

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Joana Hoch Glasenapp

**ÂNGULO DE FASE COMO FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE DESNUTRIÇÃO
EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

Porto Alegre, 2018.

Joana Hoch Glasenapp

**ÂNGULO DE FASE COMO FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE DESNUTRIÇÃO
EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

Trabalho de Conclusão apresentado a Comissão de Graduação do Curso de Nutrição, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba

Coorientadora: Ms. Camila Sauerisig

Porto Alegre, 2018.

CIP - Catalogação na Publicação

Hoch Glasenapp, Joana
Ângulo de fase como ferramenta de avaliação de
desnutrição em pacientes com cirrose descompensada /
Joana Hoch Glasenapp. -- 2018.
32 f.
Orientadora: Valesca Dall'Alba.

Coorientadora: Camila Saueressig.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2018.

1. Ângulo de fase. 2. Bioimpedância elétrica. 3.
Cirrose descompensada. I. Dall'Alba, Valesca, orient.
II. Saueressig, Camila, coorient. III. Título.

Joana Hoch Glasenapp

**ÂNGULO DE FASE COMO FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE DESNUTRIÇÃO
EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

Trabalho de Conclusão apresentado a Comissão de Graduação do Curso de Nutrição, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Porto Alegre, 30 de novembro de 2018.

Comissão Examinadora:

Prof^a Dr^a Gabriela Corrêa Souza

Ms. Bruna Cherubini Alves

Prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba (Orientadora)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sonia e Nilvo, e ao meu irmão, Gustavo, pelo apoio e amor incondicional. Obrigada por todo o esforço e dedicação.

Ao Vinicius Arend, pelo companheirismo, motivação e compreensão em todos os momentos.

Aos amigos e colegas de graduação, especialmente à Vanessa Hendler, que me acompanhou ao longo desses 4 anos.

A Prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba, por todo o auxílio, dedicação e orientação neste trabalho.

A Ms. Camila Saueressig, pelo suporte, paciência, contribuições e tempo disponibilizado na elaboração deste trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Pacientes com cirrose apresentam sérias alterações estruturais e funcionais do parênquima hepático e a desnutrição, embora muitas vezes subdiagnosticada, raramente não está presente. Métodos não invasivos, rápidos e de baixo custo para diagnosticar a presença de desnutrição, como a bioimpedância elétrica (BIA), especialmente através do ângulo de fase (AF), que avalia a integralidade celular, podem ser de grande utilidade. **OBJETIVO:** Elaborar um ponto de corte para classificação de desnutrição através do AF e verificar por meio do método a prevalência de desnutrição em pacientes com cirrose descompensada e sua capacidade preditiva em relação à ocorrência de óbito. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo, com pacientes adultos com cirrose descompensada de diferentes etiologias, realizado nas unidades de internação do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. A avaliação nutricional compreendeu: antropometria, AF e avaliação subjetiva global (ASG). A BIA foi realizada em duplicata após jejum noturno, com o paciente deitado e os eletrodos posicionados no lado direito do corpo. **RESULTADOS:** Foram avaliados 97 pacientes (63% do sexo masculino), cuja idade média foi $60,1 \pm 10,3$ anos. A etiologia mais prevalente de cirrose foi hepatite C (HCV) (32%). Em relação ao escore de Child-Pugh, 91% dos pacientes foram classificados como escore B ou C e a presença de ascite foi a complicação mais observada (69%). O ponto de corte estabelecido para classificação de desnutrição através do AF foi de $5,52^\circ$, com uma sensibilidade e especificidade de 73% e 75% e área sob a curva de 79% (IC 95%: 0,70-0,89%). Considerando o ponto de corte, 58,76% dos pacientes apresentaram valores de AF $\leq 5,52^\circ$ e foram considerados desnutridos. Pacientes desnutridos apresentaram uma mortalidade maior em comparação a pacientes não desnutridos pelo AF ($p=0,038$). Na análise multivariada, cada acréscimo de um grau do AF diminuiu o risco de óbito em 35% (HR: 0.65, 0,47-0,89). **CONCLUSÕES:** O AF mostrou-se como um bom marcador de desnutrição para pacientes com cirrose descompensada. O método poderia ser incluído na prática clínica como uma ferramenta de avaliação nutricional bem como de prognóstico geral do paciente.

Palavras-chave: Ângulo de fase; Bioimpedância elétrica; Cirrose

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cirrhotic patients shows serious structural and functional alterations in the hepatic paranchyma and malnutrition, although underdiagnosed, rarely is absent. Non invasive methods, fast and with low price to diagnose malnutrition, like bioelectrical impedance (BIA), specially through phase angle (PA), that evaluate cellular integrity, could be very useful. **OBJETIVE:** To elaborate a cut-off for malnutrition classification through PA and to verify by this method the prevalence of malnutrition in patients with decompensated cirrhosis and its predictive capacity for mortality. **METHODS:** Prospective cohort study including adult inpatients with decompensated cirrhosis from different etiology at the Gastroenterology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The nutritional assesement included anthropometry, PA and subjective global assessment (SGA). BIA was applied twice, after night fasting, with the patient lying down and with electrodes in the body's right side. **RESULTS:** 97 patients were evaluated (63% were men), whose age average was 60.1 ± 10.3 . The most prevalent cirrhosis etiology was hepatitis C (32%). 91% of the patients were classified as Child-Pugh score B or C, and the presence of ascites was the most observed complication (69%). The phase-angle cut-off for malnutrition classification was 5.52° , with a sensibility and specificity of 73% and 75% respectively and area under the curve of 79% (IC 95% 0.70-0.89%). Considering the cutoff point, 58.76% of the patients showed phase angle values $\leq 5.52^\circ$ and were considered malnourished. Patients with malnutrition showed a higher mortality than well-nourished considering phase angle ($p=0.038$). In multivariate analysis, each addition of 1° in PA decreased death risk by 35% (HR 0.65 0.47-0.89). **CONCLUSION:** Phase angle was a good marker of malnutrition for patients with disturbed cirrhosis. The method could be included in clinical practice as a nutritional evaluation tool and as a general prognosis of patients with decompesated cirrhosis.

Key words: Phase Angle; Bioelectrical impedance; Cirrhosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Princípios da BIA: modelo de condutor cilíndrico

Figura 2 - Diagrama da derivação gráfica do ângulo de fase

Figura 3 - Posicionamento dos eletrodos para realização da BIA

Figura 4 - Curva ROC para determinar o ponto de corte para classificação de desnutrição através do AF

LISTA DE SIGLAS

- BIA** – Bioimpedância elétrica
- AF** – Ângulo de fase
- R** – Resistência
- Xc** – Reatância
- ASG** – Avaliação subjetiva global
- RFH-GA** – Avaliação Global do Royal Free Hospital
- HCV** – Vírus da hepatite C
- DHGN** – Doença hepática gordurosa não alcoólica
- NASH** – Esteato hepatite não alcoólica
- EH** – Encefalopatia hepática
- LRA** – Lesão renal aguda
- SHR** – Síndrome hepatorenal
- SHP** – Síndrome hepatopulmonar
- HPP** – Hipertensão hepatorenal
- CMC** – Cardiomiopatia cirrótica
- CHC** – Carcinoma hepatocelular
- PBE** – Peritonite bacteriana espontânea
- HIV** - Vírus da imunodeficiência humana
- CMB** – Circunferência muscular do braço

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 Cirrose	13
2.2 Bioimpedância elétrica	14
2.3 Ângulo de fase	16
3 JUSTIFICATIVA	18
4 OBJETIVO	19
5 MATERIAIS E MÉTODOS	20
5.1 Local do estudo e critérios de inclusão e exclusão	20
5.2 Avaliação demográfica e clínica	20
5.3 Peso, estatura e IMC	21
5.4 Bioimpedância com ângulo de fase	22
5.5 Avaliação subjetiva global	23
5.6 Análise estatística	23
6 RESULTADOS	24
7 DISCUSSÃO	27
8 CONCLUSÃO	29
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

A cirrose é uma doença hepática crônica, caracterizada por fibrose avançada, cicatrização e formação de nódulos regenerativos no fígado (NUSRAT et al., 2014). É caracterizada por uma fase assintomática, conhecida como cirrose compensada, no qual a doença pode permanecer assintomática por um longo período, seguida por uma fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações relacionadas à hipertensão portal e/ou disfunção hepática, como a presença de ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática (EH) e/ou icterícia, denominada cirrose descompensada (ANGELI et al., 2018; D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006).

A desnutrição é uma das complicações mais comuns associadas à cirrose e está relacionada à baixa qualidade de vida, aumento do tempo de internação, do risco de infecções e do desenvolvimento de complicações clínicas (NUNES et al., 2012; TANDON et al., 2017). Desta forma, a avaliação nutricional no ambiente hospitalar é de extrema importância, visto que se correlaciona diretamente com o prognóstico do paciente. Entretanto, não há, até o momento, um consenso sobre qual o melhor método para realizar avaliação nutricional de pacientes com cirrose descompensada (CICHOŹ-LACH; MICHALAK, 2017; NUNES et al., 2012), visto que, é comum estes pacientes apresentarem sobrecarga hídrica, limitando a utilização de alguns métodos (MARRONI et al., 2016).

A BIA é um método seguro, portátil e de baixo custo para realização da avaliação nutricional. Porém, situações de desequilíbrios hidroeletrólíticos podem interferir nos seus resultados. Como forma de suprir essa limitação, recomenda-se a utilização de medidas cruas obtidas a partir da BIA, são elas: resistência, reatância e ângulo de fase (AF) (KYLE; GENTON; PICHARD, 2013).

O AF parece ser menos afetado pela hiper-hidratação (CICHOŹ-LACH; MICHALAK, 2017), podendo ser utilizado como uma ferramenta válida em pacientes com edema e/ou ascite. Valores baixos de AF sugerem diminuição da integridade celular, podendo estar associado à existência ou agravamento de doença. Por outro lado, valores mais altos podem estar associados à maior quantidade de membranas celulares intactas (EICKEMBERG et al., 2011).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi elaborar um ponto de corte para classificação de desnutrição através do AF e verificar por meio do método a

prevalência de desnutrição em pacientes com cirrose descompensada e sua capacidade preditiva em relação à ocorrência de mortalidade.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Cirrose

A cirrose é uma doença crônica proveniente de diversos fatores que levam à inflamação crônica do fígado. É definida como uma alteração difusa do fígado, em que a arquitetura normal é substituída por nódulos regenerativos, separados por faixas de tecido fibroso, que determina a diminuição das funções de síntese e excreção hepáticas (KELLY; COSTA; BRILHANTE, 2016).

Vários são os fatores associados ao desenvolvimento da doença, como o uso crônico de álcool, hepatites virais, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), doenças autoimunes (hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária), medicamentos, doença biliar secundária, doenças metabólicas como hemocromatose e doença de Wilson, doenças vasculares hepáticas como síndrome de Budd-Chiari, bem como alguns casos podem ser idiopáticos ou criptogênicos (GUNNARSDOTTIR SA, 2008).

A doença é caracterizada por uma fase assintomática, conhecida como cirrose compensada, em que os pacientes tendem a ter uma boa qualidade de vida e a doença pode progredir sem ser detectada por vários anos. A fase sintomática, denominada cirrose descompensada, é caracterizada pelo aumento da pressão portal e pela piora da função hepática, resultando em complicações clínicas frequentes como: presença de ascite, sangramento digestivo, EH e icterícia. O desenvolvimento de complicações como: lesão renal aguda (LRA), com ou sem as características da síndrome hepatorenal (SHR), síndrome hepatopulmonar (SHP), hipertensão portopulmonar (HPP), cardiomiopatia cirrótica (CMC) e infecções bacterianas podem acelerar mais a progressão da doença descompensada (ANGELI et al., 2018).

A gravidade da doença pode ser estabelecida pelo escore de Child-Pugh, que inclui as seguintes variáveis: tempo de protrombina, bilirrubina total, albumina, presença de ascite e EH. As cinco variáveis são pontuadas, e o escore final é obtido pela soma dos pontos. Estas variáveis e os pontos de corte foram escolhidos empiricamente e organizados de modo a definir três grupos de pacientes identificados pelas letras A, B, C. De modo geral, os pacientes com escore entre 5 e 6 pertencem ao grupo A, entre 7 e 9 ao B e entre 10 e 15 ao C (CHILD; TURCOTTE,

1964; PUGH et al. 1973). Quanto maior o escore de Child-Pugh menor o tempo de sobrevivência dos pacientes (NUNES et al., 2012).

A desnutrição é uma das complicações mais comuns associadas à cirrose, é diagnosticada em 5% a 99% dos pacientes, a depender dos métodos de avaliação utilizados e da gravidade da doença hepática, e está relacionada à baixa qualidade de vida, aumento do tempo de internação, do risco de infecções e do desenvolvimento de complicações clínicas, como ascite refratária e EH (NUNES et al., 2012; TANDON et al., 2017).

A avaliação nutricional é de importância crucial no tratamento, e visa prevenir, manter ou recuperar o estado nutricional dos pacientes. Entretanto, a definição do instrumento mais adequado para realizar a avaliação nutricional de pacientes com cirrose descompensada ainda é um desafio, visto as alterações metabólicas, imunológicas e de composição corporal que estes indivíduos apresentam (ALBERINO et al. 2001).

2.2 Bioimpedância elétrica

A Bioimpedância elétrica (BIA) é um método seguro, não invasivo, portátil e de baixo custo. O procedimento é simples e os resultados são obtidos rapidamente. É amplamente utilizada para estimar a composição corporal (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005; KYLE et al., 2004).

Sua análise é realizada por meio da passagem de uma corrente elétrica de baixa amplitude (800mA) e alta frequência (50 kHz), mensurando, por meio destas, propriedades como impedância, resistência, reatância e o ângulo de fase (BERBIGIER MC, PASINATO VF, RUBIN BA, MORAES RB, PERRY ID, 2013).

O método baseia-se em um modelo de condutor cilíndrico, no qual a resistência de um material condutor é proporcional ao seu comprimento (C) e inversamente proporcional à sua área transversal (A) (**figura1**) (KYLE et al., 2004).

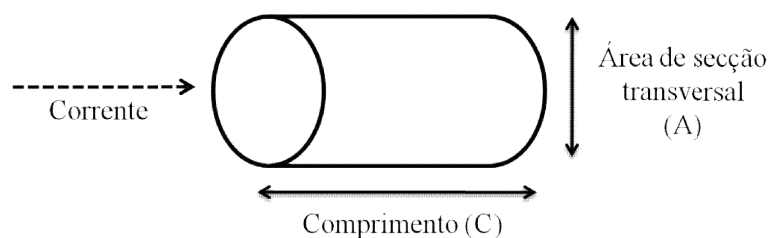


Figura 1. Princípios da BIA: modelo de condutor cilíndrico. Kyle et al. (2004).

Entretanto, as estimativas realizadas a partir da BIA fundamentam-se em dois pressupostos: que a hidratação dos tecidos é igual em todos os indivíduos, e que o corpo humano se comporta como um cilindro que conduz homogeneamente a corrente elétrica. Sendo assim, não seria um método adequado para avaliação da composição corporal nas situações onde esses dois princípios não sejam válidos, como, por exemplo, distúrbios de hidratação, como a presença de ascite e edema (MARIA et al., 2007).

Em situações de anormalidade na distribuição de fluidos, a literatura recomenda o uso de medidas cruas obtidas a partir da BIA, são elas: resistência, reatância e AF, como forma de suprir essa limitação (KYLE; GENTON; PICHARD, 2013).

Quando a corrente elétrica é aplicada no corpo humano, ocorre uma oposição entre a resistência e a reatância. A resistência é definida como a capacidade de oposição de uma substância à passagem da corrente elétrica (BRITTO; MESQUITA, 2008).

Devido à grande quantidade de água e eletrólitos, os tecidos magros são bons condutores de corrente elétrica, apresentando uma baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Em contrapartida, a gordura, os ossos e a pele apresentam uma baixa condutividade e conseqüentemente uma elevada resistência (EICKEMBERG et al., 2011).

Parte da corrente elétrica é armazenada pelas membranas celulares, que atuam como capacitores, criando um deslocamento de fase, quantificado geometricamente como ângulo de fase (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005).

2.3 Ângulo de fase

O ângulo de fase (AF) é obtido a partir das medidas diretas de resistência (R) e reatância (Xc) e é quantificado geometricamente pelo arco tangente da relação entre R e Xc transformado em graus (**figura 2**) (SELBERG; SELBERG, 2002).

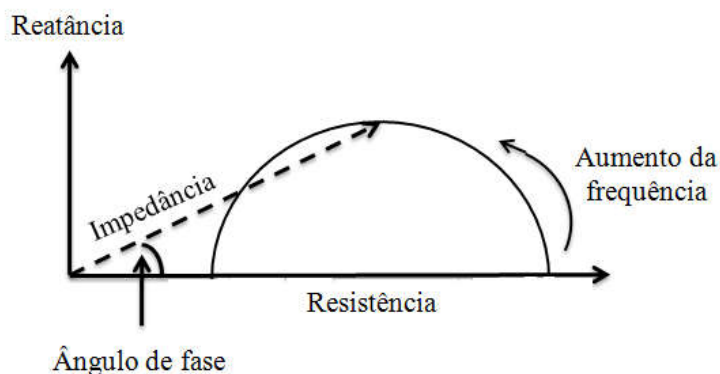


Figura 2. Diagrama da derivação gráfica do ângulo de fase. Selberg&Selberg et al. (2002)

O AF reflete as contribuições relativas dos fluidos (resistência) e das membranas celulares (reatância) do corpo humano. Impedância é o termo usado para descrever a combinação dos dois (KYLE et al., 2004). É positivamente associado à reatância e negativamente associado à resistência (GUPTA et al., 2008).

Entre as variáveis aferidas por meio da BIA, o AF parece ser menos afetado pela hiper-hidratação (CICHOŽ-LACH; MICHALAK, 2017) podendo ser utilizado como uma ferramenta válida mesmo em situações de oscilações no estado de hidratação, mostrando-se como um indicador confiável do desfecho clínico (BERBIGIER MC, PASINATO VF, RUBIN BA, MORAES RB, PERRY ID, 2013).

É um indicador da função da membrana celular (MARIA et al., 2007), visto que, em células com a membrana degradada ocorrem alterações no gradiente celular, através de perdas de nutrientes essenciais, perdendo a capacidade de armazenar corrente elétrica, assim, há a diminuição da reatância e conseqüentemente do AF (FRANCISCO, 2015).

Neste sentido, valores menores de AF sugerem diminuição da integridade das células ou morte celular, podendo estar associado à existência ou agravamento de doença. Por outro lado, valores mais altos podem associar-se à maior quantidade de

membranas celulares intactas e a um adequado estado de saúde. Dessa forma, o AF tem sido utilizado como medida de gravidade de doença, como instrumento de avaliação funcional e como indicador geral de saúde (EICKEMBERG et al., 2011; GUPTA et al., 2008).

Fatores como idade e gênero podem interferir nos resultados do AF em indivíduos saudáveis (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005). O AF tende a ser mais elevado em homens, devido à maior quantidade de massa muscular; e tende a diminuir com o envelhecimento, visto que, com o passar dos anos a capacitância dos tecidos associada à variabilidade do tamanho das células, à permeabilidade da membrana celular e à composição intracelular torna-se diferente (BOSY-WESTPHAL et al., 2006; EICKEMBERG et al., 2011).

Muitos estudos têm demonstrado o AF como um bom indicador prognóstico em diversas situações clínicas, como: cirrose (SELBERG; SELBERG, 2002), HIV (vírus da imunodeficiência humana) (SCHWENK et al., 2000), insuficiência cardíaca (COLÍN-RAMÍREZ et al., 2012), insuficiência renal (ABAD et al., 2011), entre outras.

A variação do AF ocorre entre zero grau (sistema sem membranas celulares, apenas resistivo) e 90 graus (sistema sem fluidos, apenas capacitivo) (EICKEMBERG et al., 2011), no estudo de Selberg et al. (2002), que comparou indivíduos controles saudáveis, pacientes hospitalizados e pacientes com cirrose, os autores sugerem como classificação de normalidade para indivíduos saudáveis valores de AF $>5,4^\circ$, no intervalo de $4,4^\circ$ a $5,4^\circ$ como limítrofe e $<4,4^\circ$ como anormal. Os pacientes que apresentam valores de AF inferiores a $5,4^\circ$ tiveram menor tempo de sobrevida.

A revisão sistemática de Garlini et al. (2018) verificou o papel do AF no prognóstico e seus pontos de corte em diferentes situações clínicas. No estudo os autores encontraram uma variação de $<4,4^\circ$ a $\leq 5,2^\circ$ nos pontos de corte do AF estabelecidos para mortalidade na doença hepática.

3 JUSTIFICATIVA

A desnutrição é uma das complicações mais comuns associadas à cirrose e está relacionada à baixa qualidade de vida, ao aumento do tempo de internação, do risco de infecções e de complicações clínicas. No entanto, a avaliação do estado nutricional de pacientes cirróticos ainda é um desafio. É comum que esses pacientes apresentem ascite e edema, tornando limitada a utilização de alguns métodos. Logo, não há, até o momento, um consenso de qual o melhor método para avaliar o estado nutricional de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada.

A avaliação nutricional precoce auxilia a nortear a conduta dietoterápica, visando proporcionar um melhor prognóstico ao paciente. Nesse sentido, a existência de uma ferramenta de avaliação nutricional que não subestime a presença de desnutrição, mesmo em pacientes com distúrbios de hidratação, é de grande relevância clínica.

4 OBJETIVO

Elaborar um ponto de corte para classificação de desnutrição através do AF e verificar por meio do método a prevalência de desnutrição em pacientes com cirrose descompensada e sua capacidade preditiva em relação à ocorrência de mortalidade.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Local do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Estudo de coorte prospectivo realizado com pacientes hospitalizados no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil, no período de abril/2017 a abril/2018 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o parecer 160655.

Foram incluídos indivíduos adultos de ambos os sexos, com cirrose descompensada de diferentes etiologias que aceitaram participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo sujeito ou responsável. A cirrose descompensada foi caracterizada pela presença de ascite e/ou encefalopatia hepática (EH), ou hemorragia digestiva, ou infecções bacterianas como peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou escore de Child-Pugh B ou C).

Não foram incluídos pacientes com doença intestinal com má absorção; doenças neurológicas degenerativas; HIV+; sem condições psíquicas e/ou cognitivas suficientes para participação; gestantes e lactantes.

5.2 Avaliação demográfica e clínica

Todos os pacientes que preencheram os critérios estabelecidos e aceitaram participar do estudo foram incluídos e avaliados em até 72 horas após a internação no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia.

Os dados demográficos e clínicos foram avaliados por prontuário eletrônico: data de nascimento, etiologia da cirrose, presença de complicações (ascite, EH, hemorragia digestiva, PBE). A gravidade da cirrose foi avaliada através da classificação de Child-Pugh (**quadro 1**) (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al. 1973) e pelo escore MELD (model of end-stage liver disease) (**quadro 2**) (MALINCHOC et al. 2000). Tempo de internação hospitalar e taxa de mortalidade no período do estudo também foram coletados a partir do prontuário.

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhuma	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) INR	0-4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3

Quadro 1. Classificação de Child-Pugh. Child et al. (1964); Pugh et al. (1973)

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e (\text{bilirrubina [mg/dl]}) + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 9.57 \times \log_e (\text{creatinina [mg/dl]}) + 6.43 (\text{causa da cirrose})$$

Quadro 2. Escore MELD. Malinchoc et al. (2000)

5.3 Peso, estatura e IMC

O peso atual foi aferido em balança digital da marca Filizola® com capacidade para 180 kg, com o paciente em pé, descalço, com roupa leve e livre de adereço. Em caso de impossibilidade, o peso foi aferido através de balança eletrônica portátil na beira do leito da marca Líder® ou então através de Eleve®. O peso seco foi estimado conforme os critérios de desconto, de acordo com a intensidade de ascite e edema. Foram descontados os seguintes valores para pacientes com ascite: leve: 2,2 kg, moderada: 6 kg e grave: 14 kg (JAMES, 1989). Em relação à presença de edema, foram descontados os seguintes valores: tornozelo: 1 kg, joelho: 3-4 kg, base da coxa: 5-6 kg, anasarca: 10-12 kg (DUARTE; CASTELLANI, 2002). A estatura foi obtida através de estadiômetro fixo na parede, com o paciente descalço, de costas para o estadiômetro, com os calcanhares juntos, em posição ereta, olhando para frente e com os braços estendidos ao longo do corpo. No caso de impossibilidade, foi realizada a estatura recumbente, que é a medida de

comprimento do indivíduo do topo da cabeça até a planta do pé, na posição supina e com o leito em posição horizontal completa (GRAY et al. 1985).

Foram considerados desnutridos indivíduos que apresentaram valores de IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$ para adultos (WHO, 1997) e $<22 \text{ kg/m}^2$ para idosos (LIPSCHITZ, 1994). Utilizou-se também a classificação de IMC para cirróticos proposta por Campillo et al. (2006) com os seguintes pontos de corte para desnutrição: pacientes sem ascite $\text{IMC} \leq 22 \text{ kg/m}^2$, ascite moderada $\leq 23 \text{ kg/m}^2$ e ascite tensa $\leq 25 \text{ kg/m}^2$.

5.4 Bioimpedância com ângulo de fase

A bioimpedância elétrica foi realizada em duplicata utilizando-se o equipamento tetrapolar Biodynamics 450®, após jejum noturno com o paciente em decúbito dorsal com mãos e pés paralelos ao corpo. Um par de eletrodos foi colocado no lado dorsal da mão, ao nível do dedo médio, e outro na altura da articulação do punho. Outro par de eletrodos foi colocado sobre a parte dorsal do pé, ao nível do dedo médio, e no tornozelo, sempre ao lado direito do corpo (**figura 3**). Os eletrodos eram descartados após uso. A corrente elétrica utilizada na medição foi de 80^a e 50 kHz, permitindo a aferição da resistência e reatância, obtendo-se o valor do ângulo de fase (BARBOSA-SILVA et al. 2005).



Figura 3. Posicionamento dos eletrodos na mão e no pé direito para realização da BIA.

5.5 Avaliação subjetiva global

Instrumento que coleta informações sobre alterações de peso, alterações na ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e leva em consideração o exame físico, com foco na perda de gordura subcutânea, depleção muscular, edema e ascite. O diagnóstico do estado nutricional é obtido pela combinação dos parâmetros clínicos e físicos, classificando-se os indivíduos subjetivamente em bem nutrido (A), suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido (B) ou desnutrição grave (C) (DETSKY et al. 1987). Foram considerados desnutridos indivíduos com classificação B ou C.

5.6 Análise estatística

Realizada análise descritiva para as variáveis quantitativas através de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e relativa (%). Foi realizado teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher para comparação de proporções. O teste Kolmogorov-Smirnov avaliou a normalidade das variáveis contínuas. Para comparação de variáveis com distribuição paramétrica foi realizado teste t de Student e de variáveis com distribuição não paramétricas, teste U de Mann-Whitney. A elaboração do ponto de corte para diagnóstico de desnutrição através do AF foi realizada através de curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e expressa através da área sob a curva (AUC), com intervalo de confiança de 95% (IC95%), pela sensibilidade e especificidade considerando a ASG como padrão ouro. Análise multivariável foi realizada através de Regressão de Cox para estimar a associação entre o AF e a sobrevida dos pacientes. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas através do programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), v.18 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

6 RESULTADOS

Um total de 97 pacientes com idade média de $60,1 \pm 10,3$ anos, sendo 63% do sexo masculino foram incluídos no estudo. A principal etiologia de cirrose foi a presença de HCV (32%), seguida pelo uso crônico de álcool (23%), HCV + Álcool (18%), esteato-hepatite não alcoólica (NASH) (11%), NASH + Álcool (2%) e outras (cirrose biliar secundária, criptogênica, hemocromatose, hepatite autoimune, sem etiologia definida) com 14%. Em relação ao escore de Child-Pugh, 9% foram classificados com escore A, 61% com escore B e 30% com escore C. A média de escore MELD foi de $15,5 \pm 5,7$.

As complicações mais observadas na admissão foram ascite (69%), hemorragia digestiva (24%), EH (22%) e PBE (15%). Carcinoma hepatocelular (CHC) esteve presente em 32%. A mediana de tempo de internação foi de $11,5 \pm (8 - 18)$ dias. Após a alta hospitalar, a mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 6,9 meses (1,0-10,9). A mortalidade total no período de acompanhamento dos pacientes foi de 41%.

O ponto de corte para diagnóstico de desnutrição através do AF foi estabelecido através de curva ROC, considerando os resultados de desnutrição obtidos através da ASG (B+C). O valor de 5.52° apresentou uma sensibilidade e especificidade de 73% e 75% e área sob a curva de 79% (IC 95%: 0,70-0,89%) (**figura 4**). A **tabela 1** demonstra os dados demográficos, clínicos e nutricionais de acordo com a presença de desnutrição através do AF.

A **tabela 2** apresenta a associação entre o estado nutricional através do AF e ocorrência de óbito. Em modelo ajustado para gravidade da doença hepática, cada acréscimo de um grau do AF diminui o risco de óbito em 35% (HR: 0.65, 0,47-0,89).

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e nutricionais de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada, de acordo com a presença de desnutrição através do ângulo de fase (HCPA, n=97).

	Ângulo de fase		Valor de P
	≤5.52° (n=57)	>5.52° (n=40)	
Idade	61,7 ± 10,4	57,6 ± 10,2	0,05
Sexo			
Feminino	69,4%	30,6%	
Masculino	52,5%	47,5%	0,153
Complicações na admissão			
Ascite	68%	32%	0,011
Peritonite bacteriana espontânea	80%	20%	0,126
Hemorragia digestiva	46%	54%	0,213
Encefalopatia hepática	76%	24%	0,114
Síndrome hepatorenal	100%	-	0,041
Escore Child-Pugh			
Child A	44%	56%	
Child B	56%	44%	
Child C	69%	31%	0,332
Escore MELD	16,2 ± 6,22	14,5 ± 2,43	0,404
IMC OMS*	63,6%	36,4%	1,000
IMC cirrose**	65,5%	37,5%	0,957
Avaliação Subjetiva Global			
A	32%	68%	
B+C	71%	29%	0,001
Tempo de internação	13 (8 – 20)	10 (7 – 13,75)	0,027
Mortalidade	72,5%	27,5%	0,036

Dados expressos em n (%) comparados por teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher, ou média ± desvio padrão comparados por teste t de Student, ou mediana (percentis 25-75) comparados por teste Mann-Whitney, conforme distribuição. Valores de p < 0,05 são considerados estatisticamente significativos.

*IMC OMS: Considerados desnutridos adultos <18,5 kg/m² (WHO, 1997) e idosos <22 kg/m² (LIPSCHITZ, 1994).

**IMC cirrose: Considerados desnutridos indivíduos sem ascite ≤22 kg/m², ascite moderada ≤23 kg/m² e ascite tensa ≤25 kg/m² (Campilloet al., 2006)

IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2 - Análise multivariável através de regressão Cox para predição de mortalidade em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada (HCPA, n=97).

	Modelo 1		Modelo 2	
	HR (IC95%)	Valor de P	HR (IC95%)	Valor de P
AF ≤5.52°	2,09 (1,04-4,19)	0,037	1,88 (0,93-3,79)	0,074
Contínua*	0,57 (0,42-0,77)	0,000	0,65 (0,47-0,89)	0,008

AF: Ângulo de fase.

*A cada acréscimo de um grau.

Modelo 1: Regressão de Cox, bruta.

Modelo 2: Ajustada para gravidade da doença hepática (escore Child-Pugh).

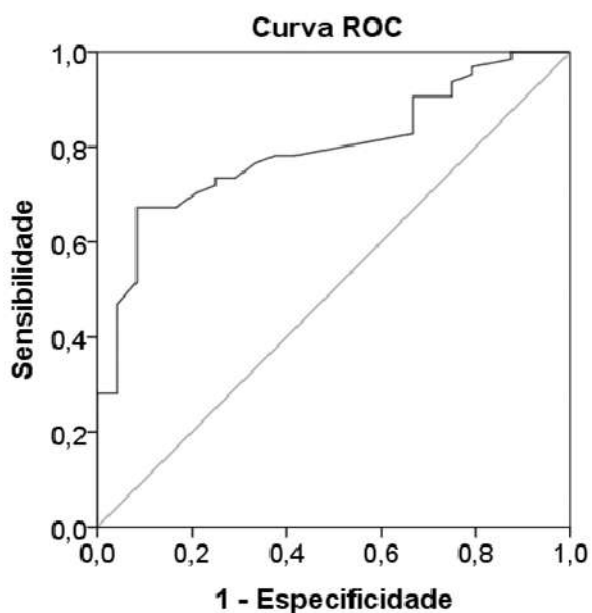


Figura 4 – Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar o ponto de corte para classificação de desnutrição através do ângulo de fase (AF), considerando os resultados obtidos através da avaliação subjetiva global (ASG B+C). O valor de 5.52° apresentou uma sensibilidade e especificidade de 73% e 75% e área sob a curva de 79% (IC 95%: 0,70-0,89%) (HCPA, n=91).

7 DISCUSSÃO

A avaliação nutricional de pacientes cirróticos ainda é um desafio devido à indisponibilidade de métodos que sejam válidos em situações de oscilações no estado de hidratação, como por exemplo, a presença de edema e/ou ascite, comuns nesses pacientes. Por esse motivo, a desnutrição, muitas vezes, não é diagnosticada corretamente, tendo impacto negativo no prognóstico, aumentando o tempo de internação e a incidência de infecções e complicações (NUNES et al., 2012).

No presente estudo, sugerimos como ponto de corte valores de AF $\leq 5.52^\circ$ para classificação de desnutrição. O ponto de corte foi estabelecido a partir da ASG, método subjetivo e prático de obtenção do diagnóstico nutricional e sua aplicabilidade em paciente cirrótico é válida (NUNES et al., 2012). Entretanto, é necessária a participação do indivíduo ou responsável para realizar a ASG, o que muitas vezes pode não ser possível no ambiente hospitalar devido às condições de saúde do paciente e a ausência de responsável.

Outra ferramenta de avaliação nutricional subjetiva, específica para pacientes com cirrose, é a Avaliação Global do Royal Free Hospital (RFH-GA). O instrumento leva em consideração valores de IMC, circunferência muscular do braço (CMB) e ingestão dietética, classificando os pacientes em bem nutridos, com desnutrição moderada ou grave (MORGAN et al., 2006). Entretanto, o instrumento parte dos valores de IMC, medida que não é confiável em pacientes com sobrecarga hídrica. Deste modo, optamos por estabelecer o ponto de corte a partir da ASG.

Trabalhos anteriores que sugeriram pontos de corte para classificação de desnutrição em cirróticos através do AF foram elaborados com população ambulatorial, na sua maioria compensados e os pontos de corte foram estabelecidos a partir do escore de Child-Pugh, um indicador de gravidade da doença (FERNANDES et al. 2012, RUIZ-MARGÁIN et al. 2015). No estudo de Fernandes et al. (2012), os autores sugerem como ponto de corte para desnutrição valores de AF $< 5.44^\circ$, e mencionam a necessidade de estudos ampliando o número de casos com pacientes classificados com escore de Child-Pugh C. Já Ruiz-Margáin et al. (2015) em seu estudo que incluiu apenas pacientes com cirrose compensada, descreve como ponto de corte valores de AF $\leq 4,9^\circ$, porém, a elaboração do ponto de corte foi realizada a partir de um estudo piloto e os dados não foram publicados, não especificando qual o método utilizado para obtenção desse valor.

A desnutrição foi diagnosticada em 58,76% dos pacientes através do AF $\leq 5.52^\circ$ no presente estudo. Os resultados de alguns estudos demonstram que a desnutrição está fortemente relacionada a complicações e/ou mortalidade na cirrose (ALBERINO et al., 2001; BELARMINO et al., 2017; PERES et al., 2012; RUIZ-MARGÁIN et al., 2015; SELBERG; SELBERG, 2002). Concordando com esses estudos, o AF $\leq 5.52^\circ$ esteve associado com a presença de ascite ($p=0,011$) e mortalidade ($p=0,038$). Pacientes desnutridos também permaneceram mais tempo hospitalizados em relação a pacientes não desnutridos ($p=0,027$).

Dos pacientes que evoluíram a óbito, 72,5% eram desnutridos através do AF. Na análise multivariada ajustada para gravidade da doença hepática, cada acréscimo de 1 grau do AF esteve associado a um menor risco de óbito. Recentemente, Garlini et al. (2018) verificou a correlação entre AF e mortalidade em diferentes situações clínicas, e encontrou uma variação de $<4,4^\circ$ a $\leq 5,2^\circ$ nos pontos de corte estabelecidos para mortalidade na doença hepática, no qual, todos os estudos encontraram uma associação entre AF e mortalidade, concordando com os dados encontrados no presente estudo.

A desnutrição contribui para o declínio da função hepática, favorecendo o desenvolvimento de complicações clínicas. No presente estudo, a presença de ascite foi uma complicação associada à desnutrição ($p=0,011$). Esse achado concorda com o trabalho de Berlarmino et al. (2017), que avaliou 134 pacientes cirróticos do sexo masculino e utilizou o ponto de corte proposto por Ruiz-Margáin et al (AF $\leq 4,9^\circ$) como marcador de desnutrição. Em seu estudo, a incidência de ascite foi significativamente maior entre pacientes desnutridos do que entre aqueles considerados sem desnutrição.

Da mesma forma, Pérez-Reyes et al. (2016) relatam que 67,2% dos pacientes com ascite estavam desnutridos ($p=0,01$) e descrevem que a presença de ascite é a complicação clínica mais comum da cirrose, resultando frequentemente na hospitalização dos pacientes. No presente estudo, a ascite foi a complicação clínica mais prevalente no momento da admissão hospitalar.

Estes resultados reforçam que a desnutrição está associada a um pior prognóstico e fortalecem a importância da avaliação nutricional de pacientes hospitalizados com cirrose descompensada através de métodos adequados. Sugerimos que o AF seja utilizado na prática clínica, visto que é uma ferramenta simples, rápida e válida mesmo em casos de sobrecarga hídrica.

8 CONCLUSÃO

O AF mostra-se como um bom marcador de desnutrição em pacientes com cirrose descompensada. A desnutrição, avaliada através do ponto de corte estabelecido em nosso estudo ($AF \leq 5,52^\circ$) associou-se significativamente com maior mortalidade. Valores mais altos de AF reduzem o risco de mortalidade, mesmo em modelo ajustado para gravidade da doença hepática. Desta forma, recomendamos seu uso na prática clínica como uma ferramenta de avaliação nutricional bem como de prognóstico geral de pacientes com cirrose descompensada.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD, S. et al. El ángulo de fase de la impedancia eléctrica es un predictor de supervivencia a largo plazo en pacientes en diálisis. **Nefrología**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 670–676, 2011.

ALBERINO, F. et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. **Nutrition**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 445–450, 2001.

ANGELI, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 69, n. 2, p. 406–460, 2018.

BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, [s. l.], v. 8, p. 311–317, 2005.

BELARMINO, G. et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. **World Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 401–408, 2017.

BERBIGIER MC, PASINATO VF, RUBIN BA, MORAES RB, PERRY ID. Ângulo de fase derivado de bioimpedância elétrica em pacientes sépticos internados em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 25–31, 2013.

BOSY-WESTPHAL, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: Population reference values by Age, Sex, and Body Mass Index. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 309–316, 2006. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0148607106030004309>>

BRITTO, E. P. De; MESQUITA, E. T. Bioimpedância elétrica aplicada à insuficiência cardíaca. **Revista SOCERJ**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 178–183, 2008.

CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. **Major Problems in Clinical Surgery**, 1964;1:1-85.

CICHOŹ-LACH, H.; MICHALAK, A. A comprehensive review of bioelectrical impedance analysis and other methods in the assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis. **Gastroenterology Research and Practice**, [s. l.], v. 2017, p. 1–10, 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/grp/2017/6765856/>>

COLÍN-RAMÍREZ, E. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. **Nutrition**, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 901–905, 2012.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 217–231, 2006.

DETSKY AS, MCLAUGHLIN JR, BAKER JP, JOHNSTON N, WHITTAKER S, MENDELSON RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Jan-Feb;11(1):8-13, 1987.

DUARTE, A. C.; CASTELLANI, F. R. **Semiologia nutricional**, 1. ed. Rio de Janeiro: Axcel Books, p. 115, 2002.

EICKEMBERG, M. et al. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional Bioelectric impedance analysis and its use for nutritional assessments. **Revista de Nutrição**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 883–893, 2011.

FERNANDES, S. A. et al. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. **World Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 8, n. 29, p. 1205–1211, 2016.

FRANCISCO, S. **ÂNGULO DE FASE COMO INDICADOR DO ESTADO FUNCIONAL EM IDOSOS**. 2015. 92 f. Dissertação (Mestrado em Exercício e Saúde) - Universidade de Lisboa. Faculdade de Motricidade Humana. Disponível em: <[https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/10811/1/Tese Mestrado Susana Francisco 2015 - Angulo de fase como indicador do estado funcional em idosos.pdf](https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/10811/1/Tese%20Mestrado%20Susana%20Francisco%202015%20-%20Angulo%20de%20fase%20como%20indicador%20do%20estado%20funcional%20em%20idosos.pdf)>

GARLINI, L. M. et al. Phase angle and mortality: a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], 2018.

GUNNARSDOTTIR SA. **Liver cirrhosis – Epidemiological and Clinical Aspects**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/10132/1/Ramen-Avh-SAG.pdf>>

GUPTA, D. et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. **Nutrition Journal**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–6, 2008.

KELLY, J.; COSTA, L.; BRILHANTE, V. Epidemiological profile of cirrhosis of liver patients treated at the Outpatient of Hepatology Of Medical Specialties CESUPA Center (CEMEC) in Belem - PA. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 1–8, 2016.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 1226–1243, 2004.

KYLE, U. G.; GENTON, L.; PICHARD, C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 294–299, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.001>>

LIPSCHITZ DA. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, Mar;21(1):55-67, 1994.

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**, Apr;31(4):864-71, 2000.

MARIA, Z. et al. Associação entre Ângulo de Fase , PRISM I e Gravidade da Sepse. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s. l.], v. 19, p. 297–303, 2007.

MARRONI, C. A. et al. **Biomarkers in Liver Disease**, [s. l.], p. 1–18, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7742-2>>

MOLFINO, A.; JOHNSON, S.; MEDICI, V. The challenges of nutritional assessment in cirrhosis. **Current Nutrition Reports**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 274–280, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13668-017-0216-8>>

MORGAN, M. Y. et al. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. **Hepatology**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 823–835, 2006.

NUNES, F. F. et al. Avaliação nutricional do paciente cirrótico: Comparação entre diversos métodos. **Scientia Medica**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 12–17, 2012.

NUSRAT, S. et al. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 20, n. 18, p. 5442–5460, 2014.

PERES, W. a F. et al. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. **Nutrición hospitalaria**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 2072–8, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588459>>

PÉREZ-REYES, E. et al. Malnutrition is related to a higher frequency of serious complications in patients with cirrhosis. **Revista Médica del Hospital General de México**, [s. l.], v. 79, n. 1, p. 11–16, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0185106315000220>>

PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, 1973 Aug;60(8):646-9.

RUIZ-MARGÁIN, A. et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. **Digestive and Liver Disease**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 309–314, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.12.015>>

SCHWENK, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. **American Journal of Clinical Nutrition**, 1 , 2. [s. l.], n. 1, p. 496–501, 2000.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **European Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 86, n. 6, p. 509–516, 2002.

TANDON, P. et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. **Hepatology**, [s. l.], v. 65, n. 3, p. 1044–1057, 2017.