podem ocasionalmente apresentar edema (principalmente de membros inferiores, por insuficiência venosa), ainda que a presença de ascite não seja comum nessa população, uma vez que constitui, em geral, condição clínica decorrente de doença crônica³⁶. Em suma, os métodos indicados para análise de sarcopenia em idosos podem não reproduzir bons resultados em pacientes com ascite, mas até agora essa hipótese permanece por ser melhor explorada⁵⁵.

Com base nessa observação, o racional do presente estudo parte do princípio de que a presença de ascite pode prejudicar o desempenho de métodos de avaliação da CC que incluam a região abdominal na estimativa da MM em pacientes cirróticos, como a TC. Por conseguinte, para um método de

CC ser considerado referência para estimar MM em pacientes cirróticos, seu desempenho não deve sofrer a influência da ascite e edema.

A maioria dos estudos que avaliam sarcopenia em CH valem-se de TC abdominais solicitadas para acompanhamento clínico da cirrose ⁵⁶⁻⁶⁰. Os autores utilizam as imagens disponíveis de TC, de forma retrospectiva, para a estimativa de MM nesses pacientes ⁵⁶⁻⁶⁰. Todavia, além de não serem padronizados entre si para estimar a MM, esses estudos possuem limitações metodológicas, descritas em detalhes na Tabela 1. Evidencia-se que a possível influência da presença de ascite na avaliação de MM, a partir de imagens abdominais, vem sendo sistematicamente ignorada.

Existem vantagens em usar DXA em relação a TC. A DXA é mais segura (emite 15 vezes menos radiação) e acessível para a prática clínica que TC. O presente estudo buscou avaliar seu desempenho na avaliação da MM de pacientes cirróticos com ascite e edema em membro inferior (EMI), para diagnóstico de sarcopenia e seu valor prognóstico para mortalidade isolado e/ou associado a estimativa da força no aperto de mão não-dominante (FAM-ND), medida por dinamometria ⁶³.

A potencial aplicação de DXA para essa finalidade valeu-se de sua capacidade em estimar MM com uso do índice de massa muscular esquelética apendicular (IMMA), que não considera a região abdominal (onde a ascite se concentra). O IMMA se correlaciona com MM corporal e sua estimativa é feita a partir da quantidade de massa magra dos braços e pernas, que são principalmente compostos por músculo (exceto por uma pequena quantidade de tecido conjuntivo e pele). ⁶¹⁻⁶³

Assim, nossa hipótese considerou que a estimativa de MM em cirróticos por IMMA-DXA não é influenciada pela ascite e EMI, é capaz de identificar baixa MM e tem valor prognóstico para mortalidade. Nessas condições, IMMA-DXA pode ser útil para complementar medidas de força muscular no diagnóstico de sarcopenia nessa população.

A confirmação de nossa hipótese pode contribuir para o melhor diagnóstico e consequente controle de sarcopenia em cirróticos, na busca de melhor qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

Tabela 1 - Qualidade de estudos que avaliaram MM por TC para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes cirróticos

PONTUAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA (0-5)*								
Ref.	n	Massa Muscular	Desenho	Dados	Sujeitos	Comparação	Sarcopenia	TOTAL
29	142	IMME L3 (cm ² /m ²) [€]	0	0	0	0	0	0
35	163	Psoas total (mm ²)	0	0	0	0	NA	0
41	112	IMME L3 (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0
43	130	IMME L3 (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0
46	204	Psoas L3 (cm ²)	0	0	0	0	0	0
54	248	IMME L3 (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0
55	562	Psoas umbilical/altura	0	0	0	0	NA	0
56	65	Psoas L4/altura (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0
57	207	Psoas total (mm ²)	0	0	0	0	1	1
58	111	IMME L3 (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0
59	338	IMME L3 (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0
60	234	IMME L3 (cm ² /m ²)	0	0	0	0	0	0

Desenho: prospectivo (1) ou retrospectivo (0); *Dados:* obtidos especificamente para medida de massa muscular (1) ou restritos para pacientes que fizeram TC para diagnóstico hepático (0); *Sujeitos:* inclusão consecutiva de todos os sujeitos elegíveis (1) ou pontual, de acordo com a ordem em que os sujeitos foram submetidos à TC para diagnóstico hepático (0); *Comparação:* comparação com outros métodos de CC e/ou antropométricos, sim (1) ou não (0); *Sarcopenia:* diagnosticada por pontos de corte desenhados para a população estudada (1) ou para outras populações (0). [€] TC e ressonância magnética; IMME L3: índice de massa muscular esquelética calculado a partir da imagem da vértebra lombar 3; Psoas L3: Músculo psoas a partir da imagem da vértebra lombar 3; Psoas L4: Músculo psoas a partir da imagem da vértebra lombar 4; Ref: referência; NA: não se aplica.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar o desempenho de DXA na obtenção do IMMA na estimativa de massa muscular para diagnóstico de sarcopenia e seu valor prognóstico associado à FAM-ND em pacientes cirróticos.

2.2. Específicos

- Avaliar a influência da ascite na estimativa de MM por meio da medida do IMMA, obtido por DXA, em pacientes cirróticos;
- Avaliar a capacidade do IMMA, obtido por DXA, em identificar baixa MM em pacientes cirróticos;
- Avaliar a influência do EMI na estimativa de MM por meio da medida IMMA, obtido por DXA, em pacientes cirróticos;
- Avaliar o valor da associação de IMMA, obtido por DXA, e FAM-ND no diagnóstico de sarcopenia e prognóstico de mortalidade.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

Todos os procedimentos envolvidos no protocolo do presente estudo foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq 0646/11, Anexo A) e registrados no www.clinicaltrials.gov (NCT02421848).

3.2. Desenho do protocolo do estudo

Para testar o desempenho de IMMA-DXA no diagnóstico de sarcopenia em pacientes com cirrose, o protocolo do presente estudo foi desenvolvido em quatro etapas, com o objetivo de responder a quatro questões principais: 1) se a presença de ascite influencia a medida de IMMA-DXA em cirrose, avaliada através da comparação dos valores de IMMA-DXA obtidos a partir de pacientes com cirrose e ascite antes e após paracentese; 2) se o IMMA-DXA é capaz de identificar baixa massa muscular, avaliada através da comparação de valores de IMMA-DXA obtidos de pacientes com cirrose e voluntários saudáveis; 3) se a estimativa de MM por IMMA-DXA pode ser influenciada por edema clinicamente detectável, avaliada comparando-se os valores de IMMA-DXA obtidos de pacientes com e sem EMI; e 4) se o IMMA-DXA, sozinho e/ou combinado com FAM-ND, apresenta valor prognóstico para mortalidade e sua conformidade no diagnóstico de sarcopenia. Para avaliar seu valor prognóstico

para mortalidade, aplicou-se modelos de mortalidade ajustados para diferentes variáveis que pudessem impactar a estimativa de MM e/ou doença. Para avaliar a conformidade no diagnóstico de sarcopenia, comparou-se o diagnóstico de sarcopenia identificado através do ponto de corte de referência (EWGSOP) para IMMA-DXA e FAM-ND e ponto de corte obtido no final do estudo para IMMA-DXA e FAM-ND ^{36, 63}.

Na véspera do desenvolvimento de todas as atividades deste estudo, pacientes com cirrose e voluntários saudáveis foram orientados a não praticar atividade física, não ingerir álcool e a suspender o uso de diurético (para aqueles que faziam uso) ⁶⁴. Imediatamente antes dos exames, os participantes do estudo foram orientados a esvaziar a bexiga, retirar adornos, metais e utilizar vestimenta típica de centro cirúrgico. Após 4h em jejum, os participantes foram admitidos no Ambulatório da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) às 7h para a coleta de dados demográficos [peso, altura e índice de massa corporal (IMC)]. Posteriormente, foram transferidos para o Centro de Estudos de Gasto Energético e Composição Corporal (CEGECC) e submetidos às avaliações de MM por IMMA-DXA e de força muscular por FAM-ND ⁶³. Para os pacientes com cirrose, a etiologia, idade, presença de encefalopatia hepática, uso de diuréticos, infecção, função renal, presença de varizes esofágicas e gravidade da doença (medidas através das escalas MELD e CP) foram também registradas, a partir de dados atualizados e disponíveis nos prontuários dos pacientes ⁹. Ascite e EMI foram avaliados por exame físico.

Os eventos de mortalidade foram registrados para todos os pacientes cirróticos por telefonemas efetuados até 36 meses do início do estudo. Todos os procedimentos do presente protocolo foram realizados por pesquisador único (GBS), devidamente treinado.

3.3. Sujeitos da pesquisa

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, 144 pacientes com CH, provenientes do Ambulatório da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do ICHC da FMUSP, e 20 voluntários saudáveis do sexo masculino, provenientes do quadro de funcionários da FMUSP, foram selecionados para participar do estudo, de acordo com critérios de inclusão e exclusão específicos.

De 144 pacientes incluídos, selecionaram-se 20 pacientes cirróticos, com ascite volumosa e indicação de paracentese, para avaliar a influência da presença de ascite na estimativa da MM por DXA, que foi feita estabelecendo o IMMA-DXA antes e 30 minutos após paracentese. Para avaliar a capacidade do IMMA-DXA em identificar baixa MM, os resultados obtidos a partir desses 20 pacientes foram comparados com os obtidos de 20 indivíduos voluntários controles saudáveis, pareados por idade, peso e altura. Adicionalmente, em três desses vinte pacientes (os três últimos) também foram obtidas estimativas de IMMA-DXA até 7 dias após paracentese. A influência do EMI na estimativa de MM por IMMA-DXA foi avaliada na amostra total. A capacidade do IMMA-DXA, isolado ou em conjunto com FAM-ND, na predição de mortalidade foi

avaliada nos pacientes que tinham todas as variáveis testadas nos modelos de mortalidade ($n = 129$).

Realizou-se estudo piloto com outros 15 pacientes com cirrose, além dos 144 já descritos, para determinar o coeficiente de variação (CV) e erro estimado do aparelho de DXA, usado para o cálculo do IMMA específico para a população do presente estudo (Anexo B). Esta informação foi utilizada para calcular o tamanho da amostra necessária para testar a influência de ascite sobre IMMA-DXA. A distribuição dos sujeitos da pesquisa está ilustrada na Figura 1.

Todos os indivíduos envolvidos no estudo assinaram um termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) antes de participarem dos procedimentos envolvidos em seu protocolo (Anexo C).

Figura 1 - Distribuição dos Sujeitos da Pesquisa

Legenda: IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular estimado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia; CV, coeficiente de variação.

3.3.1. Critérios de inclusão

- Idade acima de 18 anos, sexo masculino ⁶⁵;
- Estar na lista de pacientes com cirrose atendidos no Ambulatório da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do ICHC da FMUSP, de acordo com o seguinte perfil: escala CP com pontuação entre 5 e 13 e escala MELD entre 6 e 43.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Doença aguda ou crônica concomitante com possível complicação que pudesse intervir nos resultados: HIV-positivo, câncer, insuficiência renal, cardíaca ou pulmonar⁶⁴;
- Presença de comprometimento cognitivo que impedisse a participação no estudo;
- Uso de prótese ortopédica, de qualquer tipo, que impedisse a realização do DXA.

3.4. Cálculo do tamanho da amostra

No estudo piloto, realizado com 15 pacientes cirróticos com ascite, a variação média do IMMA-DXA foi de 0,27 kg/m². O erro médio estimado do aparelho foi 0,07 kg/m², usando o software Power G (versão 3.1.9.2, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Alemanha). A seguir, calculou-se o tamanho amostral para analisar a influência da ascite no IMMA-DXA, considerando a variabilidade de 0,27 kg/m² entre as medidas IMMA-DXA pré e pós-paracentese. Estimou-se 20 pacientes cirróticos com ascite volumosa considerando 80% de poder em nível de 5% de significância, em teste T de equivalência com região de similaridade de 0,20 kg/m² (2,77 vezes o erro médio estimado do aparelho de 0,07 kg/m²)⁶⁶.

Para analisar a capacidade do IMMA-DXA em avaliar baixa MM em cirrose, a amostra de 20 pacientes foi adequada para identificar diferenças de 1,40 kg/m² para os valores de IMMA-DXA e 7,20 kg para FAM-ND com os

mesmos 80% de poder e nível de 5% de significância, considerando o valor de desvio padrão (DP) de IMMA-DXA ($\cong 8.0$) e FAM-ND ($\cong 1.5$).

Para analisar a influência do EMI na estimativa de MM por IMMA-DXA, um tamanho amostral mínimo de 140 indivíduos considerou 90% de poder, com nível de significância de 5%, para detectar uma diferença de 0,60 kg/m² em relação a EMI, considerando DP de 1,20 kg/m² para IMMA-DXA.

Para a análise do valor prognóstico de sarcopenia, diagnosticada pela aplicação de IMMA-DXA, foi estimado uma amostra mínima de 120 pacientes, para o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, considerando nível de significância de 5% e taxa de eventos de 36% em 36 meses de seguimento, com 80% de poder para detectar uma razão de risco relativo (HR) de 2,5 para IMMA-DXA em relação à mortalidade ⁶⁷.

3.5. Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica incluiu medidas de peso, altura e cálculo de IMC. O peso atual do paciente foi aferido em balança componente de sistema de pletismografia de deslocamento aéreo (BOD POD® Body Composition System; Life Measurement Instruments, Concord, CA), calibrada semanalmente e conforme orientação do fabricante. Durante a avaliação, o paciente permaneceu em pé, no centro da base da balança, descalço e usando apenas roupas íntimas. Registrou-se o peso em kg com a variação mínima de 10g.

Para a mensuração da altura utilizou-se estadiômetro, modelo Sanny. Durante o procedimento, o paciente manteve-se de costas para o seu

marcador, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente e braços estendidos ao lado do corpo. A leitura foi feita no centímetro mais próximo, quando a haste horizontal da barra vertical da escala de estatura encostou-se à cabeça do indivíduo. O IMC foi determinado pelo peso do indivíduo dividido por sua altura ao quadrado ⁶⁸.

Após a aferição das medidas antropométricas, realizou-se exame físico para avaliação da presença da ascite e EMI.

3.6. Avaliação de composição corporal por DXA

A CC foi estimada por equipamento de DXA (Discovery model, Hologic Inc®, Bedford, MA, EUA) e utilizando-se o software APEX (versão 4.02 Hologic Inc®, Bedford, MA, EUA). O DXA foi calibrado no início do estudo, utilizando o *phantom* de CC fornecido pelo fabricante ⁶⁹. Através de sua aplicação, as medidas em quilos de MMC (que considera a região abdominal para análise) e segmentar (que considera apenas os membros) e GC (kg e %) foram obtidas em todos os indivíduos. A MMA foi calculada como a soma da massa magra dos quatro membros obtida por DXA e o IMMA-DXA através da aplicação da seguinte equação: $MMA / altura^2 (m)$ - Figura 2 (Anexo D) ²⁷.

Figura 2 - Voluntário no exame de DXA (Discovery model, Hologic Inc ®, Bedford, MA, US)

3.7. Avaliação da força muscular

A avaliação de força muscular foi feita através da medida de FAM, com uso de dinamômetro digital (Charder Co Ltda ®, Taichung City 41262, Taiwan; Figura 3). Durante a análise, os indivíduos permaneceram sentados em cadeira de altura ajustável, com as pernas na posição vertical e os pés apoiados no chão, a fim de obter um ângulo reto nas articulações do quadril, joelho e tornozelo. O braço teste permaneceu junto ao corpo, com o cotovelo flexionado em posição de 90°, com a palma da mão virada em direção ao corpo, com o polegar apontado para cima. O braço que não estava sendo avaliado permaneceu apoiado e relaxado sobre a coxa. Os indivíduos foram

incentivados verbalmente a produzir sua força de preensão máxima (FPM; Figura 4) ^{70,71}.

Figura 3 - Dinamômetro Charder MG-4800

Figura 4 - Voluntário realizando teste de dinamometria

O teste foi aplicado no braço não-dominante. O melhor resultado de três tentativas, com pausa de um minuto entre elas, foi registrado em kg. Para esse registro, o instrutor do teste precisou estar convencido de que o participante apertou o dinamômetro com esforço máximo. Em caso contrário, o resultado não foi registrado. O instrutor avaliou subjetivamente a qualidade das medições da força de preensão, por meio de criteriosa observação de expressões faciais, contração dos músculos do braço e mão, variação no fluxo sanguíneo da falange e a consistência nas três tentativas^{63,70,71}.

O instrutor do teste anotou a mão dominante de cada participante.

3.8. Paracentese

Após as análises iniciais de DXA e FAM, os pacientes recrutados e com indicação absoluta de paracentese, receberam um lanche, foram convidados a urinar e colocados em posição supina e com a cabeça elevada em 30°, a fim de permitir o acúmulo de líquido no abdômen inferior. Após anestesia local com lidocaína a 2% (Medicação genérica - Hipolabor, Minas Gerais, Brasil), foi realizada a punção abdominal na fossa ilíaca esquerda ou na linha média da região suprapúbica, utilizando cateter Jelco de calibre 14.

Quando o volume de ascite retirado foi maior que dois litros os pacientes receberam 50 mL de albumina humana intravenosa a 20% para cada dois litros de ascite retirada (20 Alburex, CSL Behring)⁷². Durante e 30 minutos depois do procedimento de paracentese, os pacientes permaneceram deitados, para obter melhor estabilização hídrica e minimizar o EMI⁷³. Todas as paracenteses foram realizadas por cirurgião hepatologista experimentado, em ambiente hospitalar estéril, sem necessidade de internação.

3.9. Transplante hepático, sobrevida e diagnóstico de sarcopenia

Os pacientes foram acompanhados em relação à realização de TH. Esta variável foi considerada na predição de mortalidade.

O valor prognóstico de sarcopenia em cirrose foi estabelecido pela sua relação com mortalidade. Considerando que sarcopenia é definida pela diminuição da massa, força e/ou desempenho musculares, estudamos a interação, isolada e conjunta, entre IMMA-DXA e FAM-ND (em valores obtidos

em testes com mão não-dominante)⁷¹ com sobrevivência. O efeito da possível interação entre IMMA-DXA e FAM-ND na sobrevida e a capacidade dessas medidas combinadas em prever mortalidade em pacientes com cirrose também foram avaliadas em modelos de mortalidade ajustados para variáveis que pudessem influenciar a MM e/ou a gravidade da cirrose (escala CP, TH, EMI, MELD e idade) ⁹.

Um ponto de corte específico para a predição de mortalidade foi obtido a partir de tercis dos valores de IMMA-DXA e FAM-ND. A probabilidade de sobrevivência de pacientes com sarcopenia, diagnosticada por este ponto de corte foi calculada e comparada com o ponto de corte de referência proposto pelo EWGSOP ($\text{IMMA-DXA} < 7,26 \text{ kg/m}^2 + \text{FAM-ND} < 30 \text{ kg}$) ³⁶.

Eventos de morte foram registrados por telefonemas decorridos até 36 meses do início do estudo e só foram computados quando relacionados diretamente a uma complicação da cirrose.

3.10. Análise estatística

No presente estudo, os resultados foram expressos em média $\pm$ DP, mediana e intervalo interquartil [IIQ, (25-75%)] ou porcentagem, de acordo com a distribuição normal ou tipo de variável; e analisados utilizando-se o software R 3.1.3 (Team R Núcleo de 2015, Viena, Áustria). Utilizamos nível de significância de 5% para todas as análises, que incluíram quatro etapas:

1. *Influência da ascite na medida do IMMA-DXA*: diferenças dos valores de IMMA-DXA dos pacientes com CH entre os períodos pré e pós-paracentese foram avaliadas por teste t de Student pareado. A

concordância entre os valores de IMMA-DXA obtidos nos dois períodos (pré e pós-paracentese) foi avaliada de acordo com o coeficiente de correlação de concordância de Lin (CCC), gráfico de Bland-Altman, intervalos de confiança de 95% (IC) e CV. Realizou-se teste de equivalência para verificar se a diferença média do IMMA-DXA pré e pós- paracentese foi equivalente ao CV do aparelho ⁶⁹.

2. *Capacidade do IMMA-DXA em identificar baixa MM em cirrose:* diferenças dos valores de IMMA-DXA entre os pacientes com CH e o grupo de voluntários saudáveis foram avaliadas por teste t de Student não pareado.
3. *Influência do edema na medida do IMMA-DXA:* diferença dos valores de IMMA-DXA dos pacientes cirróticos com EMI e sem EMI foram avaliadas pelo teste t de Student não pareado, diferença média e pelo coeficiente de determinação (R^2).
4. *Valor prognóstico e diagnóstico de sarcopenia por IMMA-DXA e FAM-ND:* a correlação entre IMMA-DXA e FAM-ND foi avaliada por correlação de Pearson (r) e análise de dispersão em pares. A influência do TH na mortalidade foi avaliada através comparação de óbitos dos grupos de pacientes transplantados e não transplantados com uso do teste de Mann-Whitney. Estimou-se HR e testes de interação entre IMMA e FAM-ND em modelos de riscos proporcionais de Cox independentes e múltiplos, ajustados por idade, CP, TH, EMI e MELD ⁹. A influência de EMI na capacidade de IMMA-DXA para estimar MM foi testada considerando o efeito de interação (IMMA-DXA:EMI) neste modelo. O modelo final incluiu apenas variáveis significativas para

predição de mortalidade. Probabilidades de sobrevivência foram estimadas por meio do método de Kaplan-Meier comparadas pelo teste de log-rank. Além disso, avaliaram-se medidas descritivas de mortalidade, segundo tercis dos valores de IMMA e FAM-ND, para a obtenção de pontos de corte de mortalidade. As taxas de sobrevivência do diagnóstico de sarcopenia obtidas a partir deste ponto de corte foram testadas, utilizando o método de Kaplan-Meier e comparadas por teste log-rank, com aquelas apenas obtidas com uso do ponto de corte sugerido pelo EWGSOP para valores de IMMA-DXA e FAM-ND ³⁶.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características descritivas da amostra

Pacientes (idade média 54,50 anos, IIQ, 48-62 anos) com cirrose de diferentes etiologias (59% alcoólicos, 20% viral, 12% criptogênica e 9% outros) foram incluídos no estudo. As características da amostra estão apresentadas na Tabela 2. A distribuição dos pacientes de acordo com a escala CP foi de 17% Child A, 54% Child B e 29% Child C; o valor médio da escala MELD foi de 14,38 (IIQ, 11-17). A ascite estava ausente ou controlada em 63% dos pacientes e moderada, volumosa ou refratária em 37% dos pacientes; 72 (50%) pacientes apresentaram EMI; e 16 (11,10%) pacientes foram submetidos a TH, com intervalo de 38 a 1001 dias (mediana, 530 dias, IIQ, 226-652 dias) após a inscrição.

Tabela 2 - Características e CC da amostra total de pacientes com cirrose

Variável	Cirróticos	
	Média ± DP	Mediana [IIQ]
Idade (anos)	54,50 ± 9,90	55 [48 - 62]
Peso (kg)	76,70 ± 13,90	75,10 [66,40 - 85,90]
Altura (m)	1,70 ± 0,10	1,70 [1,60 - 1,70]
Escala Child-Pugh	8,33 ± 2,00	8 [7 - 10]
Escala MELD	14,38 ± 5,40	13,50 [11 - 17]
Uso de Diurético (%)	85,92	
Ascite ausente (%)	26,00	
Ascite controlada (%)	37,20	
Ascite moderada (%)	14,00	
Ascite refratária (%)	7,80	
Ascite volumosa (%)	15,00	
Encefalopatia Hepática (%)	16,70	
Infecção crônica ou recorrente (%)	1,00	
Função renal (boa) (%)	99,00	
Presença de varizes de esôfago (%)	30,83	
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	26,60 ± 4,50	26,30 [23 - 29,80]
Força do aperto de mão não-dominante (kg)	28,70 ± 8,90	28,60 [22,70 - 35,70]
Gordura Corporal (kg)	16,40 ± 8,70	15,20 [10,80 - 21,50]
Massa Magra Corporal (kg)	57,90 ± 10,90	58,70 [52,20 - 64,30]
Gordura Corporal (%)	22,80 ± 7,30	22,10 [17,20 - 27,90]
IMMA-DXA (kg/m ²)	7,66 ± 1,20	7,70 [6,90 - 8,50]

Legenda: Dados obtidos de 144 pacientes com cirrose hepática, exceto FAM-ND e IMMA-DXA obtidos de 129 pacientes. Valores de composição corporal foram obtidos com uso da absorciometria radiológica de dupla energia. CC, composição corporal; DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; MELD, modelo para estágio final de doença hepática; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular obtido por absorciometria radiológica de dupla energia.

A Tabela 3 apresenta os dados demográficos, antropométricos e de CC obtidos no momento pré-paracentese dos 20 pacientes estudados separadamente para a verificação da influência da ascite no desempenho de DXA. Em comparação com voluntários saudáveis, os pacientes foram semelhantes quanto à idade, peso e altura, mas apresentaram menor FAM-ND, GC e IMMA-DXA ($p < 0,001$); e maior MMC ($p = 0,021$).

Tabela 3 - Resultados de CC de pacientes cirróticos com ascite e voluntários saudáveis

Variável	Voluntários Saudáveis	Pacientes Cirróticos	Valor p^1
Idade (anos)	53,8 ± 10,37	55,35 ± 9,84	0,630
Peso (kg)	79,84 ± 8,22	79,63 ± 12,23	0,950
Altura (m)	1,67 ± 0,04	1,7 ± 0,07	0,121
IMC (kg/m ²)	28,87 ± 2,78	27,8 ± 4,07	0,338
FAM-ND (kg)	39,69 ± 6,27	25,0 ± 8,40	<0,001
Gordura corporal (kg)	20,57 ± 4,22	13,23 ± 4,44	<0,001
Massa magra corporal (kg)	60 ± 6,73	66,27 ± 9,50	0,021
Gordura corporal (%)	25,64 ± 3,66	16,41 ± 4,35	<0,001
IMMA-DXA (kg/m ²)	9,29 ± 0,95	7,76 ± 1,45	<0,001

Legenda: ¹ teste t de Student não pareado. Dados obtidos de 20 pacientes de cada grupo com uso da absorciometria radiológica de dupla energia e expresso em média ± desvio padrão. CC, composição corporal; IMC, índice de massa corporal; FAM-ND, força do aperto da mão não-dominante; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular estimado por absorciometria radiológica de dupla energia.

4.2. Influência da ascite no desempenho de DXA na estimativa de massa muscular

Em média, 7,4 litros de ascite foram removidos por paracentese. A Tabela 4 apresenta e compara os dados de CC obtidos antes e após

paracentese. Houve diminuição significativa dos valores de MMC ($p < 0,001$), mas não dos valores de IMMA-DXA ($p = 0,786$) (Gráfico 1). Adicionalmente, observou-se diminuição significativa nos valores pós-paracentese para peso corpóreo ($p < 0,001$), IMC ($p < 0,001$) e GC em kg ($p = 0,001$).

Tabela 4 - Resultados de CC obtidos em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese

Variáveis	Pré-Paracentese	Pós-Paracentese	Diferença média	IC 95%	Valor p^1
Peso (kg)	79,6 $\pm$ 12,2	73,3 $\pm$ 11,8	6,28	5,3;7,3	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,0 $\pm$ 4,1	25,7 $\pm$ 4,0	2,13	1,8;2,4	<0,001
Gordura corporal (kg)	13,2 $\pm$ 4,4	12,2 $\pm$ 4,16	1,03	0,5;1,6	0,001
MMC (kg)	66,3 $\pm$ 9,5	61,2 $\pm$ 9,56	5,11	4,4;5,9	<0,001
Gordura corporal (%)	16,4 $\pm$ 4,3	16,4 $\pm$ 4,5	0	-0,5;0,5	1
IMMA-DXA (kg/m ²)	7,8 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,5	-0,01	-0,1;0,1	0,786

Legenda: ¹ teste t de Student pareado. Dados obtidos de 20 pacientes com uso da absorciometria radiológica de dupla energia e expressos em média $\pm$ desvio padrão. CC, composição corporal; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; MMC, massa magra corporal; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia.

As medidas de IMMA-DXA, obtidas entre os períodos pré e pós-paracentese, apresentaram bom CCC, no valor de 0,99, com diferença média de -0,01 kg/m², IC de 95% (-0,09; 0,07), e com limites de concordância de 95% de -0,33 a 0,31 kg/m² (Gráfico 2). Também não foram encontradas diferenças significativas do IMMA-DXA avaliado em períodos alternados até 7 dias pós-paracentese (Gráfico 3).

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão do IMMA-DXA obtido em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese

Legenda: IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia, expresso em kg/m^2 .

Gráfico 2 - Gráficos de Bland-Altman da correlação do IMMA-DXA em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese

Legenda: IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia, expresso em kg/m^2 ; CCC, coeficiente de correlação de concordância de Lin. Linha horizontal sólida: diferença média entre IMMA-DXA, kg/m^2 (-0,01; IC 95% -0,09; 0,07); linhas tracejadas: limites de concordância de 95% (-0,335 a 0,315).

Gráfico 3 - Acompanhamento individual do IMMA-DXA obtido de 3 pacientes cirróticos com ascite até 7 dias pós-paracentese

Legenda: IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia, expresso em kg/m^2 .

O teste de equivalência mostrou que a diferença média do IMMA-DXA encontrada antes e após paracentese foi inferior ao CV do equipamento (diferença média = $0,01 \text{ kg/m}^2$, DP = $0,16 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$).

4.3. Capacidade do IMMA-DXA em identificar baixa massa muscular

Os pacientes com cirrose e voluntários saudáveis apresentaram idade ($53,80 \pm 10,37$ vs. $55,35 \pm 9,84$ anos), peso ($79,84 \pm 8,22$ vs. $79,63 \pm 12,23$ kg) e altura semelhantes ($1,67 \pm 0,04$ vs $1,70 \pm 0,07$ m). Massa e força musculares foram significativamente menores no grupo de cirrose que em voluntários saudáveis (25 kg e $7,76 \text{ kg/m}^2$ vs $39,69 \text{ kg}$ e $9,29 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$). O Gráfico 4 mostra a diferença entre os valores de IMMA-DXA obtidos no grupo de voluntários saudáveis e cirróticos ($9,29 \text{ kg/m}^2$ e $7,76 \text{ kg/m}^2$, respectivamente; p

< 0,001) e reforça visualmente o efeito neutro da ascite na estimativa do IMMA-DXA. O valor da GC foi menor ($p < 0,001$) e os valores de MMC foram maiores ($p = 0,021$) em pacientes com cirrose e ascite (Tabela 2).

A Tabela 5 mostra que, entre as variáveis estudadas, IMMA-DXA foi positivamente correlacionado por correlação de Pearson com o peso, IMC, GC e FAM-ND ($r = 0,64$, $p < 0,001$; $r = 0,76$, $p < 0,001$; $r = 0,56$, $p = 0,069$ e $r = 0,70$, $p < 0,001$, respectivamente).

Gráfico 4 - Gráfico *boxplot* do IMMA-DXA em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese, e em voluntários saudáveis

Legenda: IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia.

Tabela 5 - Correlação de variáveis de CC com o IMMA-DXA em pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese

Variável	Pré-paracentese			Pós-paracentese		
	r	IC 95 %	Valor p	r	IC 95%	Valor p
Peso (kg)	0,64	0,42;0,80	<0,001	0,80	0,55;0,92	<0,001
Altura (m)	-0,19	-0,47; 0,13	0,24	-0,08	-0,50;0,38	0,750
IMC (kg/m ²)	0,76	0,59;0,87	<0,001	0,84	0,63;0,94	<0,001
Escala MELD	0,08	-0,37; 0,51	0,727	0,06	-0,39; 0,49	0,784
Gordura corporal (kg)	0,56	0,30; 0,74	<0,001	0,41	-0,03; 0,72	0,069
MMC (kg)	0,41	0,11; 0,64	0,009	0,82	0,59; 0,93	<0,001
Gordura corporal (%)	0,41	0,11; 0,64	0,009	0,09	-0,37; 0,51	0,704
FAM-ND (kg)	0,70	0,37; 0,88	<0,001	NM	NM	<0,001

Legenda: teste correlação de Pearson. Dados obtidos de 20 pacientes com uso da absorciometria radiológica de dupla energia. CC, composição corporal; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia expresso em kg/m²; r, correlação de Pearson; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; MELD, modelo para estágio final de doença hepática; MCC, massa magra corporal; FAM-ND, força do aperto de mão não-dominante; NM, não medido.

4.4. Influência de edema em membro inferior no desempenho de DXA na estimativa de massa muscular

A diferença média dos valores de IMMA-DXA não divergiu entre os pacientes com EMI e sem EMI (0,30 kg/m², $p = 0,068$). Adicionalmente, a variabilidade de IMMA-DXA explicada pelo edema foi insignificante de acordo com o coeficiente de determinação ($R^2 = 2,40\%$).

4.5. Valor prognóstico e diagnóstico de sarcopenia por IMMA-DXA e FAM-ND

Dos 144 pacientes admitidos em neste estudo, 88 (61,1%) sobreviveram e 55 (38,5%) morreram devido às complicações associadas a cirrose. O tempo médio para a ocorrência de morte foi 16 meses, durante um período médio de acompanhamento de 32 meses com IIQ de 17,52 – 33,96 meses. O óbito de um dos pacientes se deu em acidente de carro e, portanto, não foi contabilizado.

Dos 144 pacientes incluídos, 129 apresentaram medidas de IMMA-DXA e FAM-ND e foram aplicadas nos modelos de mortalidade. O modelo de regressão de Cox múltiplo inicial para a mortalidade não foi influenciado pela escala CP (HR = 1,10, IC 95% = 0,93 a 1,31, $p = 0,255$). No decorrer do presente estudo, 7 (43,8%) pacientes que realizaram TH e 48 (37,5%) pacientes que não realizaram TH foram a óbito. A realização do TH não influenciou variáveis preditoras de mortalidade nos pacientes cirróticos (Tabela 6) e a inclusão do TH como covariável dependente do tempo, no modelo para predição de sobrevida, não teve efeito significativo (HR = 1,26; IC 95% = 0,47 a 3,36, $p = 0,63$).

Tabela 6 - Comparação das variáveis preditoras de mortalidade segundo TH

Variável	Não transplantado (n=128)	Transplantado (n=16)	Total (n=144)	Valor p^1
Idade (anos)	54,29 ± 9,94	56 ± 9,94	54,48 ± 9,92	0,267
Escala MELD	14,27 ± 5,4	15,25 ± 5,99	14,38 ± 5,45	0,603
FAM-ND (kg)	28,82 ± 9,09	27,86 ± 7,32	28,7 ± 8,88	0,643
IMMA-DXA (kg/m ²)	7,73 ± 1,22	7,69 ± 1,13	7,73 ± 1,21	0,835

Legenda: ¹ Valor de p corresponde a Teste de Mann-Whitney. Dados de FAM-ND e IMMA-DXA obtidos de 129 pacientes e expressos em média ± desvio padrão. TH, transplante hepático; MELD, modelo para estágio final de doença hepática; FAM-ND, força do aperto de mão não-dominante; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia.

O EMI mostrou efeito significativo independente (HR = 1,95, IC 95% = 1,46 a 3,65, p = 0,036) no modelo de mortalidade, mas não houve interação IMMA-DXA:EMI significativa na predição de mortalidade e o modelo foi ajustado sem esse parâmetro (Tabela 7). Encontrou-se interação significativa entre IMMA-DXA e FAM-ND em relação à sobrevida (p = 0,028). A aplicação conjunta dessas medidas, em modelo final ajustado por MELD e idade, apresentou efeito significativo na previsão de mortalidade em modelos independentes e múltiplos de Cox (Tabela 8), com HR de 1,03 e IC 95% (1,00-1,05). Todas as variáveis incluídas nesse modelo foram preditoras independentes de mortalidade. Observou-se ainda que IMMA-DXA e FAM-ND submetidos à correlação de Pearson e à análise de dispersão em pares não foram influenciados pela idade e MELD para predizer a mortalidade, apresentando maior correlação positiva (IMMA-DXA e FAM-ND = 0,40) e negativa (idade e FAM-ND = -0,27) (Gráfico 5).

Tabela 7 - Estimativa de risco de mortalidade em pacientes com cirrose, de acordo com IMMA-DXA e FAM-ND, em modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados por idade, EMI e MELD

Variável	Modelo de regressão de Cox Múltiplo	
	HR (IC 95%)	Valor p ¹
Idade (anos)	1,04 (1,01; 1,08)	0,017
Escala MELD	1,15 (1,10; 1,21)	<0,001
EMI (sim/não)	1,95 (1,46; 3,65)	0,036
FAM-ND (kg)	0,78 (0,65; 0,93)	0,005
IMMA-DXA (kg/m ²)	0,44 (0,21; 0,92)	0,029
IMMA-DXA:FAM-ND	1,03 (1,00; 1,05)	0,019

Legenda: ¹ Valor de p corresponde a modelos de riscos proporcionais de Cox ajustado por MELD, edema em membro inferior e idade. Dados obtidos de 129 pacientes. IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco relativo; MELD, modelo para estágio final de doença hepática; EMI, edema em membro inferior; FAM-ND, força do aperto de mão não- dominante; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia; IMMA-DXA:FAM-ND, interação entre IMMA-DXA e FAM-ND.

Tabela 8 - Estimativa de risco de mortalidade em pacientes com cirrose de acordo com IMMA-DXA e FAM-ND, em modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados por idade e MELD

Variável	Modelo de regressão de Cox Independente		Modelo de regressão de Cox Múltipla	
	HR (IC 95%)	Valor p ¹	HR (IC 95%)	Valor p ¹
Idade (anos)	1,03 (1,00; 1,06)	0,039	1,04 (1,00; 1,07)	0,023
Escala MELD	1,11 (1,07; 1,15)	<0,001	1,14 (1,09; 1,20)	<0,001
FAM-ND (kg)	0,78 (0,67; 0,91)	0,002	0,78 (0,66; 0,93)	0,006
IMMA-DXA (kg/m ²)	0,41 (0,20; 0,82)	0,012	0,49 (0,23; 1,00)	0,053
IMMA-DXA:FAM-ND	1,03 (1,00; 1,05)	0,008	1,03 (1,00; 1,05)	0,028

Legenda: ¹ Valor de p corresponde a modelos de riscos proporcionais de Cox ajustado por MELD e idade. Dados obtidos de 129 pacientes. IC, intervalo de confiança; HR, razão de risco relativo; MELD, modelo para estágio final de doença hepática; FAM-ND, força do aperto de mão não-dominante; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia; IMMA-DXA:FAM-ND, interação entre IMMA-DXA e FAM-ND.

Gráfico 5 - Dispersão em pares e correlação de Pearson entre a idade, IMMA-DXA, MELD e FAM-ND

Legenda: Dados obtidos a partir de pacientes com cirrose (n = 129). MELD, modelo para estágio final de doença hepática; FAM-ND, força do aperto de mão não-dominante, expresso em kg; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia, expresso em kg/m².

A avaliação da ocorrência de óbito, de acordo com os tercís dos valores de IMMA-DXA e FAM-ND, apontou que 73,70% dos pacientes com $\text{IMMA-DXA} \leq 7 \text{ kg/m}^2 + \text{FAM-ND} \leq 25 \text{ kg}$ morreram. A curva de Kaplan-Meier, no Gráfico 6, mostra que os pacientes que apresentaram, conjuntamente, IMMA-DXA e FAM-ND abaixo desses pontos de corte foram significativamente mais propensos a morrer ($p < 0,001$). No período de 18 meses, a sobrevida foi de 45,10% para sarcopênicos (abaixo do ponto de corte) e 90,6% para não-sarcopênicos (acima do ponto de corte).

Gráfico 6 - Curvas de Kaplan-Meier com pontos de corte para mortalidade, obtidos a partir dos tercís dos valores do IMMA-DXA e FAM-ND de pacientes cirróticos

Legenda: FAM-ND, força do aperto de mão não-dominante, expresso em kg; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia, expresso em kg/m².

Dos 129 pacientes com IMMA-DXA e FAM-ND, 19 (14,70%) foram diagnosticados como sarcopênicos, após a aplicação do novo ponto de corte. Além desses 19 pacientes, outros 12 pacientes foram diagnosticados como sarcopênicos aplicando-se o ponto de corte referência do EWGSOP (n = 31; 24%). Quatorze dos 19 pacientes diagnosticados como sarcopênicos por ambos os pontos morreram; e 3 dos 12 pacientes diagnosticados como sarcopênicos apenas pelo ponto de corte do EWGSOP morreram. A frequência de mortalidade prevista pelo novo ponto de corte foi de 73,70%, e a prevista pelo ponto de corte do EWGSOP foi de 54,80%. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (Gráfico 7) mostrou que o novo ponto de corte para sarcopenia

identificou pacientes com maior risco de mortalidade em relação ao ponto de corte do EWGSOP (teste log-rank, $p = 0,011$) e que os 12 pacientes diagnosticados como sarcopênicos apenas pelo ponto de corte do EWGSOP não foram significativamente diferentes do grupo de pacientes diagnosticados como não-sarcopênicos por ambos os pontos de corte aplicados ($n = 98$; $p > 0,050$).

Gráfico 7 - Curvas de Kaplan-Meier com pontos de corte para IMMA-DXA e da FAM-ND para diagnóstico de sarcopenia do EWGSOP e novo ponto de corte proposto ao final desse estudo.

Legenda: FAM-ND, força do aperto de mão não-dominante, expresso em kg; IMMA-DXA, índice de massa muscular esquelética apendicular calculado por meio de absorciometria radiológica de dupla energia, expresso em kg/m^2 ; novo ponto de corte para sarcopenia [$\text{IMMA-DXA} \leq 7 \text{ kg} / \text{m}^2 + \text{FAM-ND} \leq 25 \text{ kg}$ ($n = 19$)]; ponto de corte para sarcopenia do EWGSOP [$\text{IMMA-DXA} < 7,26 \text{ kg} / \text{m}^2 + \text{FAM-ND} < 30 \text{ kg}$ ($n = 31$)]; ponto de corte para não-sarcopênico do EWGSOP [$\text{IMMA-DXA} \geq 7,26 \text{ kg} / \text{m}^2 + \text{FAM-ND} \geq 30 \text{ kg}$ ($n = 31$)].

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1. Da contribuição do estudo

Pacientes com cirrose podem exibir disfunção circulatória com hipertensão portal e vasodilatação de vasos esplênicos, situação que concorre para diminuir a resistência periférica e o volume sanguíneo central efetivo e, conseqüentemente, acarreta em hipotensão arterial e aumento da circulação dinâmica. Essas anormalidades resultam em vasoconstrição sistêmica, por meio da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, com aumento dos níveis de hormônios antidiuréticos e vasoconstrição renal que, finalmente, podem resultar em ascite e/ou edema ⁷⁴. Todas essas alterações hídricas prejudicam o desempenho de métodos disponíveis para estimar MM ⁵⁰.

Em pacientes com doença hepática, em fase terminal com ascite e/ou edema, as medidas antropométricas e de CC podem ser superestimadas por métodos como IMC, BIA e CMB ¹². Conseqüentemente, a AN tradicional, embora mais fácil, pode subestimar a prevalência e a gravidade da desnutrição em pacientes com cirrose ³². Possivelmente, as alterações de fluídos encontradas nesses pacientes, principalmente ascite, poderiam explicar a discrepância, entre as frequências de desnutrição (5,4% a 68,2%), em estudos que compararam diferentes métodos de avaliação de CC em pacientes cirróticos ^{32,75}.

Neste sentido, em 43 pacientes cirróticos com e sem ascite, Venegas-Tresierra et al (2002) identificaram 30,2% obesos, 20,1% sobrepesos, 46,5%

eutróficos e apenas 3,2% com baixo peso ⁷⁶. Para Roongpisuthipong et al (2001), a prevalência de desnutrição em pacientes com CH ficou em torno de 13,3%, segundo a medida de porcentagem de peso ideal (<90%), e de 11,7%, pelo IMC (<18,5 kg/m²), aparentemente uma subestimativa do número de pacientes desnutridos dessa amostra ⁷⁷. Já Gottschall et al (2004), em 34 indivíduos com cirrose causada pelo vírus da hepatite C (17% pacientes com ascite), ao aplicar o IMC não encontraram nenhum doente desnutrido, mas sim alta prevalência de sobrepeso (62%) ⁷⁵.

A desnutrição acompanhada por intensa perda de MM progressiva e generalizada está associada a pior prognóstico e mortalidade em pacientes com cirrose, o que torna de alto interesse medir a MM ^{29,32,46,53,78}. A discrepância dos resultados de estudos de CC indica a necessidade de um novo método, mais adequado para a avaliação de MM em pacientes cirróticos, que não sofra a influência da ascite. O uso de DXA para estimativa de MM para diagnóstico de sarcopenia é recomendado pelo EWGSOP ^{36,37}.

Na amostra do presente estudo, a medida de IMMA, obtida por meio de DXA foi o método eleito como potencial candidato para atender a essa necessidade. O IMMA-DXA estima a MM por meio de medidas obtidas da soma da quantidade de MMA normalizada pela altura (IMMA) ^{36,37,63}. Isso significa excluir a região abdominal, onde a ascite se concentra, na estimativa de MM. A medida de MMA tem sido utilizada para diagnóstico de sarcopenia e no estabelecimento de pontos de corte para a definição desta síndrome ⁶⁶.

Com base em nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro a avaliar a influência da ascite e EMI em medidas de MM usando IMMA-DXA. De acordo com os seus dados, IMMA-DXA não foi influenciado por ascite e EMI na

estimativa da MM e identificou baixa MM em pacientes cirróticos, em comparação com voluntários saudáveis. Além disso, IMMA-DXA foi eficiente na predição de mortalidade, como variável independente e com melhor resultado quando combinado com FAM-ND, em modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados por idade e MELD.

Estes achados indicam que DXA teve bom desempenho na avaliação da MM em pacientes com cirrose e que o uso simultâneo de IMMA-DXA com FAM-ND pode ser alternativa para o diagnóstico clínico de sarcopenia nessa população. Como a amostra do presente estudo foi composta por pacientes com diferentes graus de progressão de cirrose (desde menor gravidade até a fase avançada da doença), seus dados sugerem ainda que o IMMA-DXA pode ser aplicado em pacientes com CH, independente do grau de progressão da doença e da presença ou não de ascite e EMI.

Neste estudo, estabeleceram-se valores para IMMA-DXA e FAM-ND, que em conjunto marcam um ponto de corte para diagnóstico de sarcopenia. Na prática clínica, este ponto de corte pode contribuir para identificar pacientes cirróticos sarcopênicos (valores abaixo do ponto de corte) e não-sarcopênicos (valores acima do ponto de corte).

5.2. Dos métodos empregados

O uso de DXA para medida sequencial de MM implica em conhecer o CV específico do aparelho. Neste estudo, o CV foi realizado para determinar o tamanho da amostra ⁶⁹.

Para verificar a influência de ascite na estimativa de MM por DXA, foi feita a medida de DXA antes e após paracentese. Com DXA, medimos a MMC, incluindo abdômen, e o IMMA, apenas braços e pernas, considerando que a massa magra dos membros se correlaciona com a MM corporal ^{37,63}.

Sarcopenia, definida como baixa massa e força musculares, tem valor prognóstico em termos de morbidade e mortalidade. Para medir a força muscular, optamos pela FAM avaliada por dinamometria. Assim, estudamos a capacidade de IMMA-DXA, associada à medida de FAM, para prever mortalidade ³⁶.

Os modelos de análise de predição de mortalidade por sarcopenia, diagnosticada com IMMA-DXA, na nossa amostra, incluíram idade e MELD, uma vez que estas são consideradas as principais variáveis relacionadas à sarcopenia e cirrose, respectivamente ^{36,79}. A sarcopenia, até certo ponto, faz parte do processo da senescência, porque estima-se que um indivíduo hígido apresente perda de até 40% de sua MM aos 80 anos, em um ritmo progressivamente acelerado a partir dos 40 anos ^{80,81}. O MELD, uma escala de pontuação para avaliar a gravidade da doença hepática crônica, é aplicado para prever sobrevida em doença hepática avançada e priorizar a alocação de pacientes para transplantes hepáticos ^{79,82-85}.

Atentou-se, na literatura, que trabalhos preocupados em estudar a influência da sarcopenia como preditor de mortalidade, valeram-se de pontos de corte “importados” de outras condições mórbidas como câncer ³⁶. Optou-se por estabelecer pontos de cortes específicos para a nossa população, que foram obtidos por tercís dos valores de IMMA-DXA e FAM (IMMA-DXA $\leq$ 7 kg/m² e FAM-ND $\leq$ 25 kg).

5.3. Dos resultados

De acordo com os dados desta pesquisa, o desempenho de DXA para medida de MM não foi influenciado pela ascite quando a região abdominal foi excluída da análise, já que obtivemos valores semelhantes de IMMA-DXA antes e após paracentese. Ao estudar fluído ascítico e não-ascítico em pacientes com cirrose, Shear et al (1970) descobriram que a formação de fluído se inicia rapidamente após paracentese, e que grande parte desse fluído se origina do deslocamento de líquido não-ascítico para o compartimento abdominal ⁸⁸. A drenagem da ascite abdominal poderia, portanto, redistribuir o líquido retido nos apêndices e afetar o desempenho de DXA na estimativa de MM. No entanto, verificou-se que o IMMA-DXA não se alterou até 7 dias após a paracentese, sugerindo que alterações de EMI e ascite não afetaram significativamente esta medida em pacientes com cirrose.

Apenas dois estudos, além deste, compararam o desempenho de DXA, em pacientes cirróticos, antes e após o procedimento de paracentese, com o objetivo principal de investigar a influência da ascite nas medidas de composição de todos os compartimentos corporais (GC, MMC e osso) ^{89,90}.

Nesses estudos, as medidas de DXA foram obtidas de corpo total, incluindo a região do tronco e abdômen. Seus autores encontraram MMC reduzida antes e, principalmente, depois da paracentese, de forma proporcional à quantidade média de ascite drenada ^{89,90}.

No presente estudo, a MMC também se mostrou maior antes da paracentese e diminuiu significativamente após o procedimento. No entanto, não ocorreu modificação dos valores de IMMA-DXA antes e depois da paracentese. Em conjunto, essas observações permitem sugerir que a ascite altera a medida de MMC, por meio de DXA, quando a região tronco-abdominal é incluída na análise.

Outra pergunta do presente estudo foi sobre a capacidade de IMMA-DXA identificar adequadamente a baixa MM em pacientes com cirrose. Riggio et al (1997) relataram que a avaliação individual de MMA por DXA pode identificar menor MM em cirróticos em comparação a voluntários saudáveis ⁸⁶. Os resultados desta pesquisa também mostraram que IMMA-DXA identificou menor MM em pacientes com cirrose que em voluntários saudáveis, sugerindo que a aplicação de IMMA-DXA para este propósito tem valor clínico.

O uso de DXA em cirróticos é pouco explorado na literatura e os dados disponíveis se concentram na medida de densidade mineral óssea. A maioria dos estudos, que avaliaram a medida de MM para diagnóstico de sarcopenia em cirróticos, utilizaram imagens abdominais de TC, apoiados pela recomendação do EWGSOP. Todavia, eles não consideraram a influência de ascite na medida de MM ^{41,43,53,55,56}.

Em doença hepática avançada, o uso de imagens abdominais de TC para a análise de MM foi impulsionado pelo estudo de Loza et al ⁴¹ em 2012.

Os autores encontraram relação significativa entre sarcopenia diagnosticada por esse método e mortalidade. Os estudos subsequentes atribuíram à sarcopenia ser variável independente preditora de mortalidade em um terço dos pacientes com carcinoma hepatocelular e cirrose, e nos candidatos a TH. Além disso, descreveram que MM estimada por TC pode ser considerada preditora de sobrevida no pós-transplante ^{35,46,54,57,58,60}.

O valor potencial de imagens abdominais de TC na predição de mortalidade pode ser contestado. Isto por que alguns trabalhos falharam em apresentar relação direta entre sarcopenia estimada pela TC e mortalidade após TH ⁵⁴. Além disso, há importantes limitações metodológicas nos estudos. Estas, incluem uso de dados retrospectivos, não coletados especificamente para estimar a CC, substancial viés de seleção do paciente (ou seja, a inclusão apenas de candidatos de TH com TC abdominal prévia), falta de uniformidade nos métodos aplicados para estimar MM por TC, uso de pontos de corte para avaliar MM que definem sarcopenia em outras populações, além da utilização de marcas de TC e *softwares* diferentes em um mesmo estudo. É importante - e surpreendente - ressaltar que em nenhum desses estudos a presença de ascite foi considerada como um viés potencial para estimar corretamente a MM a partir de imagens abdominais ⁹¹.

O desempenho da estimativa de MM por IMMA-DXA não foi suficientemente explorado na literatura, para permitir a discussão comparativa de nossos dados. Com base em nosso conhecimento, a única exceção é o estudo de Giusto et al (2015) comparando o desempenho de TC, DXA (incluindo IMMA-DXA), FAM e CMB para diagnóstico de sarcopenia em pacientes com cirrose (sarcopenia avaliada apenas como baixa MM) ⁹². Os

autores encontraram uma maior frequência de sarcopenia diagnosticada por TC em comparação a IMMA-DXA (76% vs. 42%, respectivamente), porém a primeira foi ainda maior que a relatada anteriormente por outros autores, aplicando a mesma técnica de TC para cirrose ^{53,54,59}. Este resultado perde ainda mais força ao se considerar possível superestimativa da sarcopenia por TC na inclusão de pacientes com ascite. Ademais, ao contrário destes estudos anteriores, Giusto et al (2015) não encontraram correlação significativa entre a sarcopenia diagnosticada por TC e a mortalidade ⁹². Portanto, não parece adequado considerar TC como método padrão-ouro para avaliação de MM em pacientes cirróticos, visto que é desconhecida a sensibilidade de TC às mudanças de água corporal ⁹¹. Seria pertinente um estudo comparando o desempenho da TC para a estimativa de MM antes e depois da paracentese para que esta hipótese fosse cientificamente eliminada.

Na cirrose, a diminuição de força muscular reflete uma diminuição de MM ³⁰. Logo, o FAM é atualmente considerado marcador útil de MM em pacientes cirróticos, com valor prognóstico nesta população ⁹³. Consequentemente, encontramos valores de FAM-ND significativamente mais baixos em pacientes cirróticos em comparação a voluntários saudáveis pareados. Giusto et al (2015) identificou diagnóstico de sarcopenia por FAM e IMMA-DXA com valores semelhantes (46%) ⁹². Ainda, os valores de FAM não foram correlacionados significativamente com a estimativa de MM por TC para diagnóstico de sarcopenia em pacientes com cirrose ⁹².

Giusto et al (2015) não analisaram a possível correlação de sarcopenia diagnosticada por FAM ou IMMA-DXA com mortalidade ⁹². No presente estudo, verificou-se que o IMMA-DXA pode prever a mortalidade, principalmente

quando combinado com FAM-ND, dada a interação significativa entre essas ferramentas. Nossos achados ainda mostraram que EMI também não influenciou a estimativa de MM por IMMA-DXA. Nenhuma interação IMMA-DXA:EMI foi encontrada em nosso modelo de mortalidade, reforçando essa impressão.

Reconhece-se que o presente estudo não é capaz de informar se IMMA-DXA é superior a imagens abdominais de TC na estimativa da MM em pacientes cirróticos, já que esse não foi o seu foco de análise. No entanto, verificou-se que IMMA-DXA não é influenciado por ascite e EMI, enquanto faltam informações sobre a interpretação da influência da ascite na estimativa de MM obtida por TC.

Em termos de valor prognóstico, na população de pacientes presentemente estudada houve interação nos resultados de IMMA-DXA e FAM-ND na predição de mortalidade, em modelo ajustado por idade e MELD. Chama a atenção que IMMA-DXA e FAM-ND não foram influenciados por idade e MELD para prever mortalidade, o que indica efeito adicional e independente destas medidas na previsão de mortalidade de pacientes cirróticos. Portanto, sarcopenia identificada com emprego de IMMA-DXA teve efeito prognóstico e sua combinação com FAM-ND parece amplificar seu valor clínico.

Devido à falta de consenso quanto à definição de sarcopenia, estudos disponíveis envolveram a aplicação de vários pontos de corte projetados para populações, de não cirróticos, para diagnosticar esta síndrome em cirrose^{48,94}. Em nosso estudo, os eventos de morte ocorreram principalmente em pacientes com valores abaixo de ponto de corte específico ($\text{IMMA-DXA} \leq 7 \text{ kg} / \text{m}^2 +$

FAM-ND $\leq$ 25 kg). Com base nestes resultados acerca de mortalidade, optou-se por aplicar o ponto de corte da EWGSOP para os valores IMMA-DXA e FAM-ND a fim de identificar sarcopenia, como ponto de corte de referência para avaliar a conformidade de IMMA-DXA no diagnóstico de sarcopenia e em comparação ao nosso ponto de corte.

A frequência de sarcopenia em pacientes com cirrose tem variado amplamente entre os estudos (variando de 17% a 70%), de acordo com o sexo do paciente, o grau de doença, bem como o critério e o método usado para estimar MM ^{79, 83, 92}. De acordo com nossos dados, os dois pontos de corte estudados forneceram frequências de sarcopenia próximas da relatada recentemente por Augusti et al (2016), que usaram o IMMA-DXA para correlacionar sarcopenia com encefalopatia em cirrose ⁹⁴. Entretanto, nosso ponto de corte foi mais sensível que o proposto pelo EWGSOP para predição de mortalidade. Esses achados sugerem que o novo ponto de corte tem melhor valor prognóstico para a população de cirróticos, provavelmente porque o ponto de corte do EWGSOP foi desenvolvido para o diagnóstico de sarcopenia de outras populações ²².

O protocolo deste estudo foi projetado para contornar as principais limitações dos estudos de avaliação de MM em pacientes cirróticos, muitos dos quais envolveram análise de dados retrospectivos coletados para outros fins, além da estimativa de MM e aplicação de pontos de corte inespecíficos para a predição da mortalidade ^{41,53,56}. Para isso, incluiu-se pacientes de forma sequencial e prospectivamente com a finalidade exclusiva de avaliar a baixa MM e a influência da ascite e EMI na estimativa de MM por DXA. Ao final do estudo, calculou-se os pontos de corte específicos para mortalidade, utilizando

os tercis mais baixos dos valores de IMMA-DXA e FAM-ND, e utilizou-se o ponto de corte de referência para comparação ³⁶. Em adição, antes do início do estudo, calculou-se o CV de DXA especificamente para IMMA na população de pacientes estudada. Este procedimento assegurou que as variações de IMMA observadas não fossem influenciadas pelo DXA ⁶⁹.

Este estudo foi limitado pela incapacidade de controlar as alterações de EMI antes e depois da paracentese. Entretanto, os seus dados sugerem que o EMI não influenciou significativamente a estimativa de MM por IMMA-DXA. Optou-se por examinar exclusivamente pacientes do sexo masculino, que compreendem uma população cirrótica mais uniforme e suscetível. A incidência de cirrose é maior e a sarcopenia parece ter maior valor prognóstico na progressão da doença em homens que em mulheres ^{84,85}.

Em resumo, os achados do presente estudo sugerem que o IMMA-DXA pode ser útil para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com cirrose, uma vez que as estimativas MM por IMMA-DXA não foram influenciadas por ascite e EMI e este índice permitiu a identificação de baixa MM nessa população em comparação com voluntários saudáveis. Os valores de IMMA-DXA parecem estar correlacionados positivamente aos valores de FAM-ND, marcador de força muscular. O IMMA-DXA também possibilitou a predição de mortalidade isolado e, quando combinado com FAM-ND e ajustado por idade e MELD, as duas principais variáveis associadas à sarcopenia e cirrose, respectivamente. Além disso, a capacidade preditiva do IMMA-DXA e FAM-ND não foi influenciada pela idade ou MELD, indicando efeitos adicionais e independentes dessas variáveis na predição da mortalidade em pacientes com cirrose. DXA apresenta várias vantagens na medida de IMMA-DXA, pois utiliza níveis de

radiação mínimos e seguros para a estimativa de MM e portanto, permite repetição de medidas para esse fim ^{62, 66, 95,96}. Assim, sugerimos que o uso de DXA para a obtenção de IMMA-DXA e a associação dessa medida com FAM-ND para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes cirróticos, independentemente da presença de ascite e EMI.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Nas condições da presente pesquisa, em pacientes cirróticos, com e sem ascite e com e sem edema de membros inferiores, o DXA apresentou bom desempenho na obtenção do índice de massa muscular esquelética apendicular na estimativa de massa muscular para diagnóstico de sarcopenia e essa medida apresentou importante valor prognóstico associado à FAM-ND em pacientes cirróticos, revelando-se:

- 1) Capaz de avaliar massa muscular sem sofrer influência da presença de ascite;
- 2) Capaz de diagnosticar massa muscular reduzida;
- 3) Capaz de avaliar massa muscular sem sofrer influência da presença de edema em membro inferior;
- 4) De valor diagnóstico para sarcopenia e prognóstico na predição de mortalidade, principalmente quando associado à medida de força muscular por meio da força do aperto de mão por dinamometria.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO A - Aprovação da Comissão de Análise de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPesq)

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0646/11

Título: DESENVOLVIMENTO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL PARA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COM O USO DO MODELO MULTICOMPARTIMENTAL EM PACIENTES CIRRÓTICOS

Pesquisador Responsável: Dan Linetzky Waitzberg

Pesquisador Executante: Giliane Belarmino

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 14/12/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 16 de Dezembro de 2011

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

ANEXO B - Estudo piloto

Um aparelho DXA (Discovery model, Hologic Inc ®, Bedford, MA, US) com software APEX (versão 4.02, Hologic Inc ®, Bedford, MA, US) foram utilizados para análise de imagens de 15 pacientes cirróticos com ascite. Os dispositivos foram calibrados no início do estudo, utilizando o *phantom* de CC fornecido pelo fabricante ⁶⁹. Os pacientes foram orientados à, na véspera do exame, não praticar atividade física, não ingerir álcool e suspender diurético ⁶⁴. Imediatamente antes dos exames, eles ainda foram orientados a esvaziar a bexiga, retirar adornos, metais e utilizar vestimenta padrão de nossa Instituição ⁶⁴. Após 4h em jejum, medições da MMA, para cálculo do IMMA, por DXA foram realizadas por um único técnico treinado ³⁶. Essas medidas foram obtidas em triplicata, com intervalo de 1 minuto entre os exames. O erro médio estimado do DXA foi de 0,07 kg/m² para índice IMMA e 0,36 kg para estimativa de MMC, e os coeficientes de variação para o método foram de 2,80% e 1,75%, respectivamente ⁶⁶.

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1.	NOME	DO	PACIENTE:
.....			
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :		SEXO : .M ☒ F ☒	
DATA NASCIMENTO:/...../.....			
ENDEREÇO		Nº	APTO:
.....			
BAIRRO:		CIDADE	
.....			
CEP:.....		TELEFONE:	DDD (.....)
.....			
2.	RESPONSÁVEL	LEGAL	
.....			
NATUREZA	(grau de parentesco,	tutor,	curador etc.)
.....			
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :		SEXO: M ☒ F ☒	
DATA NASCIMENTO:/...../.....			
ENDEREÇO:		Nº	APTO:
.....			
BAIRRO:		CIDADE:	
.....			
CEP:		TELEFONE:	DDD
(.....).....			

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“DESENVOLVIMENTO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL PARA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COM O USO DO MODELO MULTICOMPARTIMENTAL EM PACIENTES CIRRÓTICOS”**

PESQUISADOR: Giliane Belarmino da Silva

CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 24412 CRN 3

UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório da Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do ICHC da FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO x ☒	RISCO MAIOR ☒	

(Probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Aproximadamente 2 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Desenho e os objetivos da pesquisa

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, sendo o objetivo avaliar a sua composição corporal, que é a quantidade de gordura e músculo existentes no seu corpo.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são *experimentais e não rotineiros*

Os exames serão realizados todos no mesmo dia. Para participar do estudo, você deverá se encaixar em alguns critérios. Caso seu médico/nutricionista decida que você preenche os critérios, você irá assinar um formulário de consentimento e iniciar os procedimentos do estudo. Para esta pesquisa vamos realizar avaliação nutricional com medidas de peso, altura, dobras cutâneas, força do aperto de mão e composição corporal através do exame de bioimpedância elétrica – teste indolor, em que 02 fios serão ligados na sua mão e pé, pletismografia de deslocamento aéreo – teste em que você deverá apenas respirar num bucal por 05 minutos e diluição de deutério – ingestão de dose de deutério (designado de hidrogênio pesado, é a designação atribuída ao isótopo de hidrogênio, o comportamento químico do deutério é praticamente idêntico ao do hidrogênio, nocivo à saúde e não radioativo) com coleta de saliva por 4h.

3. Procedimentos rotineiros e como serão realizados – exames radiológicos

Para esta pesquisa vamos realizar também o DXA – absorciometria radiológica de dupla energia. Será fotografada a região abdominal através do uso de raio-x.

4. Desconfortos e riscos esperados

Os vários procedimentos deste estudo oferecem baixo ou nenhum risco de trazer algum dano à sua condição clínica e nem causam dor.

5. Benefícios que poderão ser obtidos

O exame de bioimpedância elétrica, absorciometria radiológica de dupla energia, diluição de deutério e pletismografia de deslocamento aéreo são para conhecer as alterações da quantidade de gordura e músculo do seu corpo.

6. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Você não é obrigado a participar do estudo, mas por intermédio destes exames você poderá conhecer melhor a sua composição corporal.

7. Garantia de Acesso

Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Dan L. Wairzberg que pode ser encontrado na Av Dr Arnaldo, 255 2º andar sala 2208 no telefone 30617459. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Se você decidir participar deste estudo, você poderá sair dele a qualquer momento sem qualquer prejuízo, e isso não afetará de modo algum os cuidados futuros a serem recebidos de seu médico, seu nutricionista ou do hospital.

9. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

As informações da pesquisa não serão transmitidas exceto para profissionais especializados, e sem jamais revelar seu nome ou identidade.

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

Você tem o direito de acessar seus registros médicos e informações sobre os procedimentos de acordo com as leis nacionais a qualquer momento com o intuito de sanar possíveis dúvidas.

11. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

IV - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“DESENVOLVIMENTO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL PARA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COM O USO DO MODELO MULTICOMPARTIMENTAL EM PACIENTES CIRRÓTICOS”**

Eu discuti com Giliane Belarmino da Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO D - EXAME DE DXA

Name: [REDACTED] Patient: [REDACTED] DOB: 23 November 1965	Sex: Male Ethnicity: White	Height: 166.0 cm Weight: 61.2 kg Age: 48
--	-------------------------------	--

Referring Physician: DRA. GILIANE

k = 1.167, d0 = 45.3
327 x 150

Scan Information:

Scan Date: 10 October 2014 ID: A1010140P
 Scan Type: a Whole Body
 Analysis: 10 October 2014 10:52 Version 13.4.2:3
 Auto Whole Body Fan Beam
 Operator: LT
 Model: Discovery A (S/N 80999)
 Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L Arm	181.04	122.09	0.674				
R Arm	180.64	119.64	0.662				
L Ribs	159.60	77.01	0.483				
R Ribs	136.57	79.97	0.586				
T Spine	179.85	98.82	0.549				
L Spine	32.56	22.76	0.699				
Pelvis	142.92	108.60	0.760				
L Leg	234.24	261.34	1.116				
R Leg	246.94	264.77	1.072				
Subtotal	1494.36	1155.01	0.773				
Head	217.17	277.77	1.279				
Total	1711.52	1432.78	0.837	-4.2	70	-3.8	71

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.020, BCF = 0.997

Comment:

Total

BMD vs. White Male; Z-score vs. White Male. Source: 2008 NHANES/Hologic White Male.

HOLOGIC®

Name: [REDACTED]	Sex: Male	Height: 166.0 cm
Patient [REDACTED]	Ethnicity: White	Weight: 61.2 kg
DOB: 23 November 1965		Age: 48

Scan Information:

Scan Date: 10 October 2014 ID: A1010140P
 Scan Type: a Whole Body
 Analysis: 10 October 2014 10:52 Version 13.4.2
 Auto Whole Body Fan Beam
 Operator: LT
 Model: Discovery A (S/N 80999)
 Comment:

DXA Results Summary:

Region	BMC (g)	Fat Mass (g)	Lean Mass (g)	Lean + BMC (g)	Total Mass (g)	% Fat
L Arm	122	564.6	1844.3	1966.4	2531.1	22.3
R Arm	120	470.3	1598.8	1718.5	2188.7	21.5
Trunk	387	6361.0	33018.2	33405.4	39766.3	16.0
L Leg	261	1266.6	5181.5	5442.8	6709.4	18.9
R Leg	265	1389.2	4927.9	5192.6	6581.9	21.1
Subtotal	1155	10051.6	46570.7	47725.7	57777.3	17.4
Head	278	903.7	2516.7	2794.5	3698.2	24.4
Total	1433	10955.4	49087.4	50520.2	61475.6	17.8

TBAR1209 - NHANES BCA calibration

HOLOGIC®

ANEXO E - Protocolo de Atendimento

Ficha Clínica do Paciente D ____

**“DESENVOLVIMENTO DE EQUAÇÕES PREDITIVAS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL
PARA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COM O USO DO MODELO
MULTICOMPARTIMENTAL EM PACIENTES CIRRÓTICOS”**

Dados Pessoais

Data: ____ / ____ / ____ Grupo Cirurgia: ____ Prontuário HCFMUSP: ____

Nome: _____ Sexo: F () M ()

Endereço: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Raça/Cor: ____

Telefones: Res ____ Com. ____ Celular ____

Estado civil: () Solteiro () Casado/Amigado () Viúvo () Divorciado/Separado

Escolaridade: ____ Profissão: ____

Confirmação de Inclusão no Protocolo:

- Transplantado: ____ Está na lista tx? ____
- Amputação física: ____
- Edema em membro inferior ou outro: ____
- Jejum de 4h: ____

Histórico Pessoal

Patologia de base:			
Causa:	Classificação Meld:	Classificação Child:	
Início da hepatopatia (anos):	Paracentese: sim () não ()		
Ascite: ☐ controlada	☐ moderada	☐ volumosa	☐ refratária
Tratamento: ☐ dieta	☐ exercício	☐ medicamento	☐ psicoterapia
Hérnia: ☐ ING D	☐ ING E	☐ UMB	☐ INCISIVA ☐ RECIDIVA
Antecedentes pessoais:			
Antecedentes familiares:			
Medicamentos:			

1) Está praticando alguma atividade física atualmente?

() Sim () Não

Qual

(is):

2) Qual a frequência de evacuação? _____

Qual a consistência das fezes?

() semilíquida

() pastosa

() normal – consistente

() sente dor ao evacuar – fezes duras

3) Está com diarreia? () Sim () Não Quando foi a última vez?

5) Tem flatulência frequentemente?

() Sim, quase todos os dias () Apenas algumas vezes/ semana () Raramente

6) Se sente “empachado” após as refeições?

() Sim, quase todos os dias () Apenas algumas vezes/ semana () Raramente

7) Usa algum tipo de laxante, suplemento de fibras ou oral ou probióticos?

() Sim () Não Qual(is)?

8) Tem ou já teve varizes de esôfago?

() Sim () Não

9) Tem ou já teve encefalopatia hepática?

() Sim () Não

OBS: _____

Avaliação Nutricional

Medidas	Valor	Diagnóstico
Peso (kg)		
Altura (m)		
IMC (kg/m ²)		
FAM CHARDER (3x) D		
FAM CHARDER (3x) ND		

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology*. 2008;134:1729–40.
2. Mucci S, Citero VA, Gonzalez AM, Geocze L, Geocze S, Filho GJL, et al. Validation of the Brazilian version of Chronic Liver Disease Questionnaire. *Qual Life Res*. 2013;22:167–72.
3. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
4. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2886-95.
5. Oumrani S, Parlier D. Cirrhosis and its complications. *Rev Infirm*. 2015;207:22-4.
6. Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. *Med Clin North Am*. 2016;100:449-64.
7. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
8. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45:797–805.
9. Bertuzzo VR, Cescon M, Odaldi F, Di Laudo M, Cucchetti A, Ravaioli M, et al. Actual Risk of Using Very Aged Donors for Unselected Liver Transplant Candidates: A European Single-center Experience in the MELD Era. *Ann Surg*. 2017;265:388-96.
10. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13:1174-80.

11. Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2008;22:651-6.
12. Ritter L, Gazzola J. Nutritional evaluation of the cirrhotic patient: an objective, subjective or multicompartmental approach? *Arq Gastroenterol*. 2006; 43:66-70.
13. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:391-7.
14. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997;25:652-57.
15. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology*. 1992;15:782-94.
16. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1194-1201.
17. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology*. 1999;30:655-64.
18. Laviano A, Cangiano C, Preziosa I, Riggio O, Conversano L, et al. Plasma tryptophan levels and anorexia in liver cirrhosis. *Int J Eat Disord*. 1997;21:181-6.
19. Scolapio JS, Ukleja A, McGreevy K, Burnett OL, O'Brien PC. Nutritional problems in end-stage liver disease: contribution of impaired gastric emptying and ascites. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:89-93.
20. Kalaitzakis E, Simrén M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:1464-72.

21. Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, Henfridsson P, Bengtsson M, Andersson B, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with cirrhosis: a longitudinal study before and after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1308–16.
22. Kalaitzakis E, Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson E. Role of gastric sensorimotor dysfunction in gastrointestinal symptoms and energy intake in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:237–46.
23. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Björnsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:808–15.
24. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology.* 1996; 23:1041-6.
25. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27:346–50.
26. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, et al. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology.* 1990; 12:106–12.
27. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Widjaja A, Böker KH, et al. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology.* 2000;119:1656–62.
28. McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transpl.* 2000; 6 (Suppl 1):85-96.
29. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Practice.* 2013; 28:15-29.
30. Álvares-da-Siva MR, Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21:113-7.
31. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Subjective global assessment. Part 2. Review of its adaptations and utilization in different clinical specialties. *Arg Gastroenterol.* 2002; 39(4):248-52.

32. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 476-82.
33. Schloerb PR, Forster J, Delcore R, Kindscher JD. Bioelectrical impedance in the clinical evaluation of liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64 (suppl): 510S-4S.
34. Figueiredo FA, Perez RM, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 209-16.
35. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg*. 2010; 211: 271–8.
36. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39:412–23.
37. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50:1231-3.
38. Pagotto V, Silveira EA. Methods, diagnostic criteria, cutoff points, and prevalence of sarcopenia among older people. *Scientific World Journal*. 2014;2014:231312.
39. Qiu J, Tsien C, Thapaliya S, Narayanan A, Weihl CC, Ching JK, et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303:983–93.
40. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:18162–67.
41. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:166-73.
42. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are

- associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:126-35.
43. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015; 31:193-9.
 44. Golse N, Octav Bucur P, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016. [in press]
 45. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:1549-56.
 46. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver transpl*. 2014; 20:401-17.
 47. Janssen I. Evolution of sarcopenia research. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35:707–12.
 48. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract*. 2016;31:40-8.
 49. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2010; 51: 1062–9.
 50. Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 44: 823–35.
 51. Putadechakum S, Klangjareonchai T, Soponsaritsuk A, Roongpisuthipong C. Nutritional status assessment in cirrhotic patients after protein supplementation. *ISRN Gastroenterol*. 2012; 2012: 1–4.
 52. Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013; 29 (11-12):1279-85.

53. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012;18: 1209–16.
54. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CM, Ma M, Meeberg G, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20:640–8.
55. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014; 60:1151–7.
56. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, et al. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: 1253-9.
57. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, Englesbe MJ, Sonnenday CJ, Cai S, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19: 1396-1402.
58. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(10): 861-70.
59. DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19:1172–80.
60. Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation.* 2013; 95: 617-22.
61. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69: 547–58.

62. Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. *Clin Nutr.* 2008; 27:87–94.
63. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. *Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol.* 1998; 147:755–63.
64. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *JPEN.* 2014; 38 (8): 940-53.
65. Holt EW, Frederick RT, Verhille MS. Prognostic Value of Muscle Wasting in Cirrhotic Patients. *Clinical Gastroenterology and hepatology.* 2012; 10: 1056–8.
66. Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW Jr, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2005; 8(4): 371-8.
67. Chow SW, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research.* In: Statistics Series. 2 ed. Florida: Chapman & Hall/CRC; 2008: 449.
68. Keys A, Fidanza F, Kcarvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis.* 1972; 25(6): 329-43.
69. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom.* 2013; 16(4): 455-66.
70. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-9.
71. M Vaz, S Thangam, A Prabhu, PS Shetty. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. *Br J Nutr.* 1996; 76: 9–15.
72. Santana VB, Haddad LBP, Conte TM, Rizzon AC, Barbosa VM, Shield W, et al. MELD score and albumin replacement are related to higher costs during management of patients with refractory ascites. *L.Transplant Proc.* 2014; 46(6): 1760-3.

73. Kyle UG, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
74. Urrunaga NH, Magder LS, Weir MR, Rockey DC, Mindikoglu AL. Prevalence, Severity, and Impact of Renal Dysfunction in Acute Liver Failure on the US Liver Transplant Waiting List. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(1):309-16.
75. Gottschall CA, Álvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol.* 2004;41:220-4.
76. Venegas Tresierra LF, Marín RH, Yoshidaira MY, Lauret WM, Cubas JT, Polo Ramírez C, et al. Evaluation and nutritional therapy in cirrhotic patients of the "Edgardo Rebagliati Martins" hospital. *Rev Gastroenterol Peru.* 2002; 22(1):13-8.
77. Roongpisunthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001; 17: 761-5.
78. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shan SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29 (6): 1250-7.
79. Vitale A, Ramirez Morales R, dalla Bona E, Scopelliti M, Zanusi G, Neri D, et al. Donor-Model for End-Stage Liver Disease and donor-recipient matching in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43:974-6.
80. Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(7):528 e1-7.
81. Fielding, R. A. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12 (4): 249-56.
82. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864-71.

83. Freitas AC, Itikawa WM, Kurogi AS, Stadnik LG, Parolin MB, Coelho JC. The impact of the model for end-stage liver disease (MELD) on liver transplantation in one center in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2010;47:233-7.
84. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001; 7: 567-80.
85. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 977-87.
86. Riggio O, Andreoli A, Diana F, Fiore P, Meddi P, Lionetti R, et al. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr*. 1997; 51: 810-4.
87. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1473-80.
88. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med*. 1970; 282:1391-6.
89. Haderslev KV, Svendsen OL, Staun M. Does Paracentesis of Ascites Influence Measurements of Bone Mineral or Body Composition by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry? *Metabolism*. 1999;48:373-7.
90. Guanabens N, Monegal A, Muxi A, Martinez-Ferrer A, Reyes R, Caballería J, et al. A. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density. *Osteoporos Int*. 2012;23:1481–7.
91. Belarmino G, Torrinhas RS, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan in the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27:1228.
92. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtiera A, Farcomenib A, Giannellia V, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 328-334.

93. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1257–66.
94. Augusti L, Franzoni LC, Santos LAA, Lima TB, Ietsugu MV, Koga KH, et al. Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis.* 2016;31:909-15.
95. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, Jia G, Thomas DM. Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5:9-18.
96. Lohman TG, Chen Z. *Dual-energy x-ray absorptiometry.* In: Heymsfield SB, Lohman T, Wang Z, Going S, eds. *Human Body Composition.* 2 ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2005; 63-78.

APÊNDICE

A. Convite para publicação no Journal of Parenteral and Enteral Nutrition – JPEN como parte do processo seletivo para o prêmio internacional Harry M. Vars Awards.

2016-10-21 13:28 GMT-02:00 <paulab@nutritioncare.org>:
Congratulations Giliane Belarmino:

I am pleased to inform you that your abstract entitled **Diagnosing Sarcopenia in Patients with Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass**, has been accepted for oral presentation at the Premier Paper Session, held this year on Monday February 20 from 10:30am -12:30pm, in the Orlando World Center Marriott, Orlando, Florida, and is eligible to be considered for the Harry M. Vars Research Award. Each year, ASPEN presents this award to the best manuscript stemming from the highest-scoring abstracts. The Research Committee will decide the Vars winner ONSITE at CNW following the Premier Paper Session. The Vars award winner will be announced and honored at the Rhoads Lecture and Research Awards Ceremony the next morning: Tuesday, February 21, 2017 at 8:00am, and will receive a \$1,000 cash prize. The runner up will receive a Promising Investigator Award (early-career researchers only) of up to \$750 in travel funds.

Please plan to attend both these events.

Please arrive at the Premier paper session 20 minutes early to load your presentation. During the Premier Paper Session, you will have about 16 minutes to present the findings of your research, followed by a 5-8 minute Q&A period. Your abstract will be published in JPEN. You will also submit your manuscript to be considered for publication in JPEN.

In order to be eligible for the Vars Award the presenting author on the above named abstract will need to submit a full manuscript of the work to JPEN via the online submission system at Sage Trak <http://mc.manuscriptcentral.com/jpen>, and send a copy and CV electronically to me by December 19th. When preparing your manuscript please follow the JPEN instructions to authors which can be found online at <http://mc.manuscriptcentral.com/jpen> under the Resources list.

If you have not already done so, please make your plans now to attend the conference. You can obtain early-bird pricing through November 16. If you are a student, intern, or new practitioner, obtain a letter from your department head confirming your status, and fax that along with your registration form to 301-587-2365. If you are not yet an ASPEN member, and not a student/intern/resident, you will find it very economically attractive to join now to save on your CNW registration. Go to www.nutritioncare.org/cnw, attendee tab for housing information.

Please send me a note of your acceptance of this honor to paulab@nutritioncare.org. We would also like a head shot picture of you as well.

Thank you for your extraordinary work!

Best regards,
Paula Bowen
Research Administrator
ASPEN
8630 Fenton Street Suite 412
Silver Spring, MD 20910
301-920-9132 Fax 301-5867-2365