UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

Letícia Pereira Pinto

ÂNGULO DE FASE COMO MARCADOR PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE: UM *FOLLOW-UP* DE 15 ANOS

Porto Alegre

2023

Letícia Pereira Pinto

ÂNGULO DE FASE COMO MARCADOR PROGNÓSTICO DE INDIVÍDUOS COM CIRROSE: UM *FOLLOW-UP* DE 15 ANOS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre em hepatologia.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni

Coorientadora: Profª. Drª. Sabrina Alves Fernandes

Porto Alegre

2023

Catalogação na Publicação

Pinto, Letícia Pereira Ângulo de fase como marcador prognóstico de indivíduos com cirrose: um *follow-up* de 15 anos / Letícia Pereira Pinto. -- 2023.
69 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.
Orientador(a): Claudio Augusto Marroni ; coorientador(a): Sabrina Alves Fernandes. 1. Cirrose Hepática. 2. Avaliação Nutricional. 3. Prognóstico. 4. Bioimpedância Elétrica. 5. Seguimentos. I. Título.

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

DEDICATÓRIA

À minha família, que sempre esteve ao meu lado, tudo por eles e para eles.

Aos queridos pacientes que por mim passaram ao longo da minha jornada como profissional.

À minha avó Angelina (*in memoriam*), meu exemplo de força, que acompanhou meu crescimento, tanto como pessoa quanto profissional

AGRADECIMENTO

Primeiramente agradeço a Deus, que me permitiu chegar até aqui e concretizar mais esta etapa. Agradeço aos meus pais, Sérgio e Solange, e a minha irmã Jéssica, que sempre foram meus principais incentivadores e me deram todo o suporte necessário. Vocês me deram força para continuar e chegar até aqui. Aos meus avós, que junto aos meus pais, sempre passaram bons valores e contribuíram para a profissional ética e humanizada que me tornei. Ao meu namorado, que ficou noites em claro ao meu lado enquanto eu escrevia, me incentivando e vibrando a cada avanço, como os demais, entendendo minha ausência e o quanto isso seria importante para mim. Sou muito grata por poder ter cada um de vocês na minha vida.

Agradeço aos meus mestres, Professores Claudio Augusto Marroni e Sabrina Alves Fernandes, por confiarem em mim no desenvolvimento desta pesquisa e pelos conhecimentos repassados.

À minha colega e parceira de pesquisa Juliana Czermainski, essencial para a concretização desse trabalho, de forma ímpar.

Aos professores do PPG – Hepatologia, por todos ensinamentos recebidos.

Aos funcionários do arquivo médico, sempre receptivos ao longo de toda a coleta de informações.

E, por fim, aos meus queridos alunos, pelo incentivo e compreensão, por aceitarem realizar o estágio em horário diferenciado em prol da realização do meu mestrado.

“Me recordo de cada flor que veio à tona só porque tive coragem de cuidar da semente. Só porque não me acovardei, mesmo que tantas vezes com todo medo do mundo. ”

(Ana Jácomo)

RESUMO

Introdução: A cirrose hepática é doença crônica progressiva, caracterizada por fibrose difusa, que contribui para a desnutrição e pior qualidade de vida, acomete milhões de pessoas mundialmente, é responsável por 2,4% dos óbitos globais e demanda altos custos com hospitalizações e tratamentos especializados. Por estas razões é essencial determinar o prognóstico destes pacientes, o que contribui para melhor manejo clínico e tomada de decisões terapêuticas. O Ângulo de Fase da Bioimpedância Elétrica consiste numa medida que avalia a integridade celular e tem se mostrado um bom instrumento para avaliar o prognóstico de algumas doenças crônicas, como câncer e insuficiência cardíaca, e a sua redução está associada a um pior prognóstico. **Objetivo:** Avaliar o papel prognóstico do Ângulo de Fase na evolução dos indivíduos com cirrose, em 15 anos de seguimento **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectiva de 129 indivíduos com cirrose de diferentes etiologias, atendidos em 2007 no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Santa Clara do Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foi realizado o rastreio dos pacientes através do banco de dados do ambulatório e coletadas as ocorrências de eventos clinicamente relevantes (Varizes de esôfago, ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia, sangramento de varizes de esôfago e óbito), número de internações, tempo de internação, exames bioquímicos e o Ângulo de Fase da Bioimpedância coletado através da bioimpedância Biodynamics p450. Os pacientes foram classificados conforme o seu Ângulo de Fase, utilizando a classificação de Fernandes et al (2012) e Mattiello e colaboradores (2022). Os dados foram tabulados em Excel 2013 para análise estatística. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$ e a análise dos dados realizada no programa SPSS versão 26.0. Foi estabelecida a curva de Kaplan Mayer para a análise de sobrevida. **Resultados:** Os pacientes foram estratificados em dois grupos, um com base no Ângulo de Fase de 5,4 graus (AF > 5,4°, n = 40; AF ≤ 5,4°, n = 89) e outro conforme o percentil do Ângulo de Fase (< P50, n = 56; ≥ P50, n = 73). A avaliação por meio do percentil foi mais precisa na identificação de óbitos no longo prazo do que o ponto de corte de AF 5,4º. Os pacientes com percentil < P50 apresentaram maior número de eventos clinicamente relevantes como ascite, PBE, encefalopatia hepática e CHC. O Ângulo de Fase está fortemente correlacionado com a albumina sérica (*P* <0,001), Razão Normalizada

Internacional (*P* = 0,01), bilirrubina total (*P* = 0,02) e bilirrubina direta (*P* = 0,003). O Ângulo de Fase está associado com o tempo de sobrevivência (*P* < 0,001) e tempo de internação (*P* = 0,02). A análise de regressão logística mostra que o aumento de 1° no Ângulo de Fase aumenta em 17,7% a chance de sobrevivência do paciente cirrótico. **Conclusão:** O ângulo de fase foi um bom preditor prognóstico em indivíduos com cirrose.

Palavras-chaves: Cirrose Hepática; Avaliação Nutricional; Prognóstico; Bioimpedância Elétrica; Seguimentos

ABSTRACT

Introduction: Liver cirrhosis is a progressive chronic disease, characterized by diffuse fibrosis, which contributes to malnutrition and a worse quality of life, affecting millions of people around the world, is responsible for 2.4% of global deaths and demands high costs with hospitalizations and specialized treatments. For these reasons, it is essential to determine the prognosis of these patients, which contributes to better clinical management and therapeutic decision-making. The Electrical Bioimpedance Phase Angle is a measure that evaluates cellular integrity and has been shown to be a good instrument for evaluating the prognosis of some chronic diseases, such as cancer and heart failure, and its reduction is associated with a worse prognosis. **Objective:** To evaluate the prognostic role of the Phase Angle in the evolution of cirrhotic patients, after 15 years of *follow-up* **Methodology:** Retrospective cohort study of 129 cirrhotic patients of different etiologies, treated in 2007 at the Hepatology Outpatient Clinic of Hospital Santa Clara do Complexo Santa Casa de Misericórdia from Porto Alegre. Patients were screened through the outpatient database and the occurrences of clinically relevant events were collected (esophageal varices, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, bleeding from esophageal varices and death), number of hospitalizations, length of stay , biochemical exams and the Bioimpedance Phase Angle collected through the Biodinamycs p450 bioimpedance. Patients were classified according to their Phase Angle, using the classification of Fernandes et al (2012) and Mattiello and collaborators (2022). Data were tabulated in Excel 2013 for statistical analysis. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant and data analysis was performed using SPSS version 26.0. The Kaplan Mayer curve was established for survival analysis. **Results:** Patients were stratified into two groups, one based on the Phase Angle of 5.4 degrees (AF > 5.4°, n = 40; AF ≤ 5.4°, n = 89) and the other according to the percentile of Phase Angle (< P50, n = 56; ≥ P50, n = 73). The percentage assessment was more accurate in identifying deaths in the long term than the AF 5.4º cutoff point. Patients with a percentage < P50 had a greater number of clinically relevant events such as ascites, SBP, hepatic encephalopathy and HCC. Phase Angle is strongly correlated with serum albumin ($P < 0.001$), International Normalized Ratio ($P = 0.01$), total bilirubin ($P = 0.02$) and direct bilirubin ($P = 0.003$). The Phase Angle is correlated with

survival time (P < 0.001) and length of hospital stay (P = 0.02). A logistic regression analysis shows that an increase of 1° in the Phase Angle increases the cirrhotic patient's chance of survival by 17.7%. Conclusion: Phase angle was a good prognosis in cirrhotic patients.

Keywords: Hepatic Cirrhosis; Nutritional Assessment; Prognosis; Electrical Bioimpedance; *Follow-up*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Caracterização da amostra, n (%) 54
Tabela 2 Desfechos clínicos segundo classificações de ângulo de fase , n (%) 55
Tabela 3 Desfechos clínicos de acordo com classificações de ângulo de fase, % 56
Tabela 4 Biomarcadores segundo classificação percentil 57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Progressão da cirrose hepática. Traduzido de Rockey (2013)..... 14
Figura 2 Quadro de interpretação dos valores de Meld Score 17
Figura 3 Curva de impedância da bioimpedância elétrica. Adaptado de Eickemberg (2012)..... 24

LISTA DE SIGLAS

AF – Ângulo de Fase

ANOVA - Análise de Variância

BIA – Bioimpedância Elétrica

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DHGNA- Doença Hepática Gordurosa Não Alcoolica

MASLD- *Metabolic dysfunction–associated fatty liver disease/* Esteatose Hepática Metabólica

MELD – *Model for end stage Liver Disease*

NASH- *Nonalcoholic steatohepatitis*

MASH- *Metabolic steatohepatitis/* esteato-hepatite metabólica

MetALD- Esteatose Hepática Metabólica por disfunção metabólica e álcool

P- Percentil

PA- *Phase Angle*

PBE- Peritonite Bacteriana Espontânea

R- Resistência

RNI – Razão Normalizada Internacional

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFCSPA- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

XC- Reatância

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA 13
1.1 Cirrose 13
1.2 Etiologia 14
1.3 Epidemiologia 15
1.4 Classificação Clínica da Cirrose 16
1.4.1 Classificação Chid-Thurcote-Pugh 16
1.4.2 Escore MELD 17
1.5 Desnutrição na Cirrose 18
1.6 Complicações da Cirrose 19
1.6.1 Hipertensão portal 19
1.6.2 Ascite 19
1.6.3 Peritonite bacteriana espontânea (PBE) 20
1.6.4 Varizes Êsofago-gástricas 20
1.6.5 Sangramento de varizes de esôfago 21
1.6.6 Encefalopatia 21
1.7 Carcinoma Hepatocelular 22
1.8 Sarcopenia 22
1.9 Avaliação do prognóstico 23
1.8.1 Avaliação da bioimpedância elétrica (BIA) 23
1.8.2 Ângulo de Fase 25
2 JUSTIFICATIVA 28
3 OBJETIVOS 29
3.1 Objetivo primário 29
3.2 Objetivos secundários 29
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 30
5. ARTIGO 35
6. CONCLUSÃO 58
7. Perspectivas futuras 58
8.ANEXOS 59
ANEXO 1- artigo publicado na revista world jornal of metodology 59

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Cirrose

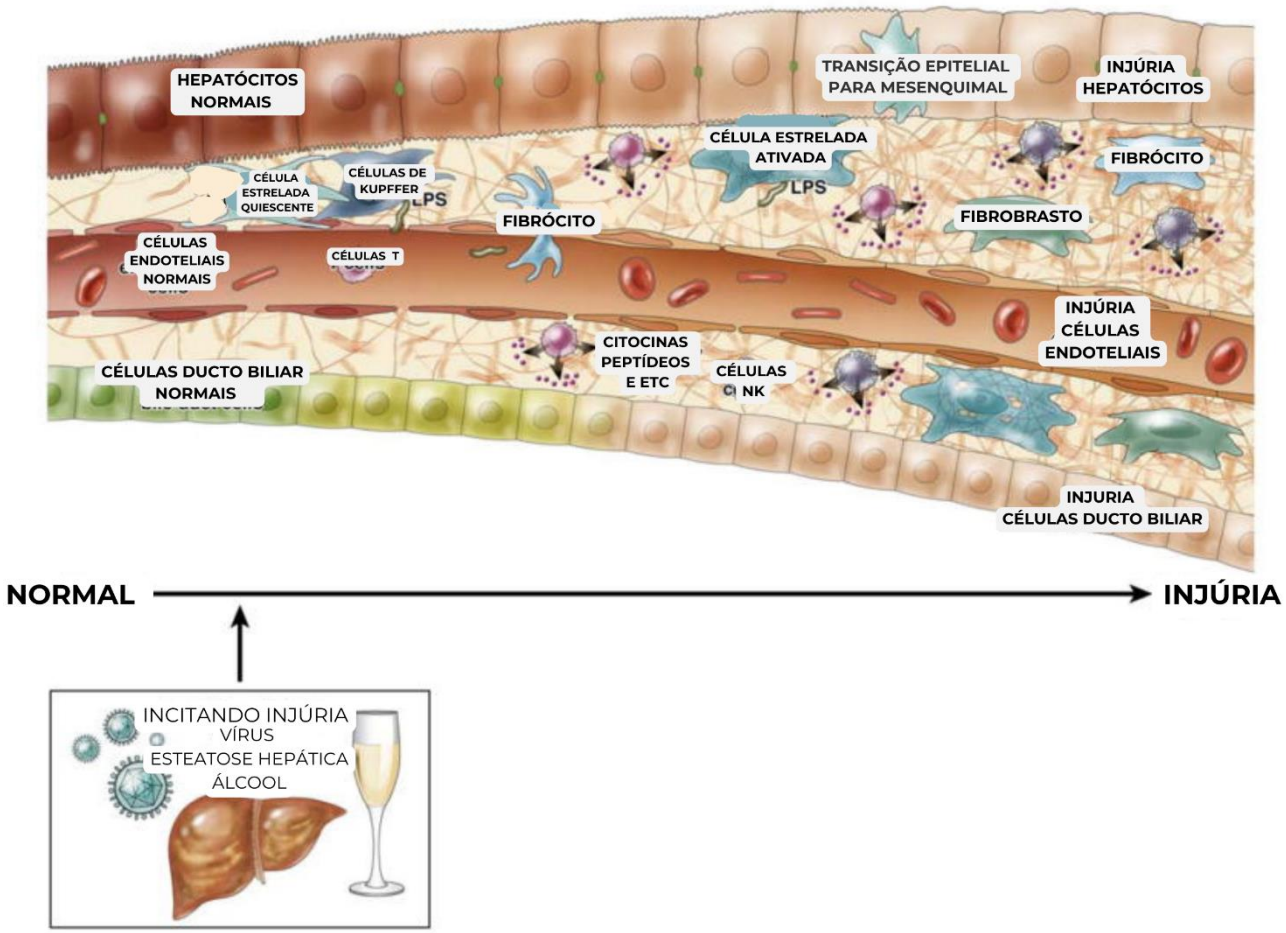
A cirrose é uma doença hepática crônica, inflamatória, caracterizada pela destruição das células hepáticas e sua substituição por fibras de colágeno, ocasionando, do ponto de vista histológico, presença de fibrose e formação nodular difusa. Como consequência se tem a desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão, o que representa a via final comum da lesão hepática crônica, independentemente do agente etiológico que produza a lesão[1].

A origem da cirrose hepática se dá a partir de uma lesão hepática inicial decorrente de diversos agentes etiológicos, essa lesão hepática leva a um ciclo inflamatório persistente, gerando um processo inflamatório crônico, como forma de resposta do sistema imunológico, onde os linfócitos T são recrutados para combater o agente etiológico e células danificadas. O processo inflamatório crônico gera a ativação das células estreladas em miofibroblastos, que por sua vez realizam a síntese de colágeno e de outras proteínas da matriz celular, resultando na fibrose hepática. A progressão da cirrose hepática segue uma sequência natural que se inicia com uma fase assintomática, denominada "compensada". Nessa fase, a pressão no sistema portal geralmente se mantém dentro dos limites normais ou abaixo do nível crítico para o desenvolvimento de varizes esofágicas. No entanto, é importante observar que mesmo na fase compensada, a presença persistente da fibrose hepática é um marcador da doença subjacente. À medida que a cirrose avança, a pressão portal começa a aumentar, dando origem às complicações como a hipertensão portal, caracterizando uma transição para uma fase "descompensada"[2,3].

A destruição das células hepáticas faz com que ocorra a redução da capacidade de síntese proteica pelo fígado, a inflamação crônica ativa macrófagos e miofibroblastos que aumentam o colágeno depositado na matriz extracelular, e esse depósito de tecido fibroso altera a vasculatura e dificulta o fluxo de sangue pela veia porta hepática, aumentando a pressão capilar por todo o leito vascular portal, gerando

hipertensão porta que contribui para o extravasamento de líquido e proteínas para a cavidade peritoneal, resultando no que denominamos ascite[4].

Figura 1- Progressão da cirrose hepática.



Fonte: Traduzido de Rockey (2013)

1.2 Etiologia

As causas mais frequentes da cirrose são o alcoolismo, as hepatites crônicas pelos vírus B e C, a Esteato-hepatite metabólica, doenças das vias biliares (inflamatórias ou autoimunes), hepatite autoimune, uso de fármacos e doenças metabólicas como galactosemia, tirosinemia e hemocromatose[1].

Recentemente, especialistas das sociedades internacionais com reconhecimento científico se reuniram e chegaram ao consenso sobre a necessidade da mudança das nomenclaturas e das siglas relacionadas a esteatose hepática e esteato-hepatite. Dentre as entidades que participaram desta mudança está a Associação Latinoamericana para o Estudo do Fígado. Com relação a nova

denominação, foram modificadas as seguintes nomenclaturas: A Esteato-hepatite não-alcoolica antes representada pela sigla em português EHNA e em inglês NASH (*Nonalcoholic steatohepatitis*) passa a ser denominada Esteato-hepatite metabólica e representada pela sigla MASH (*Metabolic steatohepatitis*), foi sugerida a mudança também da nomenclatura, e por consequência da sigla, da Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que passa a ser denominada Esteatose Hepática Metabólica MASLD (*Metabolic dysfunction–associated fatty liver disease*) quando o paciente apresentar pelo menos um dos cinco fatores de risco cardiometabólicos. Quando caracterizada pela presença de fator de risco cardiometabólico em conjunto com um consumo alcoolico semanal >140g para mulheres e >210g para homens, será denominada Esteatose Hepática por Disfunção Metabólica e Álcool (MetALD). Pacientes que não apresentarem critérios metabólicos e não apresentarem uma causa definida receberá a denominação de Esteatose hepática criptogênica[5,6].

A etiologia da cirrose está passando por transformações e o número de casos de cirrose associado aos distúrbios metabólicos, como a esteato-hepatite metabólica (MASH), tem crescido de forma contínua, em paralelo com o aumento da epidemia de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, além do consumo abusivo de álcool. A previsão é que a esteatose Hepática Metabólica (MASLD) se torne a principal causa de cirrose nos próximos 10 anos[7].

1.3 Epidemiologia

A epidemiologia da doença hepática crônica modificou-se nos últimos anos pelo sucesso alcançado no tratamento das hepatites virais B e C, com o uso de agentes antivirais específicos, que curam cerca de 90 a 95% dos pacientes com vírus C, vacinas que fazem a profilaxia e antivirais que negativam e estabilizam pacientes com vírus B; o consumo das bebidas alcoólicas mostra-se difícil de ser erradicado, com variações para mais ou menos, conforme as áreas geográficas consideradas, mas com tendência a se elevar universalmente; a doença hepática gordurosa não alcoólica apresenta um aumento significativo, provavelmente relacionado com a epidemia de obesidade e condições modernas de vida (sedentarismo, alimentação, estresse)[8].

Estima-se que 1,5 bilhão de pessoas têm doenças hepáticas crônicas em todo o mundo. Recentemente, um estudo demonstrou que de 1990 a 2017 houve cerca de 10,6 milhões de casos prevalentes de cirrose descompensada e 112 milhões de casos prevalentes de cirrose compensada, no ano de 2017, um aumento significativo na taxa de prevalência de cirrose descompensada, que mais do que dobrou, e mais do que triplicou para cirrose descompensada, devido à DHGNA[8].

Com relação à previsão de aumento da prevalência de cirrose associada à DHGNA para os próximos anos, a menor projeção foi de 64% no Japão, enquanto a maior previsão aponta para um aumento de 156% na França. Quanto aos casos de cirrose descompensada associados à DHGNA, a menor estimativa de aumento foi de 75% no Japão, enquanto a maior projeção indicou um aumento de 187% na França [7].

Em 2019, a cirrose foi responsável por 2,4% dos óbitos globais, e a previsão é que este número aumente na próxima década, em virtude dos fatores citados anteriormente[7].

1.4 Classificação Clínica da Cirrose

1.4.1 Classificação Chid-Thurcote-Pugh

O paciente cirrótico pode se apresentar clinicamente como compensado, quando está estável e não expressa complicações, ou descompensado, quando apresenta sinais, sintomas e exames alterados relacionados com as complicações da doença. O estadiamento da doença pode ser avaliado através da classificação de Child-Thurcote-Pugh, que valoriza objetivamente alguns exames laboratoriais (Bilirrubina, Albumina, tempo de protrombina) e dados clínicos (Ascite e Encefalopatia), atribuindo pontuação a cada um dos itens, classificando como Child A (escore 5 a 6), Child B (escore 7 a 9) e Child C (escore acima de 10). São considerados “descompensados” os com Child B ou C, e escore maior que 7[9].

1.4.2 Escore MELD

O MELD (Model for End-Stage Liver Disease) é um escore utilizado para avaliar a gravidade da doença hepática crônica e a sobrevida de pacientes com cirrose, e priorizar a alocação de órgãos na fila de transplantes[10].

Para calcular este escore são utilizados os seguintes exames bioquímicos: Bilirrubina, creatinina e RNI aplicados na seguinte fórmula:

MELD=3,78×ln (Bilirrubina sérica [mg/dL])+11,2×ln (Creatinina sérica [mg dl]9,57×ln (RNI)

O valor de MELD pode variar entre ≤10 e ≥40 sendo que quanto maior o valor maior a chance de mortalidade em 3 meses. Conforme a figura abaixo[11]:

Figura 2 Quadro de interpretação dos valores de Meld Score

Valor de MELD	Interpretação
<10	Há risco de 4% de mortalidade em 3 meses.
10 a 19	Há risco de 27% de mortalidade em 3 meses.
20 a 29	Há risco de 76% de mortalidade em 3 meses.
30 a 39	Há risco de 83% de mortalidade em 3 meses.
40 ou mais	Há risco de 100% de mortalidade em 3 meses.

Fonte: Singal, 2013.

A melhoria na identificação e priorização de pacientes que necessitam de transplante hepático e o aprimoramento da gestão clínica, bem como a qualidade de vida dos indivíduos com doença hepática terminal, são objetivos alcançados por meio da ferramenta conhecida como MELD-Na. Esta abordagem proporciona uma avaliação ainda mais precisa da função hepática e da regulação dos níveis de sódio, resultando em uma estratificação de risco mais refinada. O MELD-Na, uma extensão do MELD, incorpora os valores séricos de sódio devido à sua relevância crucial no prognóstico e na mortalidade associada à cirrose hepática. Dessa forma, o MELD-Na representa uma contribuição valiosa no campo da hepatologia, garantindo que os pacientes com maior necessidade de transplante hepático sejam identificados e tratados de maneira mais eficaz, promovendo assim uma melhoria significativa na gestão clínica e na qualidade de vida desses pacientes[12-14].

1.5 Desnutrição na Cirrose

O fígado é o responsável pelo metabolismo da maioria dos nutrientes, e a alteração destas funções, decorrentes da cirrose, resulta em distúrbios que comprometem o estado nutricional do paciente, com aumento do gasto energético, da depleção do glicogênio, aumento da proteólise e do catabolismo proteico, oxidação de lipídios como fonte de energia, fatos que contribuem para o desenvolvimento da desnutrição nos indivíduos com cirrose [15]

A desnutrição é altamente prevalente nos indivíduos com cirrose, inclusive nos pacientes compensados, com o escore Child- Pugh classe A, onde pode ser de 20% a 30%, aumentando consideravelmente, até 100% nos Child-Pugh C. Sendo assim, é de grande relevância o rastreio e diagnóstico nutricional de todos os indivíduos com cirrose, independentemente da causa ou gravidade, visto o impacto marcante na sua qualidade de vida, morbidade e mortalidade[16].

Muitos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da desnutrição nos hepatopatas crônicos: a anorexia reduz a ingestão alimentar, a ageusia altera o paladar, a saciedade precoce diminui a ingesta, junto com o efeito compressivo da ascite. Além desses, outros que podem influenciar são o uso de medicamentos, hipermetabolismo, má digestão e absorção[17,18]. As restrições dietéticas, especialmente de sódio, líquidos e proteínas, são mais frequentes nos com ascite ou encefalopatia, tornando a dieta ainda menos palatável[18].

A desnutrição nos indivíduos com cirrose se acompanha, com elevada frequência, de sarcopenia e fragilidade, situações diretamente relacionadas, que se constituem em graves problemas interrelacionados e multidimensionais, com impacto significativo negativo na qualidade de vida, na morbidade e na mortalidade[19].

Estudo recente concluiu que indivíduos com cirrose desnutridos apresentam maior frequência de complicações graves, como ascite e o desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas, do que os bem nutridos[20].

1.6 Complicações da Cirrose

1.6.1 Hipertensão portal

É uma síndrome na qual se tem o aumento da pressão venosa do sistema porta acima de 6mmHg, resultando numa circulação hiperdinâmica. O aumento da pressão portal pode ser pré-hepático (trombose porta), intra-hepático (cirrose) ou pós-hepático (Budd-Chiari), causado por dificuldades mecânicas que obstruem parcialmente o fluxo sanguíneo porta. Na cirrose, a obstrução ocorre no leito sinusoidal, pelos nódulos regenerativos englobados na fibrose, que desarquitetura o parênquima hepático, propicia o aparecimento de shunts intra-hepáticos e extra-hepáticos, com circulação colateral. A hipertensão portal está associada a complicações como: ascite; varizes esofagogástricas com potencial de sangramento e shunts porto-sistêmicos associados à encefalopatia hepática[15].

1.6.2 Ascite

A ascite, o acúmulo de líquido anormal na cavidade peritoneal, depende de duas situações fundamentais, a hipertensão portal e a hipoalbuminemia. Associado a estas duas situações, há retenção de sódio renal, pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. A ascite é uma das primeiras manifestações clínicas da descompensação da cirrose. O seu controle depende da restrição relativa de sódio (<2g/dia), uso de diuréticos, antagonistas da aldosterona, seguidos pela adição de diuréticos de alça. Uma constatação é a diminuição da ingesta de proteínas e calorias com a restrição excessiva de sódio.

Quando a ascite se torna de difícil tratamento com medidas clínicas, podem ser feitas paracenteses de repetição para alívio temporário do desconforto abdominal. Na sequência, pela não resolução, poderiam ser usados o TIPS e/ou o transplante hepático. Os indivíduos com cirrose com ascite estão sujeitos a desenvolver complicações graves, como a peritonite bacteriana espontânea e a síndrome hépato-renal, que necessitam tratamentos específicos. A ascite pode ser classificada em: Ascite grau I / Ascite leve (detectada ao ultrassom), Ascite grau II/ Ascite moderada

(moderada distensão abdominal e macicez móvel) e Ascite Grau III/ Ascite tensa (grande distensão abdominal)[15,21].

1.6.3 Peritonite bacteriana espontânea (PBE)

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) surge como uma complicação da cirrose com ascite, resulta da translocação de bactérias no intestino e da supressão da resposta imunológica do organismo hospedeiro. A PBE é uma complicação grave, com elevada mortalidade, que merece tratamento precoce com antibióticos e infusão de albumina. Após o primeiro episódio de PBE deve ser utilizada profilaxia secundária[22].

Uma pesquisa conduzida através de um banco de dados de internações demonstrou que, no período compreendido entre 2006 e 2014, ocorreram 170.430 internações de pacientes com PBE, resultando em 29.963 óbitos. Os principais fatores de risco identificados foram: idade avançada, presença de encefalopatia, hemorragia por varizes, sepse, pneumonia e lesão renal aguda. Além disso, observou-se que os pacientes que evoluíram para óbito apresentavam maior tempo de internação[23].

1.6.4 Varizes Êsofago-gástricas

As varizes esôfago-gástricas representam a expressão da circulação colateral decorrente da hipertensão porta, se exteriorizam na submucosa esofágica, mais frequentemente no esôfago inferior e, nesse local, têm menor resistência tecidual para fazer frente ao aumento interno da pressão porta, razão pela qual explodem e sangram, ocasionando a hemorragia digestiva alta varicosa, de muita gravidade e letalidade. O tratamento é fazer parar o sangramento com medidas farmacológicas, endoscópicas ou mecânicas. Como consequências ocorrem infecções, encefalopatia, piora do estadiamento clínico e elevada mortalidade[21].

Existem diversas classificações de varizes esofágicas, entretanto a mais utilizada é a de Plaquet[24]. Podendo estas serem classificadas de grau I a grau IV, sendo:

Grau I: Varizes com diâmetro inferior a 3mm.

Grau II: Varizes com diâmetro entre 3 e 6mm.

Grau III: Varizes com diâmetro superior a 6mm, frequentemente apresentando características mais tortuosas.

Grau IV: Varizes com diâmetro superior a 6mm, com tortuosidade acentuada e possíveis telangiectasias ou manchas hematocísticas visíveis na superfície.

1.6.5 Sangramento de varizes de esôfago

Com o aumento do fluxo sanguíneo através dos vasos colaterais porto-sistêmicos, decorrente da hipertensão portal, há a dilatação do plexo venoso submucoso esofágico, aumentando a pressão intravasal e tensão da parede. O que pode ser justificado pela lei de Laplace (Tensão da parede (T) = [Pressão transmural (Pvarices-Plumen) × raio varicoso (R)]/[Espessura da parede varicosa (WT)]). A recorrência do sangramento varicoso é frequente, e em pelo menos 30% dos episódios pode levar ao óbito, a maior parte nos primeiros dias[25].

1.6.6 Encefalopatia

O funcionamento cerebral está relacionado intimamente com o funcionamento hepático, uma vez que o fígado realiza a filtragem de toxinas, e alteração no seu funcionamento pode acumulá-las, aumentando a permeabilidade das membranas, fazendo com que as toxinas atravessem a barreira hematoencefálica, causando alterações cognitivas[26].

A encefalopatia hepática ou encefalopatia porta é uma síndrome neuropsíquiátrica, secundária à insuficiência hepática, aguda ou crônica, ou dependente de shunts porto-sistêmicos, que pode ser desencadeada por hemorragia digestiva alta, infecções, excessos alimentares, constipação, alterações eletrolíticas. que favorecem a proliferação bacteriana e aumento de compostos nitrogenados[21].

Alterações cognitivas na cirrose podem ser multifatoriais e podem ser encontradas em complicações como: encefalopatia hepática, parkinsonismo, mielopatia hepática e degeneração hepatocerebral. Um estudo de coorte recente com 200 indivíduos com cirrose demonstrou que os indivíduos que apresentaram menor Ângulo de Fase na Bioimpedância elétrica desenvolveram encefalopatia hepática[27].

1.7 Carcinoma Hepatocelular

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária de fígado mais frequente, e ocorre em mais de 3/4 dos casos em indivíduos com cirrose. As infecções por vírus B, C e o álcool são fatores de risco para o desenvolvimento de CHC, entretanto, com a mudança de perfil epidemiológico, a previsão é que nos próximos anos o principal agente etiológico seja a esteato-hepatite não alcoólica. Os indivíduos com cirrose têm a possibilidade de 1% a 4% por ano, cumulativa, de desenvolver CHC[28-30].

No ano de 2020, 905.700 pessoas foram diagnosticadas com carcinoma hepatocelular e 830.200 pessoas morreram em decorrência da doença, ocupando a terceira posição no ranking global de óbitos. A previsão é que o número de casos aumente mais de 55% até 2040[29,30].

1.8 Sarcopenia

A Sarcopenia pode ser definida como uma doença muscular que tem como causa alterações musculares adversas que se acumulam ao longo da vida; a sarcopenia é comum entre adultos e idosos, porém também pode ocorrer mais cedo na vida. Esta é definida por baixos níveis de força muscular, quantidade ou qualidade muscular e desempenho físico como indicador de gravidade. A sarcopenia pode ser considerada uma das complicações recorrente e significativa da cirrose hepática e tem sido associada a resultados adversos e aumento da morbidade e mortalidade[31].

A fisiopatogenia da sarcopenia ainda não está bem esclarecida. Estudos recentes citam como provável causa a hiperamonemia, entretanto num estudo recente, realizado por Meyer e colaboradores 2020, sugerem que a sarcopenia seja subjacente a deficiências nutricionais, tendo como possível mecanismo para o desenvolvimento da sarcopenia, alterações hormonais, aumento das necessidades de energética e proteica, vias metabólicas alteradas, aumento de citocinas pró inflamatórias, hiperamonemia, degradação muscular e inatividade em pacientes com cirrose hepática[32].

1.9 Avaliação do prognóstico

A irreversibilidade da doença hepática avançada só será resolvida com o transplante hepático, que têm indicações claras, contraindicações precisas e número insuficiente de doadores para as necessidades reais. O resultado do transplante hepático depende, em parte, das condições do receptor, razão pela qual melhorar as condições clínicas dos indivíduos com cirrose, eventuais candidatos a frequentar a lista de espera, pode melhorar o seu prognóstico, e ter uma evolução pós-transplante, a longo prazo muito boa. Mesmo que muitos indivíduos com cirrose não transplantem, seja pela falta de doadores, ou por condições de contraindicação relativa ou absoluta, a sua manutenção nas melhores condições é uma meta desejada e factível, que deve ser implantada o mais precocemente possível[33].

A identificação de ferramentas que contribuam para predizer no longo prazo a evolução do paciente com cirrose pode ser importante para nortear a equipe multidisciplinar na tomada de medidas intervencionistas precoces e assertivas, que poderão melhorar as condições clínicas, corrigir deficiências variadas, melhorar as condições para o transplante hepático, aumentar a sobrevida e a qualidade de vida. As medidas adotadas precocemente podem impedir exacerbações das complicações da doença, diminuir as hospitalizações, diminuir os custos. Atualmente os escores Child-Pugh e MELD são utilizados para determinação do prognóstico[34]

Pesquisas recentes evidenciaram que o AF, obtido por meio da avaliação da bioimpedância elétrica (BIA), se mostrou um importante recurso para prognóstico de indivíduos com doenças agudas e crônicas, como câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca aguda descompensada. Pacientes com essas patologias apresentam valores mais baixos de ângulo de fase quando comparados com indivíduos saudáveis, o que sugere a possibilidade de prognosticar com antecedência desfechos de saúde desfavoráveis e o aumento da taxa de mortalidade[35-38].

1.8.1 Avaliação da bioimpedância elétrica (BIA)

A avaliação por bioimpedância elétrica (BIA) consiste num método não invasivo e indolor utilizado para estimar a composição corporal, o qual se baseia na

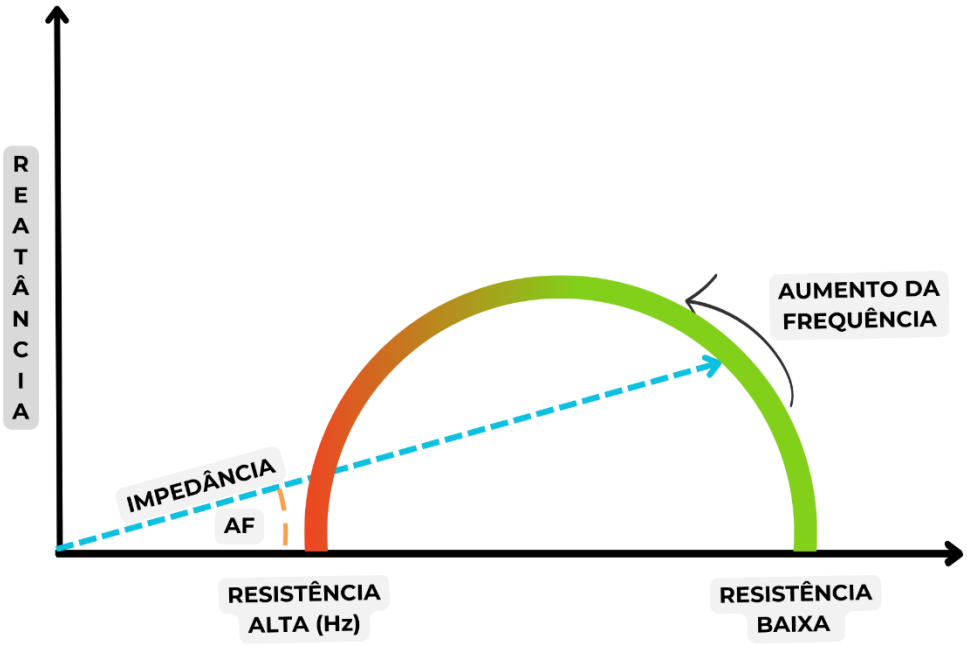
resistência (R) do corpo à passagem de uma corrente elétrica de frequência elevada (800μA) e baixa e intensidade (50 KHz), o que a torna imperceptível. Este método tem como explicação que diferentes tecidos apresentam diferentes velocidades de condução elétrica[39].

Os aparelhos de bioimpedância podem ser categorizados de acordo com a frequência da corrente elétrica que utilizam. Quando a corrente tem uma frequência de 50 kHz, são considerados unifrequenciais, sendo mais eficientes para medir a agua extracelular; enquanto aqueles que variam entre 5 e 1000 kHz são classificados como multifrequenciais, podendo medir tanto a água intra quanto extracelular. Além disso, a avaliação da região do corpo pode ser dividida em três tipos: regional, quando a corrente percorre apenas uma parte específica do corpo (superior ou inferior); total, quando a corrente atravessa o corpo inteiro; e segmentada, quando se limita a uma determinada área corporal[40].

Outro critério de classificação é o número de eletrodos ou pontos de contato utilizados. Os aparelhos podem ser bipolares, quando os pontos de contato são apenas as mãos ou os pés; ou tetrapolares ou octapolares, quando envolvem tanto as mãos quanto os pés. No caso dos tetrapolares, quatro eletrodos são fixados em pontos unilaterais, como mão, punho, pé e tornozelo, enquanto os octapolares possuem oito eletrodos distribuídos nas mesmas regiões, mas de forma bilateral[40].

A impedância, medida através do analisador de BIA, gera dois componentes: a resistência (R), que é a medida de oposição do fluxo de energia elétrica, que impede que a corrente passe, medida através dos espaços intra e extracelular, e a reactância (Xc) representa a oposição do fluxo de energia causada pela capacitância da membrana, ou seja, a propriedade de armazenar a energia. Assumindo que o corpo mantém um estado de hidratação, é mensurado a gordura corporal e a massa Magra[39].

Figura 3 Curva de impedância da bioimpedância elétrica.



Fonte: Adaptado de Eickemberg (2012)

Tecidos magros, devido à sua elevada quantidade de água, são grandes condutores e, portanto, possuem menor resistência. Por outro lado, tecidos com menor quantidade de água, como a gordura, a pele e os ossos, são menos condutores e, logo, tem maior resistência. A resistência ocorre quando o condutor conduz a energia, que consiste numa corrente elétrica, quanto maior o condutor menor a resistência, ou seja, se temos uma menor resistência, temos maior volume de massa magra. Já a reatância capacitativa, mede a capacidade da célula de armazenar energia na sua membrana, quanto mais integra a membrana celular maior sua reatância/ capacidade de reter energia por um tempo prolongado[39].

1.8.2 Ângulo de Fase

O Ângulo de Fase (AF), é uma medida resultante da relação entre Resistência (R) e Reatância (Xc) e demonstra a integridade celular e distribuição de água entre os meios intra e extracelular. Tecidos que tenham mais água e eletrólitos, como músculos e sangue, são grandes condutores elétricos; tecidos que contenham menos água conduzem menos eletricidade. Este marcador também está associado à integridade, ao tamanho e à qualidade celular, auxiliando na indicação de alterações

na composição corporal e estado de saúde. Os valores mais elevados de AF indicam atividade celular preservada[39].

As complicações características da cirrose acarretam alterações metabólicas e comprometem a homeostase corporal do paciente. Uma das consequências é a retenção hídrica com o desenvolvimento de ascite e edema, que alteram a forma corporal e distorcem os resultados da avaliação corporal pela bioimpedância elétrica (BIA). Entretanto, o AF, derivado da BIA, mesmo com retenção hídrica, edema e ascite, não sofre alteração na sua fidedignidade[41].

A redução nos valores do AF pode estar relacionada com a alteração na atividade e integridade celulares, e evidenciar, como marcador, redução na qualidade de vida do cirrótico, desenvolvimento e agravamento de complicações, além de sinalizar a diminuição da sobrevida[42,43].

Foram conduzidas várias pesquisas com diversas amostras populacionais com o objetivo de identificar pontos de corte diferentes do ângulo de fase (AF) em pacientes com cirrose hepática. Esses pontos variaram entre 4,9º, 5,2º, 5,44º e 5,4º, sendo esse último obtido a partir de um estudo realizado com a população brasileira[44-48].

Entretanto, recentemente, um estudo abrangente realizado por Mattiello[49], Mundstock e Ziegelmann (2022) envolvendo 2146 indivíduos saudáveis, introduziu uma nova forma de classificação do AF. Nesse estudo, os pontos de corte foram ajustados considerando tanto a idade quanto o sexo dos indivíduos. Além disso, esses valores foram agrupados com base em percentis, que se trata de medidas estatísticas que dividem um conjunto de dados ordenados em partes iguais ou especificas, representando uma posição específica em relação aos demais dados.

Para estabelecer os percentis, foi utilizado a técnica GAMLSS (Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape). Foram obtidas as seguntes classificações: percentil 5 (p5), percentil 25 (p25), percentil 50 (p50), percentil 75 (p75) e percentil 95 (p95), nessa pesquisa, tendo em vista que o objetivo principal era o estabelecimento de pontos de corte do AF para a população brasileira.

Nesse estudo, os percentis foram empregados para avaliar a distribuição do AF em nossa amostra. Por exemplo, o percentil 25 (P25) representa o valor abaixo do qual 25% dos indivíduos com aquela mesma idade e sexo se encontram, enquanto

o percentil 75 (P75) representa o valor abaixo do qual 75% dos indivíduos com aquela mesma idade e sexo estão localizados.

2 JUSTIFICATIVA

A cirrose é uma doença crônica, evolutiva e irreversível. Não há, até o momento, terapêutica medicamentosa que impeça a sua evolução. O transplante hepático é o único tratamento eficaz conhecido para a cirrose.

A evolução da cirrose é imprevisível, fundamentalmente quando o paciente está numa fase compensada ou de poucas complicações, diferente da situação da descompensação, quando se pode estabelecer com mais precisão os desfechos de mortalidade.

A labilidade do paciente com cirrose, pelo comprometimento sutil de sua homeostase fisiológica, pode determinar um impacto negativo em sua condição clínica, pouco perceptível pelos métodos habituais, com consequentemente piora de seu prognóstico.

A identificação de ferramentas que contribuam para predizer no longo prazo a evolução do paciente com cirrose pode ser importante para nortear a equipe multidisciplinar na tomada de medidas intervencionistas precoces e assertivas, que poderão melhorar as condições clínicas, corrigir precocemente deficiências variadas, melhorar as condições para o transplante hepático, aumentar a sobrevida e a qualidade de vida.

A ferramenta que possa avaliar precocemente as condições celulares, como a bioimpedância elétrica, pelo Ângulo de Fase, de fácil execução e passível de repetição sequencial, pode se tornar um elemento fundamental no acompanhamento e determinação prognóstica do paciente cirrótico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar prognóstico de pacientes indivíduos com cirrose, através do AF em um *Follow-up* de 15 anos.

3.2 Objetivos secundários

a) Correlacionar o AF com o número de internações e o tempo de internação durante os 15 anos de acompanhamento dos indivíduos com cirrose;
b) Avaliar a ocorrência de complicações de acordo com o AF
c) Estabelecer a curva de sobrevida dos indivíduos com cirrose no período de 15 anos de seguimento.
d) Identificar desfechos de morte e/ou transplante hepático

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mattos AAD, Dantas-Correa EB. Tratado de Hepatologia. 1 ed. 2010. ISBN10: 8577710556 ISBN-13: 978-8577710553.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
3. Rockey DC. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar;11(3):224-31.e1-5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.005. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23305825; PMCID: PMC4151461.
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 12ª ed., 2011.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne C, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer D, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot B, Korenjak M, Kowdley K, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell E, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Epub ahead of print. PMID: 37363821.
6. Association Latinoamericana para el Estudio del Higado (ALEH). Nova nomenclatura Esteatose Hepática (SLD)[site]. 2023. disponível em:< https://alehlatam.org/wp-content/uploads/2023/08/Nueva-Nomenclatura-SLD-ALEH-Dra.-Graciela-Castro-2023-POR.pdf>
7. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;20(6):388-398. doi: 10.1038/s41575-023-00759-2. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36977794; PMCID: PMC10043867.
8. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;18(12):2650-2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31401364; PMCID: PMC7007353.
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973 Aug;60(8):646-9. doi: 10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913.
10. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 2007 Mar;45(3):797-805. doi: 10.1002/hep.21563. PMID: 17326206.
11. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2013 Mar;3(1):50-60. doi: 10.1016/j.jceh.2012.11.002. Epub 2012 Dec 1. PMID: 25755471; PMCID: PMC3940492.
12. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Incorporação

baseada em evidências da concentração sérica de sódio no MELD. Gastroenterologia. Maio de 2006;130(6):1652-60. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.010. PMID: 16697729

13. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. Liver Transpl. 2007 Jan;13(1):30-7. doi: 10.1002/lt.20906. PMID: 17154400.
14. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl. 2005 Mar;11(3):336-43. doi: 10.1002/lt.20329. PMID: 15719386.
15. Bittencourt PL, Zollinger CC. Manual de cuidados intensivos em hepatologia. 2017. Disponível em: < https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2017/10/Manual-de-Cuidados-Intensivos-em-Hepatologia-1.pdf .>
16. Calmet F, Martin P, Pearlman M. Nutrition in Patients With Cirrhosis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 May;15(5):248-254. PMID: 31360138; PMCID: PMC6589840.
17. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, von zur Mühlen A, Manns MP. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. Am J Clin Nutr. 1999 Jun;69(6):1194-201. doi: 10.1093/ajcn/69.6.1194. PMID: 10357739.
18. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. J Clin Gastroenterol. 2002 Nov-Dec;35(5):391-7. doi: 10.1097/00004836-200211000-00007. PMID: 12394227.
19. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jan;51(1):64-77. doi: 10.1111/apt.15571. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701570.
20. 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. 2016;79(1):1116. doi:10.1016/j.hgmx.2015.04.003
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: J Hepatol. 2018 Nov;69(5):1207. PMID: 29653741.
22. Song DS. [Spontaneous Bacterial Peritonitis]. Korean J Gastroenterol. 2018 Aug 25;72(2):56-63. Korean. doi: 10.4166/kjg.2018.72.2.56. PMID: 30145857.
23. Niu B, Kim B, Limketkai BN, Sun J, Li Z, Woreta T, Chen PH. Mortality from Spontaneous Bacterial Peritonitis Among Hospitalized Patients in the USA. Dig Dis Sci. 2018 May;63(5):1327-1333. doi: 10.1007/s10620-018-4990-y. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29480417; PMCID: PMC5897146
24. Paquet KJ. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices -- a prospective controlled randomized trial. Endoscopy. 1982 Jan;14(1):4-5. doi: 10.1055/s-2007-1021560. PMID: 7035153.
25. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, Theethira T, Wong H, Roytman M, Saligram S. Update on the management of gastrointestinal varices. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2019 Jan

21;10(1):1-21. doi: 10.4292/wjgpt.v10.i1.1. PMID: 30697445; PMCID: PMC6347650.
26. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Rajesh S, Mukund A, Arora A. Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. Curr Probl Diagn Radiol. 2015 Sep-Oct;44(5):449-61. doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.03.004. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25908229.
27. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, Cubero FJ, Chi-Cervera L, Ríos-Torres SL, Duarte-Rojo A, Espinosa-Cuevas Á, Romero-Gómez M, Torre A. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. World J Gastroenterol. 2016 Dec 7;22(45):10064-10070. doi: 10.3748/wjg.v22.i45.10064. PMID: 28018114; PMCID: PMC5143753.
28. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, Laversanne M, McGlynn KA, Soerjomataram I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1598-1606. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.021. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36208844; PMCID: PMC9670241.
29. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13. doi: 10.1002/hep.31288. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32319693; PMCID: PMC7577946.
30. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. J Gastrointest Oncol. 2021 Jul;12(Suppl 2):S361-S373. doi: 10.21037/jgo.2020.02.08. PMID: 34422400; PMCID: PMC8343080.
31. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
32. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, Aghdassi AA, Metges CC, Garbe LA, Jaster R, Lerch MM, Lamprecht G, Valentini L. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. Int J Mol Sci. 2020 Jul 28;21(15):5357. doi: 10.3390/ijms21155357. PMID: 32731496; PMCID: PMC7432938.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 Feb;64(2):433-485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597456.
34. Victoria-Montesinos, D., García-Muñoz, A. M., Navarro-Marroco, J., Lucas-Abellán, C., Mercader-Ros, M. T., Serrano-Martínez, A., ... & Hernández-Sánchez, P. (2023). Phase Angle, Handgrip Strength, and Other Indicators of Nutritional Status in Cancer Patients Undergoing Different Nutritional Strategies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 15(7), 1790.
35. Arab A, Karimi E, Vingrys K, Shirani F. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients' survival? A systematic review and meta-analysis of

available literature. Clin Nutr. 2021 May;40(5):3182-3190. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.027. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33581951.
36. Do Amaral Paes TC, de Oliveira KCC, de Carvalho Padilha P, Peres WAF. Phase angle assessment in critically ill cancer patients: Relationship with the nutritional status, prognostic factors and death. J Crit Care. 2018 Apr;44:430-435. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.01.006. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29353120.
37. Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. Clin Nutr. 2016 Dec;35(6):1530-1534. doi: 10.1016/j.clnu.2016.04.007. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27118274.
38. Maddocks M, Kon SS, Jones SE, Canavan JL, Nolan CM, Higginson IJ, Gao W, Polkey MI, Man WD. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. Clin Nutr. 2015 Dec;34(6):1245-1250. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.020. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25597016.
39. Ramos L, Eickemberg M, Moreira P, de Oliveira CC. Bioimpedância elétrica. 2012. doi: 10.7476/9788523218744.0009
40. Silva-Filho AA, et al. Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Projeto Diretrizes, 2009.
41. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, Pereira RM, Caparbo VF, Ravacci GR, Damiani L, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. World J Hepatol. 2017;9:401-408. PMID: 28321276 doi: 10.4254/wjh.v9.i7.401.
42. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2012 Dec;3(4):225-37. doi: 10.1007/s13539-012-0069-3. Epub 2012 May 31. PMID: 22648736; PMCID: PMC3505573.
43. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. Clin Liver Dis. 2012 Feb;16(1):95-131. doi: 10.1016/j.cld.2011.12.009. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22321468; PMCID: PMC4383161.
44. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. Arq Gastroenterol. 2012;49:19-27. PMID: 22481682 DOI: 10.1590/S0004-28032012000100005.
45. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. Dig Liver Dis. 2015;47:309-314. PMID: 25618555 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015.
46. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. Eur J Appl Physiol. 2002;86:509-516. PMID: 11944099 DOI: 10.1007/s00421-001-0570-4.

47. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. Nutr Hosp. 2012;27:2072-2078. PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015.
48. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30:309-316. PMID: 16804128 DOI: 10.1177/0148607106030004309.
49. Mattiello R, Mundstock E, Ziegelmann PK. Brazilian Reference Percentiles for Bioimpedance Phase Angle of Healthy Individuals. Front Nutr. 2022 Jul 6;9:912840. doi: 10.3389/fnut.2022.912840. PMID: 35873414; PMCID: PMC9298610.

5. ARTIGO

Nome da revista: *World Journal of Methodology*

Manuscrito Nº: 86701

Tipo de Manuscrito: ARTIGO ORIGINAL

Estudo de coorte retrospectivo

Papel do ângulo de fase no prognóstico do paciente cirrótico: 15 anos de seguimento

Pinto LP *et al* . Ângulo de fase no prognóstico do paciente cirrótico

Letícia Pereira Pinto, Claudio Augusto Marroni, Juliana Czermainski, Maria Luiza Fernandes Dahlem, Randhall B Carteri, Sabrina Alves Fernandes

Letícia Pereira Pinto, Claudio Augusto Marroni, Juliana Czermainski, Sabrina Alves Fernandes, Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre 90050-170, Brasil

Maria Luiza Fernandes Dahlem, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91540-000, Brasil

Randhall B Carteri, Departamento de Nutrição, Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre 90420-060, Brasil

Randhall B Carteri, Departamento de Nutrição, Centro Universitário Cesuca, Cachoerinha 94935-630, Brasil

Contribuição dos autores: Pinto LP contribuiu no desenvolvimento metodológico e suporte material, coletou dados, interpretou resultados, conduziu análise de dados, escreveu e revisou o manuscrito; Marroni AC contribuiu na concepção e revisão crítica do manuscrito; Czermainski J coletou dados e interpretou os resultados; Dahlem MLF

contribuiu com o desenvolvimento metodológico e suporte material ; Carteri R conduziu a análise dos dados e interpretou os resultados; Fernandes SA concebeu o projeto de pesquisa, colaborou na redação e revisou criticamente o manuscrito; Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Autora correspondente: Sabrina Alves Fernandes, PhD, Cientista Pesquisadora, Professora, Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Sarmento Leite 245, Porto Alegre 90050-170, Brasil. sabrinaafernandes@gmail.com

Resumo

Introdução

Em 2019, a cirrose foi responsável por 2,4% das mortes globais. A projeção para 2030 é de aumento desse índice. Nos últimos anos, os custos de hospitalização aumentaram

36% para cirrose compensada e 24% para cirrose descompensada. Portanto, faz-se necessária a identificação de uma ferramenta capaz de prever a mortalidade desses pacientes de acordo com seu quadro clínico e consequentemente ampliar seu tempo de sobrevida. Diferentes estudos têm demonstrado que o ângulo de fase (AF) pode ser um método viável na prática clínica, com potencial para orientar o manejo assertivo do paciente na terapêutica da doença hepática crônica.

Objetivo

Avaliar o papel prognóstico do AF em indivíduos com cirrose durante um período de acompanhamento de 15 anos.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo com 129 indivíduos com cirrose, de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Todos os pacientes tinham diagnóstico de cirrose por biópsia hepática. O primeiro ano de coleta de dados foi 2007, e os dados relativos aos desfechos foram coletados em 2023. Os dados foram coletados de prontuários médicos, como varizes esofágicas (EV), sangramento EV, ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia, achados laboratoriais e AF. O valor de corte para o AF foi de 5,4°, valor descrito em 2012 por Fernandes *et al* para 129 pacientes avaliados neste estudo e os pontos de corte para a população brasileira apresentados em percentis (P), conforme descrito por Mattiello *et al.* A mortalidade foi avaliada pelo percentil de AF por meio de curvas de Kaplan-Meier e modelos de regressão logística binária multivariada.

RESULTADOS

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o percentil AF 5,4 (AF > 5,4°, n = 40; AF ≤ 5,4°, n = 89) (< P50, n = 56; ≥ P50 n = 73). Pacientes com < P50 apresentaram maior número de complicações relevantes como ascite, PBE, encefalopatia hepática e CHC. O AF está fortemente correlacionada com albumina sérica (P <0,001), Razão Normalizada Internacional (P = 0,01), bilirrubina total (P = 0,02) e bilirrubina direta (P = 0,003). O AF está correlacionada com o tempo de

sobrevivência ($P < 0,001$) e tempo de internação ($P = 0,02$). A análise de regressão logística mostra que um aumento de 1° no AF aumenta em 17,7% a chance de sobrevivência do paciente cirrótico.

CONCLUSÃO

O AF é um bom preditor de morbidade e mortalidade para indivíduos com cirrose. O AF por percentil identificou mais óbitos e eventos clinicamente significantes em comparação ao ponto de corte de 5,4º.

Palavras-Chave: Cirrose hepática; Ângulo de fase; Prognóstico; Transplante de fígado; Bioimpedância elétrica

Pinto LP, Marroni CA, Czermainski J, Dahlem MLF, Carteri RB, Fernandes SA. Papel do ângulo de fase no prognóstico do paciente cirrótico: 15 anos de seguimento.

INTRODUÇÃO

Em 2019, a cirrose foi associada a 2,4% das mortes globais. A principal etiologia da cirrose nesse período foi a infecção pelo vírus da hepatite C, seguida pela doença hepática relacionada ao álcool. No entanto, com os avanços na gestão das hepatites virais e o aumento dos níveis de obesidade e do consumo de álcool, a epidemiologia da cirrose está a mudar, levando a um número crescente de casos associados à Doença Hepática Esteatótica Metabólica Associada (MASLD) e ao álcool, uma situação epidemiológica. isso resulta em uma taxa de mortalidade reduzida para outras etiologias [1] . Estima-se que a mortalidade por doença hepática crônica avançada mais do que duplicará entre 2016 e 2030 [2] .

A cirrose tem como característica fisiopatológica peculiar, o aumento da demanda energética do organismo, o que resulta no aumento da depleção do glicogênio muscular e hepático, aumento da degradação e das necessidades proteicas, aumento da lipoperoxidação devido ao estresse oxidativo e ativação da cascata pró-inflamatória, favorecendo a doença progressão e desenvolvimento de complicações [3] .

Essa perturbação da homeostase corporal no progresso da doença, independentemente da etiologia, leva a danos celulares em termos de integridade e funcionalidade, decorrentes do rearranjo parenquimatoso, que causa alterações vasculares, hipertensão portal e disfunção hepatocelular. Essa característica fisiopatológica impacta substancialmente o prognóstico de indivíduos com cirrose [4] .

Monitorar sistematicamente a progressão da doença hepática crônica é uma tarefa complexa para muitos serviços de saúde, pois apresenta inúmeras limitações, como apresentar um alto custo e apresentar discrepâncias nos dados coletados entre os profissionais. Portanto, há uma necessidade urgente de explorar novas ferramentas, como um índice prognóstico temporal de doença hepática crônica baseado na história natural da doença.

Atualmente é possível avaliar a estrutura celular através do ângulo de fase (AF). AF é derivado da relação entre resistência e reatância, refletindo a condutividade da

corrente elétrica através das células do corpo. O valor de AF, expresso em graus, é medido pelo aparelho de análise de bioimpedância elétrica [5].

Vários estudos referem-se à AF como um indicador prognóstico, pois pode medir danos à integridade e funcionalidade celular decorrentes de doenças, comprometimento do estado nutricional e/ou estado de hidratação. Assim, é amplamente utilizado como parâmetro norteador no manejo de diversas doenças [6-10].

Portanto, realizamos um estudo de coorte de indivíduos com cirrose com diferentes etiologias para capturar trajetórias longitudinais ao longo de 15 anos. Analisamos a associação entre AF e os dois desfechos principais, óbito e transplante de fígado. Adicionalmente, avaliamos a correlação do AF com parâmetros laboratoriais de função hepática, curvas de sobrevida da população estudada de acordo com os valores de AF e associações do AF com as principais complicações da cirrose, como ascite, encefalopatia, peritonite bacteriana espontânea (PBE), e sangramento de varizes esofágicas.

Este estudo sugere que o uso segmentado e sistemático do AF na avaliação rotineira de indivíduos com cirrose pode fornecer informações importantes sobre o estado de saúde do paciente no momento da avaliação, possibilitando intervenção terapêutica precoce e eficaz para prolongar o tempo de sobrevivência de indivíduos com cirrose e melhorar sua qualidade da vida.

MATERIAIS E MÉTODOS

População do estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo envolvendo indivíduos com cirrose de ambos os sexos, maiores de 18 anos, atendidos no ambulatório de gastroenterologia de um complexo hospitalar de Porto Alegre, Brasil. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido por meio de análise histológica de biópsia hepática, exames de imagem e marcadores biológicos. Foram excluídos do estudo pacientes com má absorção intestinal, síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência renal crônica, em dieta enteral, alterações neuromusculares de membros superiores, pancreatite crônica,

diarreia crônica e transtornos mentais e/ou cognitivos. Para análise de sobrevida, foram incluídos pacientes que foram submetidos ou não ao transplante, sendo que aqueles transplantados tiveram sua inclusão na curva durante o seguimento até o momento do transplante. Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil, sob o número 5203619. Todos os participantes assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Coleta de dados

A coleta de dados no primeiro ano ocorreu em janeiro de 2007, e os dados referentes aos desfechos foram coletados em janeiro de 2023. Foram coletados dados demográficos como idade e sexo. Os dados clínicos sobre os resultados dos pacientes incluíram o número de hospitalizações, a ocorrência de ascite, paracentese, encefalopatia, VE, PBE e carcinoma hepatocelular (CHC). O estadiamento da cirrose foi avaliado através dos escores de Child-Pugh e Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

Os exames laboratoriais considerados foram aqueles realizados até três meses antes ou depois da avaliação, que incluíram: Albumina, aspartato aminotransferase (AST ou TGO), alanina aminotransferase (ALT ou TGP), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), níveis de bilirrubina e Razão Normalizada Internacional (INR). O tempo de internação foi calculado com base na data de admissão e na data de alta.

Análise de ângulo de fase

Os dados de AF foram coletados utilizando bioimpedância elétrica tetrapolar da marca Biodynamics P450. Para a realização do teste, os participantes foram orientados a retirar todos os objetos metálicos que pudessem interferir no exame. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com as palmas das mãos voltadas para baixo e os braços ao longo do corpo; eletrodos foram colocados no dedo médio

e punho da mão direita e no tornozelo e dedo médio do pé direito. O AF foi estabelecido usando a seguinte fórmula:

$$\text{PA} = \text{arco tangente}\left(\frac{\text{Xc}}{\text{R}}\right) \times \frac{180}{\pi}$$

O AF foi categorizado de acordo com duas referências para análise dos desfechos de óbito e transplante: Fernandes [7], que estabelece o ponto de corte para AF em 5,4° determinado através da curva Roc. Assim, uma pontuação de AF de 5,4 pontos indica um resultado abaixo do ideal para todas as avaliações estatísticas do estudo. A referência adicional utilizada foi Mattiello [11], através de seu estudo epidemiológico, que estabelece pontos de corte de AF para a população brasileira pelos percentis (p) p5, p25, p50, p75, p95. O valor do AF por percentil é distribuído considerando a idade e o sexo da amostra estudada. Um AF na faixa de p50 representa a normalidade média; portanto, p abaixo de 50 (< P50) representa mau prognóstico.

Análise estatística

Uma descrição geral dos dados coletados é fornecida por meio de frequências simples e relativas. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e os dados foram comparados pelo teste t de Student para amostras independentes. A correlação de Pearson foi utilizada para avaliar potenciais interações entre diferentes variáveis. A análise de sobrevivência foi realizada pelo método de Kaplan-Meier, utilizando valores de AF. Também foi realizada regressão logística binária para avaliar o potencial preditivo de variáveis específicas com o desfecho do paciente. Valores significativos foram considerados quando $P < 0,05$. Todos os dados foram analisados no programa estatístico Statistical Package for Social Sciences versão 22.0.

RESULTADOS

O estudo avaliou 129 indivíduos com cirrose idade média de 56,32 anos (DP 56,32 ± 11,25 anos), com predomínio do sexo masculino (56,6%). A etiologia predominante foi o vírus da hepatite C (43,40%). Outras características dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1.

A condição clínica dos pacientes foi determinada pelo escore de Child-Pugh, onde se teve a predominância de child A 65,89%, 25,59% como B e 8,52% como C. O escore MELD apresentou pontuação média de 10,70 (DP 10,70 ± 4,70).

A taxa de mortalidade dos pacientes não transplantados (*n* = 111) no período de 15 anos mostrou que 66 faleceram (59,45%), sendo que destes, 41 (62,12%) faleceram no primeiro ao quinto ano, 19 (28,78%) do sexto ao décimo ano e 6 (9,09%) do décimo primeiro ao décimo quinto ano. Dos 41 que faleceram nos primeiros cinco anos, 41,46% tinham AF < 5,4° e 53,65% tinham percentil < P50. Dos 19 que faleceram entre o sexto e o décimo ano, 36,84% apresentaram AF< 5,4 e 52,63% < P50. Dos 6 pacientes que faleceram nos últimos 5 anos do estudo, 16,66% tiveram AF < 5,4 e 33,33% tiveram < P50 (Tabela 2).

Ao longo dos 15 anos, 18 pacientes foram submetidos a transplante de fígado e 8 (44,44%) faleceram. Destes, 4 (50%) morreram nos primeiros seis anos e os restantes 50% entre o sétimo e o décimo quinto ano. Dos pacientes que faleceram entre o primeiro e o sexto ano, 2 (50%) tinham P<50 e AF <5,40º, e dos que faleceram entre o sétimo e o décimo quinto ano, 4 (100%) tinham P50 e 50% tinham AF 5,40.

A idade média dos pacientes transplantados foi de 51 (DP 51 ± 11) anos, 61,11% eram do sexo masculino. Entre as principais causas de transplante citamos vírus C (27,77%) e vírus C + álcool (16,66%). A principal causa de morte dos pacientes transplantados foi a infecção pós-transplante (37,5%). Ao analisar a causa do óbito segundo o percentil, a infecção foi a causa predominante (50%) no grupo < P50, enquanto no grupo >P50 a causa desconhecida e a causa pulmonar tiveram a mesma distribuição (50%).

Ao analisar os desfechos clínicos, 57,40% dos pacientes faleceram por cirrose. Dentre eles, 71,4% apresentaram AF no *P* < 50. Quanto às complicações da cirrose, 57% dos pacientes apresentaram ascite, 34% desenvolveram encefalopatia e 75% apresentaram varizes esofágicas (VE), dos quais 10,9% apresentaram sangramento (Tabela 3).

Pacientes classificados entre P25 e P50 tiveram maior ocorrência de VE; entretanto, aqueles classificados entre P5 e P25 tiveram maior ocorrência de sangramento varicoso e também de encefalopatia.

Os valores séricos de bilirrubina total e bilirrubina direta foram significativamente maiores no grupo P<50 (P=0,02) além disso, este mesmo grupo apresentou níveis significativamente mais baixos de sódio (p= 0,03) e RNI (p= 0,02) conforme mostrado em Tabela 4.

Ao verificar a relação entre o AF e o tempo de internação, o intervalo em dias entre as internações e o tempo de sobrevida, observou-se que o ângulo de fase está significativamente correlacionado com o tempo de sobrevida ($R^2 = 0,242$; $P = 0,006$), e o tempo de internação (Rho = -0,201; $P = 0,02$).

A curva de sobrevida é um ponto que merece atenção em relação aos valores de AF que refletem o estadiamento da cirrose. Pacientes com AF < P50 apresentaram maior mortalidade quando comparados aos pacientes do grupo > P50 (Figura 1). Através da regressão logística, a cada 1° de aumento no AF, o paciente aumenta sua chance de sobrevivência em 17,7%.

DISCUSSÃO

A história natural dos indivíduos com cirrose indica uma sobrevida média de aproximadamente 10 anos. No entanto, dependendo de suas condições clínicas, alguns pacientes podem apresentar complicações distintas da cirrose que impactam negativamente a morbidade e a mortalidade [12-14].

O diagnóstico ou tratamento precoce dessas complicações prolonga a sobrevida, melhora a qualidade de vida dos indivíduos com cirrose e reduz a taxa de mortalidade dos pacientes em lista de espera para transplante de fígado.

Assim, este estudo avaliou 129 indivíduos com cirrose ao longo de um acompanhamento de 15 anos para identificar um parâmetro não invasivo, prático, independente do observador e facilmente reprodutível, capaz de prever o comprometimento celular na evolução fisiopatológica da cirrose.

As características demográficas da população deste estudo estão alinhadas com os achados do estudo de Belarmino, que acompanhou 134 indivíduos com cirrose s com idade média de 54,3 anos (DP 54,3 ± 10,10), predominantemente do sexo masculino [4]. Achados demográficos semelhantes foram observados na coorte de Ruiz *et al* [15], que avaliou 136 indivíduos com cirrose, novamente predominantemente do sexo masculino, com idade média de 54,5 anos (DP 54,5 ± 10,0). Contudo, vale ressaltar que a população deste estudo, em sua maioria apresentou cirrose compensada, ao contrário dos achados de Belarmino *et al* [4], onde apenas 18% foram classificados como Child-Pugh A, 55% como B e 27% como C, e o escore MELD médio foi de 14,11 (DP14,11 ± 4,95). O estudo de Ruiz *et al* incluiu uma amostra homogênea de acordo com a classificação de Child-Pugh, com 34,1% B, 33,3% C e escore MELD de 14 (14 ± 6) [15].

Em relação à mortalidade, o aumento do percentual de óbitos está relacionado à redução do AF em graus e percentil. Esses achados estão alinhados com o estudo de Belarmino *et al* [4], que identificou que pacientes com AF menor que 4,9°, mesmo com cirrose compensada, apresentavam maior taxa de mortalidade. Um resultado de mortalidade semelhante associado a AF foi observado no estudo de Saueressig *et al* [16], avaliando 97 indivíduos com cirrose hospitalizados com doença descompensada ao longo de 11,2 meses (2,4-21). Porém, vale ressaltar que o mesmo estudo estabeleceu 5,52° como ponto de corte para AF, valor semelhante ao valor de 5,4° utilizado neste estudo, mas com características de estadiamento da doença divergentes pelo escore de Child-Pugh, sendo 9,3% A, 60,8% B e 29,9% C. Isso fortalece a hipótese de que o AF reflete dano celular sistêmico, não apenas ligado aos parâmetros utilizados para cálculos de pontuação.

Em relação ao transplante de fígado, foi observada a presença etiológica do vírus da hepatite C, lembrando que a coleta de dados teve início em 2007. Até 2014, a cirrose por hepatite C era a principal causa de transplante de fígado. No entanto, um estudo realizado entre 2014 e 2019, incluindo 51.329 pacientes listados para transplante, demonstrou uma mudança neste cenário devido ao aumento da

incidência de MASLD e cirrose alcoólica, justificado pelo aumento dos níveis de obesidade e pelo aumento de indivíduos alcoólatras [17] .

Serrano *et al* [18] , avaliando o resultado de 15.998 transplantes de fígado ao longo de 10 anos, sustenta os achados deste estudo, mostrando um aumento exponencial na taxa de mortalidade. Por outro lado, os autores observaram diferença na sobrevida entre homens e mulheres, pois no primeiro ano a mortalidade masculina foi maior, o que não ocorreu nos anos subsequentes. Essa diferença de achados entre os dois estudos pode ser justificada pelo tamanho da população estudada por Serrano *et al* [18] .

Nitski *et al* [19] avaliaram 42.146 receptores de transplante de fígado do Registro Científico de Receptores de Transplantes nos EUA (UHN) e dados da University Health Network (UHN) no Canadá, com acompanhamento médio de 8 e 5 anos, respectivamente, e descobriram que entre as principais causas de morte em pacientes pós-transplante de fígado estavam vários tipos de câncer, infecção, rejeição de órgãos e causas cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral. Esses achados vão ao encontro dos resultados encontrados neste estudo, que mostra predomínio de óbitos por infecção seguido de CHC e acidente vascular cerebral. Os pacientes que faleceram por infecção apresentaram < P50, demonstrando o potencial do AF como valor preditivo de comprometimento celular relacionado ao processo inflamatório [20,21] .

Ascite, encefalopatia e VE são complicações comumente observadas no quadro de cirrose. Román *et al* [22] , avaliando 100 indivíduos com cirrose, descreveram que 63% destes apresentavam ascite, 12% apresentavam encefalopatia e 31% apresentavam VE, diferentemente dos achados deste estudo, que mostrou prevalência de encefalopatia e VE. A diferença no estadiamento da doença poderia explicar a diferença entre os estudos, pois no estudo de Román *et al* , 81% dos pacientes foram classificados como Child-Pugh A [23] .

Shi *et al* [24] avaliaram 248 indivíduos com cirrose ao longo de 4 anos, com as variáveis analisadas incluindo níveis séricos de AST, GGT, FA, bilirrubina, albumina e AF. Os autores apresentaram correlação estatisticamente significativa de pacientes

com AF < 5,1° (ponto de corte para esta amostra de pacientes) com níveis aumentados de bilirrubina total e direta, o que corrobora este estudo.

Os custos de hospitalização de indivíduos com cirrose cresceram 30,2% entre 2008 e 2014. Simultaneamente, houve um aumento de 36% nas hospitalizações de indivíduos com cirrose compensados e um ganho de 24% nas de pacientes descompensados. As internações de pacientes com cirrose descompensada representaram 58,6% do total de internações de indivíduos com cirrose em 2014. Os principais operadores do aumento dos custos são os procedimentos mais onerosos, passando de 15% para 152%, e a presença de complicações clínicas [25] .

Román *et al* [22] observaram que o AF também está relacionado à ocorrência de eventos clinicamente relevantes. O mesmo foi observado neste estudo, onde foi encontrada correlação significativa entre AF, número de internações ($P = 0,01$), tempo de internação ($P = 0,003$) e mortalidade ($P = 0,001$).

A curva de sobrevida apresentada por diversos estudos [7,26-29] avaliando AF em indivíduos com cirrose reforça os resultados encontrados neste estudo, demonstrando que a redução do AF, independente do ponto de corte, está associada ao crescimento da morbidade e mortalidade de indivíduos com cirrose.

Dentre as limitações do estudo, citamos o registro manual dos dados coletados no prontuário do paciente, o que inviabiliza o detalhamento de algumas informações, como o grau de complicações da cirrose. Contudo, foi descrito o desfecho dos 129 pacientes incluídos no estudo.

CONCLUSÃO

Este estudo é pioneiro no uso do AF como preditor de mortalidade em indivíduos com cirrose, com valores de AF por percentil para a população brasileira. O AF por percentil apresentou maior sensibilidade na predição de mortalidade em comparação ao ponto de corte de 5,4º.

O AF, medida através da bioimpedância elétrica, pode ser mensurada de forma segmentada, onde o paciente pode ser avaliado diariamente. Em casos mais específicos, como no caso da ascite, a medida do AF pode ser realizada antes e depois

da paracentese, informando a condição celular após um procedimento. Assim, o AF torna-se uma ferramenta norteadora no manejo clínico do paciente cirrótico ao predizer a redução significativa do número de eventos por complicações características da doença hepática crônica. A utilização do AF pode trazer como resultados positivos: menor número e tempo de internações, melhora na qualidade de vida, melhores resultados no transplante de fígado e, consequentemente, aumento no tempo de sobrevida.

REFERÊNCIAS

1 **Huang DQ**, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; **20**: 388-398 [PMID: 36977794 DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2]

2 **Estes C**, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; **69**: 896-904 [PMID: 29886156 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036]

3 **Bittencourt PL,** Zollinger CC. Manual de cuidados intensivos em hepatologia. Online 2017. [acesso em: maio de 2012]; Available from: sbhepatologia.org.br/wpcontent/uploads/2017/10/Manual-de-Cuidados-Intensivos-em-Hepatologia-1.pdf

4 **Belarmino G**, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, Pereira RM, Caparbo VF, Ravacci GR, Damiani L, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* 2017; **9**: 401-408 [PMID: 28321276 DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.401]

5 **Ramos L,** Eickemberg M, Moreira P, de Oliveira CC. Bioimpedância elétrica. 2012 [DOI: 10.7476/9788523218744.0009]

6 **Nunes G**, Santos CA, Barosa R, Fonseca C, Barata AT, Fonseca J. Outcome and nutritional assessment of chronic liver disease patients using anthropometry and subjective global assessment. *Arq Gastroenterol* 2017; **54**: 225-231 [PMID: 28723979 DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-28]

7 **Fernandes SA**, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012; **49**: 19-27 [PMID: 22481682 DOI: 10.1590/S0004-28032012000100005]

8 **Fernandes SA.** O ângulo de Fase como marcador prognóstico associado ao estado nutricional do cirrótico e à gravidade da doença: do modelo clínico ao experimental. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Medicina: Hepatologia] – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2013

9 **Marroni CA,** Miranda D, Boemeke L, Fernandes SA. Phase angle bioelectrical impedance analysis (BIA) as a biomarker tool for liver disease.Biomarkers in Liver Disease: Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Berlim: Springer Science, 2017; 735-751. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-94-007-7742-2_43-1

10 **Norman K**, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012; **31**: 854-861 [PMID: 22698802 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.05.008]

11 **Mattiello R**, Mundstock E, Ziegelmann PK. Brazilian Reference Percentiles for Bioimpedance Phase Angle of Healthy Individuals. *Front Nutr* 2022; **9**: 912840 [PMID: 35873414 DOI: 10.3389/fnut.2022.912840]

12 **D'Amico G**, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; **44**: 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]

13 **Tsochatzis EA**, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; **383**: 1749-1761 [PMID: 24480518 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5]

14 **Ginès P**, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; **398**: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]

15 **Ruiz-Margáin A**, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, Campos-Murguía A, González-Regueiro JA, Macias-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; **19:** 1941-1949.e2 [PMID: 32890753 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.066]

16 **Saueressig C**, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, Dall'Alba V. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract* 2020; **35**: 1061-1069 [PMID: 33058222 DOI: 10.1002/ncp.10584]

17 **Wong RJ**, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e1920294 [PMID: 32022875 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20294]

18 **Serrano MT**, Sabroso S, Esteban LM, Berenguer M, Fondevila C, Lorente S, Cortés L, Sanchez-Antolin G, Nuño J, De la Rosa G, Salcedo M. Mortality and Causes of Death After Liver Transplantation: Analysis of Sex Differences in a Large Nationwide Cohort. *Transpl Int* 2022; **35**: 10263 [PMID: 35615539 DOI: 10.3389/ti.2022.10263]

19 **Nitski O**, Azhie A, Qazi-Arisar FA, Wang X, Ma S, Lilly L, Watt KD, Levitsky J, Asrani SK, Lee DS, Rubin BB, Bhat M, Wang B. Long-term mortality risk stratification of liver transplant recipients: real-time application of deep learning algorithms on longitudinal data. *Lancet Digit Health* 2021; **3**: e295-e305 [PMID: 33858815 DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00040-6]

20 **Lee GR**, Kim EY. Usefulness of phase angle on bioelectrical impedance analysis as a surveillance tool for postoperative infection in critically ill patients. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1111727 [PMID: 36910475 DOI: 10.3389/fmed.2023.1111727]

21 **Ceolin J**, de Borba EL, Mundstock E, de Oliveira JR, Mattiello R, Bodanese LC. Phase angle of bioimpedance as a marker of inflammation in cardiovascular diseases: A systematic review. *Nutrition* 2023; **112**: 112064 [PMID: 37263162 DOI: 10.1016/j.nut.2023.112064]

22 **Román E**, Poca M, Amorós-Figueras G, Rosell-Ferrer J, Gely C, Nieto JC, Vidal S, Urgell E, Ferrero-Gregori A, Alvarado-Tapias E, Cuyàs B, Hernández E, Santesmases R, Guarner C, Escorsell À, Soriano G. Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis. *Sci Rep* 2021; **11**: 20415 [PMID: 34650096 DOI: 10.1038/s41598-021-99199-8]

23 **Liu YB**, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2022; **28**: 5910-5930 [PMID: 36405106 DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910]

24 **Shi JY,** Yang G, Liu B, Shang X Cui GZ Huang JX, Wang WT, Chen KY, Wang NY. Low Phase Angle Predicts Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Journal of Nutritional Oncology* 2022; **7:** 75-84 [DOI: 10.34175/jno202202003]

25 **Desai AP**, Mohan P, Nokes B, Sheth D, Knapp S, Boustani M, Chalasani N, Fallon MB, Calhoun EA. Increasing Economic Burden in Hospitalized Patients With Cirrhosis: Analysis of a National Database. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; **10**: e00062 [PMID: 31343469 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000062]

26 **Ruiz-Margáin A**, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2015; **47**: 309-314 [PMID: 25618555 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015]

27 **Selberg O**, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; **86**: 509-516 [PMID: 11944099 DOI: 10.1007/s00421-001-0570-4]

28 **Peres WA**, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012; **27**: 2072-2078 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]

29 **Bosy-Westphal A**, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; **30**: 309-316 [PMID: 16804128 DOI: 10.1177/0148607106030000430

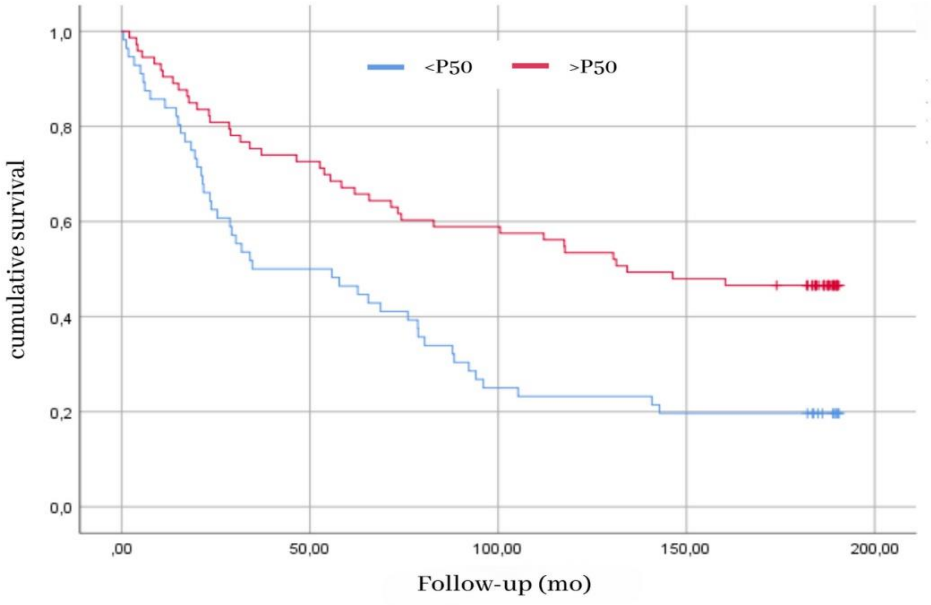


Figura 1 Curvas de sobrevida

Tabela 1 Caracterização da amostra, n (%)

Variáveis	**Total, *N* = 129**
Idade (ano) – média ± DP	56,32±11,25
Gênero	
Masculino	73 (56,6)
Feminino	56 (43,4)
Ângulo de fase – média ± DP	6,62±2,95
Etiologia Cirrose	
Vírus C	56 (43,40)
Álcool	31 (24)
Outros	16 (12,5)
Vírus C+ álcool	12 (9,30)
Autoimune	5 (3,90)
Nash	5 (3,90)
Vírus B	4 (3,10)
Meld Score – média ± DP	10,98±4,69
Classificação Child-Turcotte-Pugh	
Child A	85 (65,89)
Child B	33 (25,59)
Child C	11 (8,52)

Resultados expressos como média ± desvio padrão, mediana ± desvio padrão ou *n* (%). NASH: Esteato-hepatite Não Alcoólica

Tabela 2 Desfechos clínicos segundo classificações de ângulo de fase , n (%)

Variável	***N* = 129**	**AF < 5,4 *N* = 89**	**AF > 5,4 *N* = 40**	**AF <50 *N* = 56**	**AF > 50 *N* = 73**	**AF médio**
Óbitos do 1º ao 5º ano (1-60 meses)	41	17 (41,46)	24 (58,53)	22 (53,65)	18 (46,35)	5,81±1,87
Óbitos do 6º ao 10º ano (61-120 meses)	19	7 (36,84)	12 (63,15)	10 (52,63)	9 (47,36)	6,63±3,21
Óbitos do 11º ao 15º ano (121-180 meses)	6	1 (16,67)	5 (83,33)	2 (33,34)	4 (66,66)	6,65±1,90
Vivo não transplantado	45	6 (13,33)	39 (86,66)	11 (24,44)	34 (75,55)	7,04±3,07
Vivo transplantado	10					8,62±5,48
Morto transplantado	8	4 (50)	4 (50)	6 (75)	2 (25)	5,75±1,01
Óbitos do 1º ao 5º ano (1-60 meses)	3	1 (33,33)	2 (66,67)	1 (33,33)	2 (66,67)	6,57±1
Óbitos do 6º ao 10º ano (61-120 meses)	4	2 (50)	2 (50)	4 (100)	-	5,28±0,56
Óbitos do 11º ao 15º ano (121-180 meses)	1	1 (100)	0	1 (100)	-	5,19±0

Resultados expressos por média ± desvio padrão, mediana ± desvio padrão ou *n* (%).

Tabela 3 Desfechos clínicos de acordo com classificações de ângulo de fase, %

Variáveis	**Total , *N* = 129**	**<P50, *N* = 56**	**> P50, *N* = 73**
Mortes	57,4	71,40	46,60
PBE	18,6	23,2	15
Ascite	57	66,1	50,70
Paracentese	30,20	32,10	28,80
VE	75	82,10	69,90
Sangramento de varizes	10	10,71	10,95
Encefalopatia	34,9	46,40	26
CHC	8,50	10,70	6,80

PBE: peritonite bacteriana espontânea; VE: Varizes esofágicas; CHC: Carcinoma hepatocelular.

Tabela 4 Biomarcadores segundo classificação percentil

Variável	***P* <50, *N* = 56**	***P* > 50, *N* = 73**	**Valor *P***
TGO (mg/dL) média ± Dp	128±428	71±47	0,27
TGP (mg/dL) média ± Dp	79±227	58±42	0,46
GGT (mg/dL) média ± Dp	102±80	94±103	0,69
Média de FA (mg/dL) ± Dp	117,4±55,1	101,4±54,6	0,13
Albumina (g/dL) média ± Dp	3,6±1,9	3,9±0,6	0,34
Bilirrubina total (mg/dL) média ± Dp	2,4±2,6	1,7±1,2	**0,02** [a]
Bilirrubina direta (mg/dL) média ± DP	1 ± 1,1	0,7±0,5	**0,02** [a]
Bilirrubina indireta (mg/dL) ± DP	1,3±1,5	0,9±0,9	0,10
Uréia (mg/dL) média ± DP	36±16	36±13	0,79
Creatinina (mg/dL) média ± DP	1±0,3	1±0,2	0,64
Sódio (mg/dL) média ± DP	137±4	139±4	**0,03** [a]
Potássio (mg/dL) média ± DP	4,6±2	4,9±2,7	0,32
RNI média ± DP	1,36±0,38	1,45±0,51	**0,02** [a]

[1] T para amostras independentes.

Resultados expressos por média ± desvio padrão, mediana ± desvio padrão ou *n* (%).

TGO: Transaminase Oxaloacética; TGP: Transaminase Pirúvica; FA: Fosfatase alcalina; RNI: Razão normalizada internacional.

6. CONCLUSÃO

Este estudo é pioneiro na avaliação do AF como preditor de mortalidade em indivíduos com cirrose, utilizando a classificação de AF por percentil para a população brasileira. No presente estudo analisamos os indivíduos cirróticos utilizando o ponto de corte de 5,4º com o modelo de classificação por percentis. Ambos foram capazes de prever o prognóstico dos indivíduos com cirrose transplantados e não transplantados. Entretanto, o percentil identificou mais desfechos clínicos quando comparado ao ponto de corte de 5.4°. Isso pode se justificar por este ser classificado levando em consideração a idade e o sexo do paciente.

A classificação proposta por Mattielo et al 2022, pode ser uma ferramenta promissora para a utilização na prática clínica, a fim de acompanhar a evolução dos indivíduos com cirrose. Essa classificação pode servir como norteadora para a definição das condutas terapêuticas pela equipe multiprofissional, uma vez que a que a melhora deste parâmetro pode contribuir para a redução da ocorrência de eventos clinicamente relevantes e do risco de óbito, dessa forma, promovendo melhor qualidade de vida aos indivíduos com cirrose.

7. Perspectivas futuras

É sabido que a incidência de esteatose hepática vem crescendo gradativamente. Paralelamente, está previsto um crescimento na incidência de cirrose e uma mudança do perfil etiológico, onde as principais causas responsáveis pelo aumento no número de casos serão a esteato-hepatite e o álcool.

Diante desse contexto, é de suma importância que se adotem medidas voltadas a para a promoção de uma alimentação mais saudável e a redução do consumo abusivo de álcool para conter o número de casos. Além disso é crucial a implementação de avaliações periódicas do AF a nível ambulatorial para monitorar a evolução dos pacientes. Essa abordagem visa prevenir desfechos negativos e proporcionar um cuidado mais eficaz aos pacientes afetados pelas doenças hepáticas.

8.ANEXOS

ANEXO 1- artigo publicado na revista world journal of metodology

World Journal of Methodology

Submit a Manuscript: https://www.f6publishing.com

World J Methodol 2023 September 20; 13(4): 238-247

DOI: 10.5662/wjm.v13.i4.238

ISSN 2222-0682 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective Cohort Study

Role of the phase angle in the prognosis of the cirrhotic patient: 15 years of follow-up

Letícia Pereira Pinto, Claudio Augusto Marroni, Juliana Czermainski, Maria Luiza Fernandes Dahlem, Randhall B Carteri, Sabrina Alves Fernandes

Specialty type: Gastroenterology and hepatology

Provenance and peer review: Invited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0
Grade B (Very good): B
Grade C (Good): C
Grade D (Fair): 0
Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Krygier R, Poland; Tsoulfas G, Greece

Received: July 2, 2023
Peer-review started: July 2, 2023
First decision: July 5, 2023
Revised: July 16, 2023
Accepted: July 25, 2023
Article in press: July 25, 2023
Published online: September 20, 2023

Letícia Pereira Pinto, Claudio Augusto Marroni, Juliana Czermainski, Sabrina Alves Fernandes, Department of Hepatology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre 90050-170, Brazil

Maria Luiza Fernandes Dahlem, Department of Veterinary Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91540-000, Brazil

Randhall B Carteri, Department of Nutrition, Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre 90420-060, Brazil

Randhall B Carteri, Department of Nutrition, Centro Universitário Cesuca, Cachoerinha 94935-630, Brazil

Corresponding author: Sabrina Alves Fernandes, PhD, Research Scientist, Teacher, Hepatology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Sarmento Leite 245, Porto Alegre 90050-170, Brazil. sabrinaafernandes@gmail.com

Abstract

BACKGROUND

In 2019, cirrhosis accounted for 2.4% of global deaths. The projection for 2030 is an increase in this index. In recent years, hospitalization costs have escalated by 36% for compensated cirrhosis and 24% for decompensated cirrhosis. Therefore, it is necessary to identify a tool capable of predicting the mortality of these patients according to their clinical condition and consequently extending their survival time. Different studies have shown that the phase angle (PA) can be a feasible method in clinical practice, with the potential to guide assertive patient management in the therapeutic of chronic liver disease.

AIM

To evaluate the prognostic role of PA in cirrhotic patients over a 15-year follow-up period.

METHODS

Retrospective cohort study with 129 cirrhotic patients of both sexes over 18 years old. Diagnosis of cirrhosis by liver biopsy. The first year of data collection was 2007, and data regarding outcomes was collected in 2023. Data were gathered from medical records, such as esophageal varices (EV), EV bleeding, ascites,

spontaneous bacterial peritonitis (SBP), encephalopathy, laboratory findings and PA. The cut-off value for the PA was 5.4°, a value described in 2012 by Fernandes *et al* for 129 patients evaluated in this study and the cut-off points for the Brazilian population presented in percentiles (P), as described by Mattiello *et al*. The mortality was assessed using the PA percentile through Kaplan-Meier curves and multivariate binary logistic regression models.

RESULTS

Patients were divided into two groups according to the PA 5.4th (PA > 5.4°, $n = 40$; PA ≤ 5.4°, $n = 89$) PA percentile (< P50, $n = 56$; ≥ P50 $n = 73$). The percentile classification was more accurate in identifying long-term deaths than the 5.4° PA. Patients with < P50 had a higher number of relevant complications such as ascites, SBP, liver encephalopathy and HCC. PA is strongly correlated with serum albumin ($P < 0.001$), International Normalized Ratio ($P = 0.01$), total bilirubin ($P = 0.02$) and direct bilirubin ($P = 0.003$). PA is correlated with survival time ($P < 0.001$) and length of stay ($P = 0.02$). Logistic regression analysis shows that an increase of 1° in PA enlarges the cirrhotic patient's chance of survival by 17.7%.

CONCLUSION

PA is a good predictor of morbidity and mortality for cirrhotic patients. The PA by percentile showed greater sensitivity in predicting mortality compared to the cut-off point of 5.4°.

Key Words: Liver cirrhosis; Phase angle; Prognosis; Liver transplantation; Electrical bioimpedance

©The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: Cirrhosis is characterized by the destruction of hepatic cells, resulting in metabolic alterations that compromise the body's homeostasis. This has a detrimental effect on the patient's clinical condition, negatively impacting their prognosis. Identifying a parameter capable of predicting relevant events is essential for a more assertive approach, reducing mortality and promoting higher life quality. This study aimed to assess the prognostic role of Phase Angle (PA) in cirrhotic patients. One hundred and twenty-nine patients were included, concluding that PA is a promising tool in predicting the clinical condition of chronic liver disease.

Citation: Pinto LP, Marroni CA, Czermainski J, Dahlem MLF, Carteri RB, Fernandes SA. Role of the phase angle in the prognosis of the cirrhotic patient: 15 years of follow-up. *World J Methodol* 2023; 13(4): 238-247
URL: https://www.wjgnet.com/2222-0682/full/v13/i4/238.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.5662/wjm.v13.i4.238

INTRODUCTION

In 2019, cirrhosis was associated with 2.4% of global deaths. The main etiology of cirrhosis during that period was hepatitis C virus infection, followed by alcohol-related liver disease. However, with advancements in the management of viral hepatitis and the increase in obesity levels and alcohol consumption, the epidemiology of cirrhosis is changing, leading to a growing number of cases associated with Metabolic Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and alcohol, an epidemiological situation that results in a reduced mortality rate for other etiologies[1]. It is estimated that mortality from advanced chronic liver disease will more than double between 2016 and 2030[2].

Cirrhosis has a peculiar pathophysiological characteristic, an increase in the body's energy demand, which results in increased depletion of muscle and hepatic glycogen, increased degradation and protein needs, increased lipoperoxidation due to oxidative stress, and activation of the pro-inflammatory cascade, favoring disease progression and development of complications[3].

This disruption of body homeostasis in cirrhosis, regardless of etiology, leads to cellular damage in terms of integrity and functionality, resulting from parenchymal rearrangement, which causes vascular alterations, portal hypertension, and hepatocellular dysfunction. This pathophysiological characteristic substantially impacts the prognosis of cirrhotic patients[4].

Systematically monitoring the progression of chronic liver disease is a complex task for many healthcare services, as it has numerous limitations, such as being an invasive and costly method and discrepancies in the collected data among professionals. Therefore, there is an urgent need to explore new tools, such as a temporal prognostic index of chronic liver disease based on the natural history of the disease.

Currently, it is possible to assess cellular structure through phase angle (PA). PA is derived from the relationship between resistance and reactance, reflecting the conductivity of electric current through body cells. The value of PA expressed in degrees, is measured by the bioelectrical impedance analysis device[5].

Several studies refer to PA as a prognostic indicator because it can measure damage to cellular integrity and functionality resulting from diseases, compromised nutritional status, and/or hydration status. Thus, it is widely used as a guiding parameter in managing various diseases[6-10].

Therefore, we conducted a cohort study of cirrhotic patients with different etiologies to capture longitudinal trajectories over 15 years. We analyzed the association between PA and the two main outcomes, death and liver transplantation. Additionally, we evaluated the correlation of PA with laboratory parameters of liver function, survival curves of the study population according to PA values, and associations of PA with the main complications of cirrhosis, such as ascites, encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), and bleeding esophageal varices.

This study suggests that the segmented and systematic use of PA in routine evaluation of cirrhotic patients can provide important information about the patient's health condition at the time of assessment, enabling early and effective therapeutic intervention to extend the survival time of cirrhotic patients while improving their quality of life.

MATERIALS AND METHODS

Study population

A retrospective cohort study was conducted, enrolling cirrhotic patients of both sexes, over 18 years old, treated at the gastroenterology clinic of a hospital complex in Porto Alegre, Brazil. The diagnosis of cirrhosis was established through histological analysis of liver biopsy, imaging tests, and biological markers. Patients with intestinal malabsorption, acquired immunodeficiency syndrome, chronic kidney failure, those on enteral diet, upper limb neuromuscular alterations, chronic pancreatitis, chronic diarrhea, and mental and/or cognitive disorders were excluded from the study. For survival analysis, patients who underwent transplantation during the follow-up were included until the moment of transplantation. This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the ethics and research committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, RS, Brazil, under the number 5203619. All participants signed the Informed Consent Form in advance.

Data collection

Data collection in the first year occurred in January 2007, and data regarding the outcomes were gathered in January 2023. Demographic data such as age and sex were collected. The clinical data on patient outcomes included the number of hospitalizations, ascites, paracentesis, encephalopathy, VE, SBP, and hepatocellular carcinoma (HCC). The staging of cirrhosis was assessed through the Child-Pugh and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores.

The laboratory tests taken into consideration were those performed up to three months before or after the evaluation, which included: Albumin, aspartate aminotransferase (AST or TGO), alanine aminotransferase (ALT or TGP), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP or FA), bilirubin levels, and International Normalized Ratio (INR). The duration of hospitalization was calculated based on the admission date and discharge date.

Phase angle analysis

The PA data was collected using tetrapolar electrical bioimpedance from the Biodynamics 450 brand. For the test, participants were instructed to remove all metal objects that could interfere with the examination. The patients were positioned in a supine position with the palms of their hands facing down and their arms along their bodies; electrodes were placed on the middle finger and wrist of the right hand and the ankle and middle finger of the right foot. The PA was established using the following formula: PA = tangent arc (Xc/R) × 180/π.

The PA was categorized according to two references for analysis of the outcomes of death and transplantation: Fernandes[7], which establishes the cut-off point for PA at 5.4°. Thus, a PA score of 5.4 points indicates a suboptimal outcome for all statistical evaluations of the study. The additional reference used was Mattiello[11], through their epidemiological study, which establishes cut-off points of PA for the Brazilian population by percentiles (p) p5, p25, p50, p75, p95. The PA value by percentile is distributed considering the age and sex of the studied sample. A PA in the range of the p50 represents the average normality; hence, a p below 50 (< P50) represents a poor prognosis.

Statistical analysis

A general description of the data gathered is provided through simple and relative frequencies. Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test, and the data were compared using the student's t-test for independent samples. Pearson's correlation was used to evaluate potential interactions between different variables. Survival analysis was performed using the Kalan-Meier method, using PA values. Binary logistic regression was also performed to assess the predictive potential of specific variables with the patient's outcome. Significant values were considered when $P < 0.05$. All data were analyzed using the statistical program Statistical Package for Social Sciences version 22.0.

RESULTS

The study assessed 129 cirrhotic patients with an average age of 56.32 (SD 56.32 ± 11.25), with a predominance of male sex (56.6%). The prevailing etiology was hepatitis C virus (43.40%). Other patient characteristics included in the study are described in Table 1.

The clinical condition of the patients was determined by the Child-Pugh score, where 65.89% were classified as A, 25.59% as B, and 8.52% as C. The MELD score showed an average score of 10.70 (SD 10.70 ± 4.70).

Table 1 Characterization of the sample, *n* (%)

Variáveis	Total, *n* = 129
Age (yr), mean ±SD	56.32 ± 11.25
Gender	
Male	73 (56.6)
Female	56 (43.4)
Weight (kg), mean ± SD	74.46 ± 14.69
Height (m), mean ± SD	164.43 ± 8.97
Phase angle, mean ± SD	6.62 ± 2.95
Etiology Cirrhosis	
Alcohol	31 (24)
Autoimmune	5 (3.90)
Nash	5 (3.90)
Others	16 (12.5)
Virus C	56 (43.40)
Virus C+ alcohol	12 (9.30)
Virus B	4 (3.10)
Meld, mean ± SD	10.98 ± 4.69
Classification Child-Turcotte-Pugh	
Child A	85 (65.89)
Child B	33 (25.59)
Child C	11 (8.52)

NASH: Non-alcoholic steatohepatitis

Table 2 Clinical outcomes according to phase angle classifications, *n* (%)

Variable	*n* = 129	< 5.4, *n* = 89	> 5.4, *n* = 40	< 50, *n* = 56	> 50, *n* = 73	mean ± SD, PA
Deaths from the 1st year to the 5th year (1-60 mo)	41	17 (41.46)	24 (58.53)	22 (53.65)	18 (46.35)	5.81 ± 1.87
Deaths from the 6th to the 10th year (61-120 mo)	19	7 (36.84)	12 (63.15)	10 (52.63)	9 (47.36)	6.63 ± 3.21
Deaths from the 11th to the 15th year (121-180 mo)	6	1 (16.67)	5 (83.33)	2 (33.34)	4 (66.66)	6.65 ± 1.90
Alive not transplanted	45	6 (13.33)	39 (86.66)	11 (24.44)	34 (75.55)	7.04 ± 3.07
Alive transplanted	10					8.62 ± 5.48
Dead transplanted	8	4 (50)	4 (50)	6 (75)	2 (25)	5.75 ± 1.01
Deaths from the 1st year to the 5th year (1-60 mo)	3	1 (33.33)	2 (66.67)	1 (33.33)	2 (66.67)	6.57 ± 1
Deaths from the 6th to the 10th year (61-120 mo)	4	2 (50)	2 (50)	4 (100)	-	5.28 ± 0.56
Deaths from the 11th to the 15th year (121-180 mo)	1	1 (100)	0	1 (100)	-	5.19 ± 0

Results expressed by mean ± SD, median ± SD or *n* (%).

The mortality rate of the non-transplanted patients (*n* = 111) over the 15-year period showed that 66 died (59.45%), and among these, 41 (62.12%) died within the first to fifth year, 19 (28.78%) from the sixth to the tenth year, and 6 (9.09%) from the eleventh to the fifteenth year. Of the 41 who died in the first five years, 41.46% had a PA < 5.4° and 53.65% had a percentile < P50. Of the 19 who died between the sixth and tenth year, 36.84% had PA< 5.4, and 52.63% had < P50. The 6 patients who died in the last 5 years of the study, 16.66% had PA < 5.4 and 33.33% had < P50 (Table 2).

Table 3 Clinical outcomes according to phase angle classifications, %

Variables	Total, *n* = 129	< P50, *n* = 56	> P50, *n* = 73
Deaths	57.4	71.40	46.60
SPB	18.6	23.2	15
Ascites	57	66.1	50.70
Paracentesis	30.20	32.10	28.80
EV	75	82.10	69.90
Varicose veins bleeding	10	10.71	10.95
Encephalopathy	34.9	46.40	26
HCC	8.50	10.70	6.80

SPB: Spontaneous bacterial peritonitis; EV: Esophageal varices; HCC: Hepatocellular carcinoma.

Table 4 Biomarkers according to percentil classification

Variable	*P* < 50, *n* = 56	*P* > 50, *n* = 73	*P* value
GOT (mg/dL) mean ± Dp	128 ± 428	71 ± 47	0.27
GPT (mg/dL) mean ± Dp	79 ± 227	58 ± 42	0.46
GGT (mg/dL) mean ± Dp	102 ± 80	94 ± 103	0.69
ALP (mg/dL) mean ± Dp	117.4 ± 55.1	101.4 ± 54.6	0.13
Albumin (g/dL) mean ± Dp	3.6 ± 1.9	3.9 ± 0.6	0.34
Total Bilirubin (mg/dL) mean ± Dp	2.4 ± 2.6	1.7 ± 1.2	**0.02**[a]
Direct Bilirubin (mg/dL) mean ± SD	1 ± 1.1	0.7 ± 0.5	**0.02**[a]
Indirect bilirubin (mg/dL) mean ± SD	1.3 ± 1.5	0.9 ± 0.9	0.10
Urea (mg/dL) mean ± SD	36 ± 16	36 ± 13	0.79
Creatinine (mg/dL) mean ± SD	1 ± 0.3	1 ± 0.2	0.64
Sodium (mg/dL) mean ± SD	137 ± 4	139 ± 4	**0.03**[a]
Potassium (mg/dL) mean ± SD	4.6 ± 2	4.9 ± 2.7	0.32
INR mean ± SD	1.36 ± 0.38	1.45 ± 0.51	**0.02**[a]

[a]T test for independent samples.
GOT: Oxaloacetic Transaminase; GPT: Pyruvic Transaminase; ALP: Alkaline phosphatase; INR: International normalized ratio.

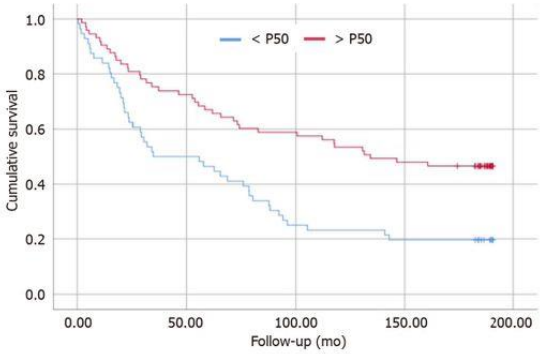
Over the 15 years, 18 patients underwent liver transplantation, and 8 (44.44%) died. Of these, 4 (50%) died in the first six years and the remaining 50% between the seventh and fifteenth year. Of the patients who died between the first and sixth year, 2 (50%) had P50 and a PA 5.40, and those who died between the seventh and fifteenth years, 4 (100%) had P50, and 50% had a PA 5.40.

The average age of the transplanted patients was 51 (SD 51 ± 11) years, 61.11% were male. Among the main causes of transplantation, we cite C virus (27.77%) and C virus + alcohol (16.66%). The leading cause of death of the transplanted patients was post-transplant infection (37.5%). When analyzing the cause of death according to the percentile, infection was the predominant cause (50%) in the < P50 group, while in the >P50 group, the unknown cause and pulmonary cause had the same distribution (50%).

Upon analyzing the clinical outcomes, 57.40% of the patients died due to cirrhosis. Among them, 71.4% had a PA in the $P < 50$. As for cirrhosis complications, 57% of the patients had ascites, 34% developed encephalopathy, and 75% had esophageal varices (EV), of which 10.9% presented with upper gastrointestinal bleeding (Table 3).

Patients classified between the P25 and P50 had a higher occurrence of EV; however, those classified between the P5 and P25 had a higher occurrence of variceal bleeding as well as encephalopathy.

The serum values of total bilirubin and direct bilirubin were significantly higher in the $P < 50$ group ($P = 0.02$) in addition, this same group had significantly lower levels of sodium ($P = 0.03$) and INR ($P = 0.02$) as shown in Table 4.



DOI: 10.5662/wjm.v13.i4.238 Copyright ©The Author(s) 2023.

Figure 1 Survival curves.

Upon verifying the relationship between the PA and the duration of hospitalization, the interval in days between hospitalizations, and the survival time, it was observed that the phase angle is significantly correlated with survival time (R^2 = 0.242; P = 0.006), and the length of hospital stay (Rho = -0.201; P = 0.02).

The survival curve is a point that deserves attention regarding the PA values reflecting the staging of cirrhosis. Patients with PA < P50 presented higher mortality when compared to patients in the > P50 group (Figure 1). Through logistic regression, for each 1° increase in PA, the patient increases their chance of survival by 17.7%.

DISCUSSION

The natural history of cirrhotic patients indicates an average survival duration of approximately 10 years. However, depending on their clinical conditions, some patients may exhibit distinctive cirrhosis complications that negatively impact morbidity and mortality[12-14].

Early diagnosis or treatment of these complications prolongs survival time, improves the quality of life for cirrhotic patients, and reduces the mortality rate of patients on the waitlist for liver transplantation.

Accordingly, this study evaluated 129 cirrhotic patients over a 15-year follow-up to identify a non-invasive, practical, observer-independent, and easily reproducible parameter capable of predicting cellular impairment in the patho-physiological evolution of cirrhosis.

The demographic characteristics of the population in this study align with the findings of Belarmino's study, which followed 134 cirrhotic patients with an average age of 54.3 (SD 54.3 ± 10.10), predominantly male[4]. Similar demographic findings were noted in Ruiz *et al*'s cohort[15], which assessed 136 cirrhotic patients, again predominantly male, with an average age of 54.5 (SD 54.5 ± 10.0). However, it is noteworthy that the population of this study presented compensated cirrhosis, as opposed to the findings by Belarmino *et al*[4], where only 18% were classified as Child-Pugh A, 55% as B, and 27% as C, and the average MELD score was 14.11 (SD14.11 ± 4,95). Ruiz *et al*'s study included a homogeneous sample according to the Child-Pugh classification, with 34.1% B, 33.3% C, and a MELD score of 14 (14 ± 6)[15].

Regarding mortality, the increased percentage of deaths is related to a reduction in PA in degrees and percentile. These findings align with Belarmino *et al*[4] study, which identified that patients with PA less than 4.9°, even with compensated cirrhosis, had a higher mortality rate. A similar mortality outcome associated with PA was observed in Saueressig *et al*[16] study, evaluating 97 hospitalized cirrhotic patients with decompensated disease throughout 11.2 mo (2.4-21). However, it is worth highlighting that the same study established 5.52° as the cut-off point for PA, resembling the 5.4° value utilized in this study, but with divergent disease staging characteristics as per the Child-Pugh score, being 9.3% A, 60.8% B, and 29.9% C. This strengthens the hypothesis that PA reflects systemic cellular damage, not solely linked to the parameters used for score calculations.

Regarding liver transplantation, the etiological presence of hepatitis C virus was observed, recalling that data collection began in 2007. Until 2014, hepatitis C cirrhosis was the leading cause of liver transplantation. However, a study conducted between 2014 and 2019, including 51329 patients listed for transplantation, demonstrated a change in this scenario due to an increased incidence of MASLD and alcoholic cirrhosis, justified by rising obesity levels and an increase in alcoholic individuals[17].

Serrano *et al*[18] study, evaluating the outcome of 15998 liver transplants over 10 years, sustains the findings of this study, showing an exponential increase in the mortality rate. On the other hand, the authors observed a difference in survival between men and women, as in the first year, male mortality was higher, which did not occur in subsequent years. This difference in findings between the two studies can be justified by the size of the population studied by Serrano *et al*[18].

Nitski *et al*[19] evaluated 42146 Liver transplant recipients from the Scientific Registry of Transplant Recipients in the US (UHN) and data from the University Health Network (UHN) in Canada, with average follow-ups of 8 and 5 years, respectively, and found that among the leading causes of death in post-liver transplant patients were various types of cancer, infection, organ rejection, and cardiovascular causes, including stroke. These findings align with the results found in this study, which shows a predominance of deaths due to infection followed by HCC and stroke. Patients who died due to infection had < P50, demonstrating the potential of PA as a predictive value of cellular impairment related to the inflammatory process[20,21].

Ascites, encephalopathy, and EV are commonly observed complications in the cirrhosis picture. Román *et al*[22], evaluating 100 cirrhotic patients, described that 63% of these had ascites, 12% had encephalopathy, and 31% had EV, unlike the findings of this study, which showed a prevalence of encephalopathy and EV. The difference in disease staging could explain the difference between the studies, as in Román *et al*'s study, 81% of patients were classified as Child-Pugh A[23].

Shi *et al*[24] evaluated 248 cirrhotic patients over 4 years, with the variables analyzed including serum levels of AST, GGT, AP, bilirubin, albumin, and PA. The authors presented a statistically significant correlation of patients with PA < 5.1° (the cut-off point for this patient sample) with increased levels of albumin, total and direct bilirubin, which corroborates this study.

Hospitalization costs for cirrhotic patients grew by 30.2% from 2008 to 2014. Concurrently, there was a 36% increase in hospitalizations of compensated cirrhotic patients and a 24% gain in those of decompensated patients. Hospitalizations of patients with decompensated cirrhosis represented 58.6% of the total hospitalizations of cirrhotic patients in 2014. The main operators of rising costs are the costlier procedures, escalating from 15% to 152%, and the presence of clinical complications[25].

Román *et al*[22] observed that PA is also related to the occurrence of clinically relevant events. The same was observed in this study, where a significant correlation was found between PA, the number of hospitalizations ($P = 0.01$), length of hospital stay ($P = 0.003$), and mortality ($P = 0.001$).

The survival curve presented by various studies[7,26-29] evaluating PA in cirrhotic patients reinforces the results found in this study, demonstrating that a reduction in PA, regardless of the cut-off point, is associated with a growth in morbidity and mortality of cirrhotic patients.

Among the study's limitations, we mention the manual recording of collected data in the patient's medical record, which makes detailing some information impracticable, such as the degree of cirrhosis complications. However, the outcome of the 129 patients included in the study was described.

CONCLUSION

This study is a pioneer on PA as a predictor of mortality in cirrhotic patients, with PA values per percentile for the Brazilian population. The PA by percentile showed greater sensitivity in predicting mortality compared to the cut-off point of 5.4°.

The PA, measured through electrical bioimpedance, can be measured in a segmented way, where the patient can be evaluated daily. In more specific cases, such as in the case of ascites, the measurement of the PA can be performed before and after the paracentesis, informing the cellular condition after a procedure. Thus, the PA becomes a guiding tool in the clinical management of cirrhotic patients by significantly reducing the number of events due to complications characteristic of chronic liver disease. The use of PA can bring as positive outcomes: a lower number and length of hospitalizations, improved quality of life, better results in liver transplantation and, consequently, increased survival time.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

The number of new cases of cirrhotic patients is growing worldwide and, as a consequence, an increase in the demand for specialized care to treat the disease *per se* and the complications inherent in cirrhosis, in addition to the increase in patients on the waiting list for orthotopic transplantation of liver. Given this scenario, it is necessary to identify a tool to predict the mortality of these patients linked to their clinical condition. Within this perspective, the phase angle (PA) becomes a good alternative because it is a viable method in clinical practice, with the potential to guide the clinical management of the patient and extend their survival time and better quality of life.

Research motivation

Identifying a tool capable of predicting mortality and severity of chronic liver disease in real time as a clinical practice brings numerous benefits to this population and to the professionals who treat them.

Research objectives

To the best of our knowledge, no study has evaluated the role of PA as a predictor of mortality in cirrhotic patients with a 15-year follow-up.

Research methods

Retrospective cohort study with 129 cirrhotic patients of both genders aged over 18 years. Diagnosis of cirrhosis by liver biopsy. The cut-off value for the PA was 5.4°, a value described in 2012 by Fernandes *et al* for 129 patients evaluated in this study and the cut-off points for the Brazilian population presented in percentiles (P), as described by Mattiello *et al*. Mortality was assessed using the PA percentile using Kaplan-Meier curves and multivariate binary logistic regression models.

Research results

The percentile ranking was more accurate in identifying long-term deaths than the 5.4° PA. Patients with < P50 had a higher number of relevant complications, such as ascites, SBP, liver encephalopathy and HCC. PA is strongly correlated with serum albumin ($P < 0.001$), INR ($P = 0.01$), total bilirubin ($P = 0.02$) and direct bilirubin ($p = 0.003$). PA is correlated with survival time ($P < 0.001$) and length of stay ($P = 0.02$). Logistic regression analysis shows that a 1° increase in PA increases the chance of survival of cirrhotic patients by 17.7%.

Research conclusions

PA is a good predictor of morbidity and mortality for cirrhotic patients.

Research perspectives

Identifying clinical factors that enhance a poor prognosis for cirrhotic patients, such as ascites, encephalopathy, length of stay, is relevant. With this information, it is possible to act early in the clinical management of these patients and increase the effectiveness of the therapeutic response, with consequent improvement in the prognosis and quality of life of this population.

FOOTNOTES

Author contributions: Pinto LP contributed to the methodological development and material support, collected data, interpreted results, conducted data analysis, wrote and revised the manuscript; Marroni AC contributed to the conception and critical review of the manuscript; Czermainski J collected data and interpreted the results; Dahlem MLF contributed to the methodological development and material support; Carteri R conducted data analysis and interpreted the results; Fernandes SA designed the research project, collaborated in writing, and critically reviewed the manuscript; All authors have read and approved the final manuscript.

Institutional review board statement: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the ethics and research committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil, under the number 5203619. All participants signed the Informed Consent Form (TCLE) in advance.

Informed consent statement: All study participants or their legal guardian provided informed written consent about personal and medical data collection prior to study enrolment.

Conflict-of-interest statement: There is no conflict of interest for any of the researchers.

Data sharing statement: No additional data is available for sharing.

STROBE statement: The authors have read the STROBE Statement – checklist of items, and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE Statement – checklist of items.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: https://creativecommons.org/Licenses/by-nc/4.0/

Country/Territory of origin: Brazil

ORCID number: Leticia Pereira Pinto 0000-0001-8543-1587; Claudio Augusto Marroni 0000-0002-1718-6548; Juliana Czermainski 0000-0002-4628-2467; Maria Luiza Fernandes Dahlem 0009-0009-6088-0074; Randhall B Carteri 0000-0003-4124-9470; Sabrina Alves Fernandes 0000-0001-8504-603X.

S-Editor: Liu JH
L-Editor: A
P-Editor: Liu JH

REFERENCES

1 **Huang DQ**, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and

predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; **20**: 388-398 [PMID: 36977794 DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2]

2 **Estes C**, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; **69**: 896-904 [PMID: 29886156 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036]

3 **Bittencourt PL**, Zollinger CC. Manual de cuidados intensivos em hepatologia. Online 2017. [acesso em: maio de 2012]; Available from: sbhepatologia.org.br/wpcontent/uploads/2017/10/Manual-de-Cuidados-Intensivos-em-Hepatologia-1.pdf

4 **Belarmino G**, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, Pereira RM, Caparbo VF, Ravacci GR, Damiani L, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* 2017; **9**: 401-408 [PMID: 28321276 DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.401]

5 **Ramos L**, Eickemberg M, Moreira P, de Oliveira CC. Bioimpedância elétrica. 2012 [DOI: 10.7476/9788523218744.0009]

6 **Nunes G**, Santos CA, Barosa R, Fonseca C, Barata AT, Fonseca J. Outcome and nutritional assessment of chronic liver disease patients using anthropometry and subjective global assessment. *Arq Gastroenterol* 2017; **54**: 225-231 [PMID: 28723979 DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-28]

7 **Fernandes SA**, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012; **49**: 19-27 [PMID: 22481682 DOI: 10.1590/S0004-28032012000100005]

8 **Fernandes SA**. O ângulo de Fase como marcador prognóstico associado ao estado nutricional do cirrótico e à gravidade da doença: do modelo clínico ao experimental. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Medicina: Hepatologia] – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2013

9 **Marroni CA**, Miranda D, Boemeke L, Fernandes SA. Phase angle bioelectrical impedance analysis (BIA) as a biomarker tool for liver disease.Biomarkers in Liver Disease: Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Berlim: Springer Science, 2017; 735-751. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-94-007-7742-2_43-1

10 **Norman K**, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012; **31**: 854-861 [PMID: 22698802 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.05.008]

11 **Mattiello R**, Mundstock E, Ziegelmann PK. Brazilian Reference Percentiles for Bioimpedance Phase Angle of Healthy Individuals. *Front Nutr* 2022; **9**: 912840 [PMID: 35873414 DOI: 10.3389/fnut.2022.912840]

12 **D'Amico G**, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; **44**: 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]

13 **Tsochatzis EA**, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; **383**: 1749-1761 [PMID: 24480518 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5]

14 **Ginès P**, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; **398**: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]

15 **Ruiz-Margáin A**, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, Campos-Murguía A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; **19**: 1941-1949.e2 [PMID: 32890753 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.066]

16 **Saueressig C**, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, Dall'Alba V. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract* 2020; **35**: 1061-1069 [PMID: 33058222 DOI: 10.1002/ncp.10584]

17 **Wong RJ**, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e1920294 [PMID: 32022875 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20294]

18 **Serrano MT**, Sabroso S, Esteban LM, Berenguer M, Fondevila C, Lorente S, Cortés L, Sanchez-Antolin G, Nuño J, De la Rosa G, Salcedo M. Mortality and Causes of Death After Liver Transplantation: Analysis of Sex Differences in a Large Nationwide Cohort. *Transpl Int* 2022; **35**: 10263 [PMID: 35615539 DOI: 10.3389/ti.2022.10263]

19 **Nitski O**, Azhie A, Qazi-Arisar FA, Wang X, Ma S, Lilly L, Watt KD, Levitsky J, Asrani SK, Lee DS, Rubin BB, Bhat M, Wang B. Long-term mortality risk stratification of liver transplant recipients: real-time application of deep learning algorithms on longitudinal data. *Lancet Digit Health* 2021; **3**: e295-e305 [PMID: 33858815 DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00040-6]

20 **Lee GR**, Kim EY. Usefulness of phase angle on bioelectrical impedance analysis as a surveillance tool for postoperative infection in critically ill patients. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1111727 [PMID: 36910475 DOI: 10.3389/fmed.2023.1111727]

21 **Ceolin J**, de Borba EL, Mundstock E, de Oliveira JR, Mattiello R, Bodanese LC. Phase angle of bioimpedance as a marker of inflammation in cardiovascular diseases: A systematic review. *Nutrition* 2023; **112**: 112064 [PMID: 37263162 DOI: 10.1016/j.nut.2023.112064]

22 **Román E**, Poca M, Amorós-Figueras G, Rosell-Ferrer J, Gely C, Nieto JC, Vidal S, Urgell E, Ferrero-Gregori A, Alvarado-Tapias E, Cuyàs B, Hernández E, Santesmases R, Guarner C, Escorsell À, Soriano G. Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis. *Sci Rep* 2021; **11**: 20415 [PMID: 34650096 DOI: 10.1038/s41598-021-99199-8]

23 **Liu YB**, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2022; **28**: 5910-5930 [PMID: 36405106 DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910]

24 **Shi JY**, Yang G, Liu B, Shang X Cui GZ Huang JX, Wang WT, Chen KY, Wang NY. Low Phase Angle Predicts Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Journal of Nutritional Oncology* 2022; **7**: 75-84 [DOI: 10.34175/jno202202003]

25 **Desai AP**, Mohan P, Nokes B, Sheth D, Knapp S, Boustani M, Chalasani N, Fallon MB, Calhoun EA. Increasing Economic Burden in Hospitalized Patients With Cirrhosis: Analysis of a National Database. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; **10**: e00062 [PMID: 31343469 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000062]

26 **Ruiz-Margáin A**, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2015; **47**: 309-314 [PMID: 25618555 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015]

27 **Selberg O**, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; **86**: 509-516 [PMID: 11944099 DOI: 10.1007/s00421-001-0570-4]

28 **Peres WA**, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012; **27**: 2072-2078 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]

29 **Bosy-Westphal A**, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; **30**: 309-316 [PMID: 16804128 DOI: 10.1177/0148607106030004309]