



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Laís Augusti

**Avaliação do estado nutricional, ingestão proteica
e qualidade de vida de indivíduos cirróticos com
encefalopatia hepática**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Coorientador: Prof. Adjunto Carlos Antonio Caramori

**Botucatu
2015**

Laís Augusti

Avaliação do estado nutricional, ingestão proteica e qualidade de vida de indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Coorientador: Prof. Adjunto Carlos Antonio Caramori

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Augusti, Laís.

Avaliação do estado nutricional, ingestão proteica e qualidade de vida de indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática / Laís Augusti. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

Coorientador: Carlos Antonio Caramori

Capes: 40101118

1. Encefalopatia hepática. 2. Nutrição - Avaliação. 3. Fígado - Cirrose. 4. Desnutrição. 5. Qualidade de vida.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Desnutrição; Encefalopatia hepática; Ingestão proteica.

**“Aprender é a única coisa que a gente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende”.**

Leonardo da Vinci

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Augusti e Lourdes**, por serem a razão e a motivação de tudo. Obrigada pela oportunidade, pela compreensão, pelo colo e pelo amor. Sem vocês nada seria possível e nada teria sentido.

Minha gratidão é imensa...

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Andrade Chagas** (*in memoriam*)
por ter sido responsável pelo início do meu interesse pela pesquisa.
Sua partida precoce ainda é sentida, mas seus ensinamentos me
acompanharão para sempre.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. **Fernando Gomes Romeiro**, um exemplo de profissional, pesquisador e ser humano. Aprender com quem se admira é extremamente gratificante. Obrigada pela acolhida, pela paciência e por todo o aprendizado que me proporciona.

Ao meu coorientador, Prof. Adjunto **Carlos Antonio Caramori**, pelo incentivo e estímulos constantes, pela disponibilidade e pela referência de profissional.

À Nutr. Msc. **Mariana Dorna** por ter sido minha porta de entrada na disciplina. Muito disso só foi possível por sua causa. Serei eternamente grata.

Às companheiras de mestrado, **Lívia e Letícia**, obrigada pelo auxílio na coleta de dados, por vibrarem comigo nos momentos de vitória e pelo apoio nos momentos difíceis. À minha estagiária, **Gabriela**, tanto pela ajuda na coleta de dados, quanto pela amizade.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisas Clínicas de Botucatu (UPECLIN), principalmente, **Silvana, Carlos e Paola**, pela ajuda durante os atendimentos. Aos funcionários da **Secretaria do Departamento de Clínica Médica**, da **Seção de Pós-graduação** e da **Biblioteca** pelos auxílios e esclarecimentos.

Aos meus amigos de Botucatu que compartilharam comigo tantos momentos e fazem com que este ainda seja um lugar tão querido por mim. Em especial, **Laís, Thaís, República Lactá, Caroline, André, Karelin e Anelise**. Às minhas grandes amigas-irmãs de Piracicaba, **Susane, Luísa e Raphaela**: obrigada pela amizade e por compreenderem a ausência muitas vezes necessária.

Agradeço ainda aos **pacientes** que participaram do estudo pela confiança e disponibilidade e à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela bolsa e auxílio concedidos, fundamentais para a realização deste estudo.

RESUMO

AUGUSTI LA. **Avaliação do estado nutricional, ingestão proteica e qualidade de vida de indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática.** 2015. 103 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Entre as complicações da cirrose, a encefalopatia hepática (EH) tem alta prevalência e interfere diretamente na qualidade de vida dos pacientes. O estado nutricional possui extrema importância para o prognóstico da doença, estando independentemente ligado a morbimortalidade. Por conta disso, a avaliação nutricional é fundamental para que seja realizado o diagnóstico nutricional precoce e assim se inicie o tratamento dietoterápico. No entanto, a avaliação do estado nutricional desses pacientes é um desafio, porque muitas das ferramentas utilizadas na população saudável podem ter seus resultados afetados pela retenção hídrica e pela depleção muscular, bastante comuns em cirróticos. A dietoterapia indicada para esses pacientes deve ser hipercalórica e hiperproteica, porém, a ingestão de proteínas é historicamente um ponto controverso do tratamento dietético. Nosso objetivo foi avaliar o estado nutricional através de diferentes métodos, a ingestão alimentar com ênfase na ingestão proteica e também a qualidade de vida de pacientes cirróticos com EH e observar a relação desses fatores entre si. O estudo foi transversal e incluiu 60 indivíduos com cirrose e EH submetidos à avaliação do consumo alimentar por recordatório de 24 horas, da qualidade de vida pelo questionário SF-36 e do estado nutricional através da bioimpedância elétrica (BIA), do exame de absorciometria por raios X de dupla energia (DEXA), da avaliação antropométrica e da força de preensão palmar (FAM). A média de idade foi $56,1 \pm 12,9$ anos e 61,7% dos indivíduos tinha EH clinicamente manifesta (os demais tinham a forma subclínica). Na avaliação do estado nutricional, o índice de massa corporal (IMC) detectou prevalência de sobrepeso e obesidade em 56,7% dos indivíduos e os exames de BIA e DEXA mostraram médias elevadas de porcentagem de massa gorda ($29,8 \pm 8,0\%$ e $30,1 \pm 7,0\%$, respectivamente). Ao mesmo tempo, outros indicadores como a FAM e a espessura do músculo adutor do polegar (EMAP) tiveram porcentagens ainda maiores de indivíduos classificados como desnutridos: 81,7% e 73,3%. Através do índice de massa magra apendicular (IMMA), 16,7% da amostra foi classificada com sarcopenia e 7,4% apresentavam obesidade sarcopênica. A média de ingestão proteica ficou abaixo das recomendações ($0,88 \pm 0,41\text{g/kg/dia}$) e a porcentagem de calorias provenientes de proteínas na dieta teve correlação inversa com os escores *Child-Pugh* ($p=0,004$) e MELD ($p=0,0376$). Os indicadores FAM, EMAP, circunferência muscular do braço (CMB) e área muscular do braço corrigida (AMBc) tiveram correlação inversa com escores de prognóstico da cirrose ou com o grau da EH. A qualidade de vida foi mais afetada na limitação por aspectos físicos e capacidade funcional e a FAM foi a única variável que teve correlação com mais de uma categoria. Concluímos que, em nossa amostra, o estado nutricional dos indivíduos é de risco tanto pelos elevados percentuais de massa gorda, como pela alta prevalência de sarcopenia e pelos resultados abaixo dos valores de referências obtidos por métodos como FAM, EMAP, AMBc e CMB. A ingestão proteica teve correlação inversa com os escores de prognóstico da cirrose, porém não foi possível explicar a causa e consequência desses fatores. Sendo assim, a avaliação do estado nutricional em indivíduos cirróticos e com EH deve ser realizada com cuidado, evitando classificar os pacientes por meio de valores isolados e a terapia nutricional adequada deve ser incentivada por parte dos profissionais de saúde.

Descritores: Encefalopatia hepática; Cirrose hepática; Desnutrição; Ingestão proteica

ABSTRACT

AUGUSTI LA. **Assessment of nutritional status, protein intake and quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy.** 2015. 103 f. Dissertation (Master) - Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Botucatu, 2015.

Hepatic encephalopathy (HE) has high prevalence among cirrhosis complications and has a big impact on quality of life of patients. Additionally, the nutritional status of these patients is important and independently linked to morbidity and mortality. For this reason, nutritional evaluation is essential to provide early nutrition diagnosis, allowing the start of the dietary treatment. However, the assessment of nutritional status of these patients is a challenge because many of the tools applied to the healthy population can be altered by water retention and muscle depletion, quite common in cirrhotic. These patients should receive high-calorie and high-protein diet, but the protein intake is historically a controversial point in the dietary treatment of cirrhotic individuals. The aims of this study were to evaluate the nutritional status of cirrhotic subjects with HE by different methods, investigate their food and protein intake and their quality of life, observing the relations of these factors to each other. This was a cross-sectional study that included 60 patients, whose dietary intake was assessed through 24-hour recall, quality of life evaluated using the SF-36 questionnaire and the nutritional status by bioelectrical impedance analysis (BIA), dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), anthropometric assessment and handgrip strength (HGS). The mean age was 56.1 ± 12.9 years, and 61.7% of subjects had overt HE (the remaining patients had the subclinical form). The body mass index (BMI) detected a high prevalence of overweight and obesity (56,7%), whilst BIA and DEXA pointed a high percentage of body fat ($29.8 \pm 8.0 \pm 7.0\%$ and 30.1% , respectively). Other measures such as handgrip strength and thickness of the adductor pollicis muscle (APM) showed higher rates of undernourished subjects: 81.7% and 73.3%. Through the appendicular muscle mass index (AMMI), 16.7% of the sample was classified as sarcopenic and 7.4% with sarcopenic obesity. The protein intake was below the recommendations ($0.88 \pm 0.41\text{g} / \text{kg} / \text{day}$) and the dietary percentage of calories from proteins was inversely correlated with Child-Pugh and MELD scores ($p = 0.004$ and 0.0376). The measures of HGS, APM, arm muscle circumference (MAMC) and corrected arm muscle area (CAMA) were inversely correlated with cirrhosis prognostic scores or the degree of HE. Quality of life was more affected on physical limitations and functional capacity, and the handgrip strength was the only variable correlated with more than one category. We conclude that in our sample the nutritional status was affected by the high body fat percentage, high prevalence of sarcopenia and also by low values obtained with methods such as HGS, APM, MAMC and CAMA. The protein intake was inversely correlated with cirrhosis prognostic scores, but we could not explain the reasons for this relation. Therefore, the assessment of nutritional status in patients with cirrhosis and HE should be carefully performed, because these patients cannot be classified through isolated methods. Furthermore, proper nutrition therapy should be encouraged by health professionals.

Key-words: Hepatic encephalopathy; Liver cirrhosis; malnutrition; protein intake

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACR: aminoácidos de cadeia ramificada

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

AF: ângulo de fase

AI: *Adequate Intake*

AMBc: área muscular do braço corrigida

AS: aspectos sociais

ASG: avaliação subjetiva global

ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

BIA: bioimpedância elétrica

CB: circunferência do braço

CCF: componente físico

CCM: componente mental

CF: capacidade funcional

CMB: circunferência muscular do braço

DCT: dobra cutânea tricipital

DEXA: absorciometria por raios X de dupla energia

DPE: desnutrição proteico-energética

DRI: *Dietary Reference Intake*

EAR: *Estimated Average Requirements*

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

EGS: estado geral da saúde

EH: encefalopatia hepática

EHM: encefalopatia hepática mínima

EMAP: espessura do músculo adutor do polegar

ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

FAM: força do aperto de mão não-dominante

FMB: Faculdade de Medicina de Botucatu

g/d: gramas por dia

g/kg/d: gramas ajustadas ao peso corporal por dia

IMC: índice de massa corporal

IMMA: índice de massa magra apendicular

IOM: *Institute of Medicine*

ISHEN: *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*

kcal/kg/d: calorias ajustadas por peso corporal por dia

kg/m²: quilograma por metro ao quadrado

LAE: limitação por aspectos emocionais

LAF: limitação por aspectos físicos

MELD: *Model for End stage Liver Disease*

NDSR: *Nutrition Data System for Research*

R24h: recordatório de 24 horas

RNI: razão normalizada internacional

SM: saúde mental

SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

UNESP: Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”

UPECLIN: Unidade de Pesquisas Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

VET: valor energético total da dieta

VIT: vitalidade

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 – Fatores etiológicos envolvidos na desnutrição relacionada à cirrose.....	05
Figura 1 - Distribuição das causas de cirrose hepática na amostra	44
Figura 2 - Intervalo de concordância entre os resultados de massa magra e massa gorda por BIA e DEXA	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da população do estudo (n=60)	45
Tabela 2 – Classificações do estado nutricional por diferentes métodos	46
Tabela 3 – Análise do percentual de gordura de acordo com DEXA e BIA	47
Tabela 4 – Análise de correlação de <i>Pearson</i> entre o percentual de gordura avaliado pela DEXA e pela BIA (n=50)	48
Tabela 5 - Correlação entre os indicadores de massa magra avaliados pela DEXA e os demais métodos de avaliação nutricional	50
Tabela 6 - Correlação de <i>Spearman</i> entre os métodos de avaliação do estado nutricional e os indicadores de prognóstico da cirrose	51
Tabela 7 - Ingestão de energia e macronutrientes e suas recomendações (n=60)	52
Tabela 8 - Ingestão de micronutrientes e suas recomendações (n=60)	53
Tabela 9 – Distribuição dos indivíduos quanto à ingestão proteica da dieta (n=60)	54
Tabela 10 - Correlação de <i>Spearman</i> entre a ingestão proteica e os indicadores de prognóstico da cirrose (n=60)	54
Tabela 11 - Consumo alimentar dos indivíduos de acordo com a classificação Child-Pugh (n=60).....	55
Tabela 12 - Distribuição de macronutrientes de acordo com a ingestão proteica (n=60)	55
Tabela 13 - Correlações entre os métodos de avaliação do estado nutricional e a ingestão proteica	57
Tabela 14 - Comparação entre os indicadores do estado nutricional de acordo com a ingestão proteica	58
Tabela 15 - Qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36 (n=52)	59
Tabela 16 - Correlações entre a qualidade de vida e o estado nutricional dos indivíduos do estudo (n=52)	60
Tabela 17 - Comparação entre a qualidade de vida de acordo com o prognóstico da doença (n=52)	61

SUMÁRIO

Introdução	01
1. Avaliação do estado nutricional em indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática.....	03
2. Ingestão proteica na encefalopatia hepática: panorama atual	13
Justificativa	26
Hipótese	28
Objetivos	30
Casuística e Métodos	32
1. Casuística	33
2. Métodos.....	33
2.1 Critérios de inclusão.....	33
2.2 Critérios de exclusão	34
2.3 Avaliação clínica e estadiamento da EH	34
2.4 Avaliação bioquímica	35
2.5 Avaliação nutricional	36
2.5.1 Classificação do estado nutricional	38
2.6 Avaliação do consumo alimentar	39
2.7 Avaliação da qualidade de vida	40
2.8 Análise estatística	40
Resultados	42
1. Caracterização dos indivíduos incluídos no estudo.....	43
2. Estado nutricional.....	45
3. Consumo alimentar	51
4. Qualidade de vida.....	58
Discussão	61
1. Classificação do estado nutricional por diversos métodos e sua associação com os escores de prognóstico da cirrose.....	62
2. Ingestão proteica e sua relação com o estado nutricional e o prognóstico da cirrose	69
Conclusões	75
Referências Bibliográficas	77
Anexos	96
Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (2012)	97
Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (2014)	98
Anexo 3. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (2015)	99
Anexo 4. Termo de consentimento livre e esclarecido (paciente)	100
Anexo 5. Termo de consentimento livre e esclarecido (responsável)	102

INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) é uma das mais graves complicações da cirrose na qual as manifestações neuropatológicas são causadas principalmente pela entrada da amônia nas células neurais. Em muitos casos, a EH não é totalmente reversível, mas seu tratamento continua focado na correção do distúrbio desencadeante, na diminuição da formação da amônia a partir do cólon e na adequação nutricional (BUTTERWORTH, 2002; FERENCI et al., 2002).

O diagnóstico nutricional precoce é essencial para o tratamento da EH, tanto pelo envolvimento do músculo no metabolismo da amônia, quanto pela relação direta entre o estado nutricional e a mortalidade na cirrose (CHEUNG, 2012; AMODIO et al., 2013). Nesse sentido, a fim de recuperar o estado nutricional e, principalmente, a massa magra desses pacientes, a dietoterapia torna-se uma ferramenta imprescindível no tratamento da doença e a ingestão proteica possui papel fundamental (PLAETH et al., 2006; CHADALAVADA et al., 2010; AMODIO 2013).

A introdução do assunto será apresentada a seguir em dois tópicos: o primeiro sobre a avaliação do estado nutricional em indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática e o segundo destinado a revisar a literatura sobre as recomendações atuais e o histórico relacionado à ingestão de proteínas na EH (artigo de revisão escrito pela mestranda, submetido à revista *Nutrire* ISSN 2316-7874 em julho de 2013, aprovado em janeiro de 2014 e previsto para publicação na edição de dezembro de 2014).

1. Avaliação do estado nutricional em indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática

Após a primeira manifestação clínica da encefalopatia hepática (EH), o prognóstico de pacientes cirróticos piora consideravelmente. A sobrevida desses indivíduos é de 42% no primeiro ano, diminuindo para valores em torno de 16 a 22% após 5 anos, comparada a 55 a 70% em pacientes cirróticos sem EH (BUSTAMANTE et al., 1999; LEWIS; HOWDLE, 2003; TORIS et al., 2011; KHUNGAR; POORDAD, 2012).

De acordo com a *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN), além da EH, a desnutrição é outra complicação comum da cirrose determinante para o prognóstico desses pacientes (AMODIO et al., 2013).

Estudos anteriores mostraram que a desnutrição representa um fator prognóstico independente para a sobrevida em pacientes cirróticos (MERLI et al., 1996; ALBERINO et al., 2001; SAM; NGUYEN, 2009; MONTANO-LOZA et al., 2012). Sendo o fígado um importante regulador do metabolismo, estoque, síntese e absorção de nutrientes, a gravidade da desnutrição aumenta concomitantemente com a diminuição da função hepática, fazendo com que pacientes com hepatopatias mais avançadas estejam mais propensos à desnutrição (ÁLVARES-DA-SILVA; SILVEIRA, 2005; CARVALHO; PARISE, 2006; MERLI et al., 2010, CHEUNG et al., 2012).

Em pacientes com EH, aproximadamente 75% sofrem de desnutrição moderada a grave, com perda de massa muscular e de depósitos energéticos, segundo o *guideline* da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), publicado em 2014 (VILSTRUP et al., 2014). A desnutrição está associada à maior frequência de EH, principalmente devido ao envolvimento

dos músculos no metabolismo da amônia (OLDE DAMINK et al. 2002; HUISMAN et al. 2011; MERLI et al., 2012).

A melhor definição para a desnutrição na cirrose avançada é a desnutrição proteico-energética (DPE), na qual tanto a massa magra quanto a massa gorda podem estar depletadas (MERLI et al., 2012). Embora essa diminuição em ambos os tecidos seja reconhecida como caquexia, a perda predominante de massa muscular na cirrose sugere que a sarcopenia, ou perda de massa muscular esquelética, é a primeira consequência nutricional (MERLI et al., 2012; PERIYALWAR; DASARTHY, 2012).

Além disso, o excesso de peso vem sendo cada vez mais observado em pacientes cirróticos e convive, na maioria das vezes, com a depleção muscular (EVERHART et al., 2009; BERZIGOTTI et al., 2011; JEEJEEBHOY, 2012). Essa condição ambígua entre o excesso de tecido adiposo e a depleção muscular é denominada obesidade sarcopênica e possui os riscos acumulados de cada um dos dois fenótipos de composição corporal (PRADO et al., 2012).

Patogênese da desnutrição na encefalopatia hepática

A etiologia da desnutrição na cirrose hepática é multifatorial (Quadro 1) (TEIUSUANO et al., 2012). Alguns dos principais fatores que estão envolvidos na etiologia da DPE na doença hepática crônica são o consumo alimentar insuficiente, o gasto energético basal aumentado por conta do hipercatabolismo, o comprometimento da absorção de nutrientes e os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, resultando no estado hipermetabólico (TSIAUSI et al., 2008; CHEUNG et al., 2012). Em indivíduos cirróticos com EH, esses fatores estão ainda associados às habilidades cognitivas restritas, que diminuem sua capacidade de se preocupar com a alimentação e seguir as recomendações nutricionais indicadas (MERLI et al., 2012).

Quadro 1 – Fatores etiológicos envolvidos na desnutrição relacionada à cirrose

Consumo alimentar reduzido	Anorexia
	Saciedade precoce
	Ascite (redução de complacência abdominal)
	Encefalopatia Hepática (nível de consciência alterado)
	Hospitalizações frequentes
Absorção deficiente	Fluxo inadequado da bile
	Supercrescimento bacteriano intestinal
	Insuficiência pancreática
	Anastomoses (<i>shunts</i>) portosistêmicas
Alterações metabólicas	Hipercatabolismo proteico
	Homeostase da glicose alterada (déficit de gliconeogênese)
Fatores iatrogênicos	Restrições dietéticas muito limitantes
	Exames e procedimentos frequentes, vários deles exigindo períodos de jejum (endoscopia, paracentese, ultrassonografia)
	Diurese aumentada (pelo uso de diuréticos)
	Distensão abdominal pela terapia com lactulose

Fonte: Teisvano et al., 2012 (adaptado)

Avaliação do estado nutricional

Pela influência da desnutrição no prognóstico de portadores de cirrose, torna-se fundamental avaliar adequadamente o estado nutricional desses pacientes para instituir o suporte nutricional de forma precoce (PLAUTH et al., 2006; CHEUNG et al., 2012; AMODIO et al., 2014; VILSTRUP et al., 2014).

As mudanças nos compartimentos corporais causadas pela cirrose tornam essa tarefa bastante complexa, tanto pelo aumento no catabolismo proteico e perda de massa muscular, como pelas mudanças no estado de hidratação (CHEUNG et al., 2012; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ, 2013; AMODIO et al., 2014; VILSTRUP et al., 2014). Esses pacientes apresentam complicações como ascite e edema e alguns autores sugerem que antes mesmo que estas alterações sejam detectadas clinicamente já pode haver aumento da água corporal (MCCULLOUGH et al., 1991; OLDROYD et al., 1993). A obesidade sarcopênica também

influencia esses resultados, dificultando o diagnóstico nutricional (PRADO et al., 2012). Por conta desses fatores, os métodos mais utilizados de avaliação nutricional apresentam limitações para aplicação em cirróticos com EH.

Aplicação de métodos de avaliação do estado nutricional na cirrose e EH

Entre os métodos mais comuns de avaliação do estado nutricional está a avaliação subjetiva global (ASG), um instrumento utilizado na prática hospitalar e que coleta informações sobre a ingestão alimentar, alterações de peso e sintomas gastrointestinais, incluindo o exame físico com foco na perda de gordura subcutânea, depleção muscular, edema e ascite (DETSKY et al., 1987). Contudo, apesar da ASG ser uma importante ferramenta de triagem nutricional, ela pode levar ao subdiagnóstico da desnutrição em portadores de cirrose, principalmente por usar como parâmetro antropométrico apenas o peso corporal, frequentemente alterado por edema e ascite (GOTTSCHALL et al., 2004; CHEUNG et al., 2012; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2013).

Por outro lado, a antropometria é considerada um método objetivo de análise do estado nutricional (DUARTE, 2007). Entre suas vantagens estão o uso de equipamentos de fácil aquisição e baixo custo, a utilização de técnicas não invasivas e a obtenção rápida de resultados. Da mesma forma, a ascite e o edema alteram o peso corporal e o índice de massa corporal (IMC), subestimando a prevalência de desnutrição caso não seja utilizado o peso seco (MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2013). Embora exista uma classificação de IMC para pacientes com cirrose que considera a presença de ascite, ela não tem sido amplamente utilizada em pesquisas, talvez porque estabeleça apenas um ponto de corte para desnutrição (pacientes sem ascite $IMC \leq 22 \text{ kg/m}^2$, ascite moderada $\leq 23 \text{ kg/m}^2$ e ascite tensa $\leq 25 \text{ kg/m}^2$), sem informar valores de classificação para eutrofia e excesso de peso (CAMPILLO et al., 2006). A maioria dos estudos continua utilizando o peso seco, estimado pela dedução do

peso da ascite e do edema a partir da avaliação clínica, valores de peso anteriormente documentados, volume de ascite removido e referências da literatura (JAMES, 1989; MORGAN et al., 2006, AMODIO et al., 2013).

As pregas cutâneas, a circunferência e a área muscular do braço corrigida (CMB e AMBc) não costumam ser alteradas pela retenção hídrica, exceto quando há edema generalizado. Estudos já demonstraram que essas medidas são úteis na avaliação do estado nutricional em cirróticos (MERLI et al., 1996; ALBERINO et al., 2001; DUARTE, 2007; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ, 2013). Porém o excesso de peso também pode dificultar a identificação de perda de massa muscular (JACKSON; POLLOCK, 1985; ANJOS, 2002). Além disso, as classificações desses parâmetros são baseadas em valores obtidos em populações saudáveis, o que também pode dificultar a avaliação de indivíduos cirróticos (VANNUCHI et al., 1996).

A espessura do músculo adutor do polegar (EMAP) é uma medida antropométrica menos influenciada pela retenção hídrica e excesso de peso (LAMEU et al., 2004; BRAGAGNOLO et al., 2009; NUNES et al., 2012). Sua aplicação é simples e sem necessidade de equações, como no caso da CMB (COBÊRO et al., 2012). Alguns autores têm padronizado medidas da EMAP para indivíduos saudáveis e outros já a utilizam para avaliar o risco nutricional em pacientes hospitalizados, cardiopatas, cirúrgicos, críticos e com câncer (LAMEU et al., 2004; ANDRADE; LAMEU, 2007; ANDRADE et al., 2005; BRAGAGNOLO et al., 2009; FREITAS et al., 2010; GONZALEZ et al., 2010).

A bioimpedância elétrica (BIA) é um método de análise da composição corporal considerado rápido, não invasivo e de boa reprodutibilidade (THOMAS et al., 1992). O exame de BIA baseia-se nas propriedades de condutividade elétrica dos tecidos corporais. A partir da aplicação de uma corrente elétrica de pequena amperagem no corpo, ocorre uma oposição ao fluxo dessa corrente, que será medida como um valor de impedância. A

impedância possui dois componentes, a resistência e a reactância, que permitem a determinação dos valores de água corporal, massa magra e gorda, massa celular corporal e ângulo de fase (AF) (LUKASKI, 2013; BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005). Em várias populações, os valores de AF têm sido considerados indicadores de mortalidade e morbidade (KYLE et al., 2004; CÔMODO et al., 2009. FERNANDES et al., 2012; 2013).

Porém, como os resultados da BIA podem ser afetados por fatores como alimentação, exercício físico e ingestão de líquidos antes da avaliação e, principalmente, pelas alterações hídricas como desidratação, retenção hídrica e uso de diuréticos, na presença de cirrose seu uso é controverso (PANELLA et al., 1995; PLAUTH et al., 1997; MORGAN et al., 2006).

A força de preensão palmar (FAM) medida pelo dinamômetro é uma forma de avaliação da força muscular que está sendo cada vez mais utilizada como indicador do estado nutricional (CHEUNG et al., 2012; AMODIO et al., 2013; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2013). Sua aplicação é simples e estudos prévios para avaliar a depleção muscular em indivíduos cirróticos já mostram que a FAM é um preditor independente de descompensação da cirrose (FIGUEIREDO et al., 2000; ÁLVARES-DA-SILVA; SILVEIRA, 2005; PENG et al., 2007; HUISMAN et al., 2011; FERNANDES et al., 2012).

Métodos mais sofisticados para a avaliação da composição corporal são a quantificação de potássio corporal, a diluição de isótopos, a análise da ativação de nêutrons *in vivo* (IVNAA), a absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) e as análises por tomografia computadorizada, no nível da terceira vértebra lombar (L3) ou no nível da cicatriz umbilical para medir a espessura do músculo psoas (PLAUTH, 2006; ENGLESB et al., 2010; CHEUNG et al., 2012; HOLT et al., 2012; MONTANO-LOZA et al., 2012; DURAND et al., 2014). Contudo, a aplicação desses métodos é limitada pelos custos elevados, por envolverem maior complexidade técnica e pelas dificuldades para utilizá-los repetidamente

para monitorar as alterações do estado nutricional (CHEUNG et al., 2012; AMODIO et al., 2013).

O exame da DEXA merece especial atenção porque é o mais utilizado para validação de métodos duplamente indiretos de avaliação da composição corporal (RECH et al., 2007). Seus resultados são bastante confiáveis e a técnica baseia-se na medida de três componentes corporais: densidade mineral óssea, gordura corporal e massa livre de gordura. A DEXA diferencia os tecidos corporais por meio da passagem de fótons de energia, que atravessam ossos e tecidos moles de cada indivíduo até atingir o detector (KOHRT, 1995). Este método, por permitir a estimativa dos segmentos corporais (membros superiores, inferiores e tronco), possibilita ainda o cálculo do índice de massa magra apendicular (IMMA) (WAGNER; HEYWARD, 1997; RECH et al., 2007).

O IMMA proporciona uma medida mais precisa da massa muscular, especialmente por não usar a densidade óssea, que difere com a idade, etnia e em resposta a medicamentos (AMODIO et al., 2013; BOSY-WESTPHAL; MÜLLER, 2014). O índice é calculado a partir da somatória da massa muscular apendicular dos quatro membros, livres de tecido adiposo e ósseo, dividida pela altura ao quadrado (BAUMGARTNER et al., 1998; BOSY-WESTPHAL; MÜLLER, 2014). Através desse cálculo, alguns estudos classificam indivíduos com IMMA inferior a dois desvios-padrão abaixo dos valores de referência para a população adulta saudável ($<7,26 \text{ kg/m}^2$ para homens e $<5,45 \text{ kg/m}^2$ para mulheres) como sarcopênicos. Havendo sarcopenia e porcentagem de massa gorda maior $>27\%$ para homens e $>38\%$ para mulheres, esses indivíduos são classificados como obesos sarcopênicos (BAUMGARTNER et al., 1998; BAUMGARTNER, 2000; WATERS et al., 2008; PRADO et al., 2012). Estudos utilizando o IMMA em cirróticos ainda são escassos, mas seu uso na cirrose é interessante por ser uma ferramenta que exclui a interferência do estado de

hidratação e do excesso de peso, focando apenas na massa magra corporal (HAYASHI et al., 2013).

Recomendações dos guidelines

A *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) publicou em 1997 um *guideline* de nutrição na doença e no transplante hepático em que recomendava a avaliação antropométrica, especialmente pela estimativa da gordura corporal através da somatória de quatro dobras cutâneas, como o melhor método indireto para avaliar a composição corporal de gordura em indivíduos cirróticos. A utilização da BIA já era tida como controversa por conta das mudanças dos compartimentos corporais dos pacientes cirróticos e a utilização de exames como a DEXA e a IVNAA eram sugeridas como métodos mais adequados para avaliação da composição corporal desses pacientes, principalmente em estudos. A FAM apontava como um método promissor de avaliação do estado nutricional, após um estudo com indivíduos com doença hepática alcoólica em que a FAM se mostrou um fator preditor independente para a evolução do paciente (MENDENHALL et al., 1995). A ASG era considerada um método útil para triagem nutricional, mas não era indicada para o acompanhamento quantitativo das mudanças nutricionais (PLAETH et al., 1997).

Em 2006, em seu *guideline* sobre nutrição enteral nas doenças hepáticas, a ESPEN fez recomendações semelhantes quanto à avaliação do estado nutricional. Foram consideradas adequadas a utilização da ASG, da avaliação antropométrica e da FAM para identificação da desnutrição. Métodos como a DEXA, a IVNAA e a diluição de isótopos foram recomendados para a análise precisa da composição corporal. O AF e a massa celular corporal fornecidos pela BIA foram indicados como superiores à parâmetros como a antropometria e a excreção de creatinina urinária de 24 horas, embora existam limitações para pacientes com ascite (PLAETH et al, 2006).

Somente em 2010 foi publicada uma revisão específica sobre nutrição para pacientes com encefalopatia hepática. Em suas orientações para a avaliação do estado nutricional, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) ressalta a necessidade da avaliação nutricional não só em pacientes hospitalizados, mas também para pacientes em acompanhamento ambulatorial. O exame físico é recomendado, pois pode revelar indícios de risco nutricional, a dobra cutânea tricípital (DCT) indicada para avaliação das reservas de tecido adiposo e a circunferência muscular do braço (CMB) para avaliar a massa muscular. Exames laboratoriais, como a albumina, e ferramentas de triagem nutricional também são sugeridos (CHADALAVADA et al., 2010).

No consenso da ISHEN sobre o tratamento nutricional na EH, publicado em 2013, os autores ressaltam que além das alterações no estado de hidratação, que podem influenciar métodos como a antropometria e BIA, a remodelação óssea característica da cirrose também pode afetar métodos baseados em dois compartimentos (massa magra e massa gorda). A FAM foi novamente indicada como um marcador sensível e específico para depleção muscular (AMODIO et al., 2013).

Esse *guideline* da ISHEN evidencia que técnicas de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética estão sendo cada vez mais utilizadas para o estudo da massa muscular esquelética. Ressalta ainda que as técnicas de avaliação de depleção e função muscular, como a FAM e os exames de imagem, têm boa correlação com a massa muscular em homens, mas não em mulheres. Por conta da limitação desses métodos, a ISHEN sugere o desenvolvimento de ferramentas de triagem nutricional compostas por variáveis apropriadas, de fácil reprodução, e que sejam validadas para aperfeiçoar o manejo nutricional desses pacientes (AMODIO et al., 2013).

Em 2014, no *guideline* da AASLD e da EASL sobre Encefalopatia Hepática foi abordada a importância do estado nutricional na EH. Foi destacado que a antropometria, a

FAM e o exame físico são métodos práticos e úteis de avaliação nutricional e que além da retenção hídrica, a obesidade também representa uma limitação para a avaliação antropométrica. Ferramentas como a BIA e a DEXA também foram indicadas (VILSTRUP et al., 2014).

Considerações finais

Tanto para a cirrose quanto para a encefalopatia hepática ainda não há consenso sobre os métodos de avaliação do estado nutricional que devem ser aplicados para obtenção do diagnóstico nutricional. Por isso, na prática clínica, a escolha dos métodos é baseada em custos, logística, viabilidade e a na necessidade da avaliação específica da composição corporal (PERIYALWAR; DASARATHY, 2012).

Em pesquisas, a aplicação de métodos de imagem como a tomografia computadorizada e a DEXA permitem diagnósticos mais precisos, porém não são indicados para o acompanhamento do estado nutricional através de aplicações consecutivas na prática clínica, visto que envolvem o uso de radiação ionizante (AMODIO et al., 2013).

Na literatura há diversos estudos sobre a avaliação do estado nutricional em cirróticos, mas não exclusivamente sobre indivíduos com encefalopatia hepática, que são pacientes consideravelmente mais difíceis de serem avaliados por estarem em estágio mais avançado da cirrose, com complicações psiquiátricas, limitações de mobilidade, alterações no estado de hidratação e propensão à depleção muscular. Na presença desses fatores, métodos de fácil aplicação e menos influenciados pela retenção hídrica seriam mais adequados para esses pacientes.

2. Ingestão proteica na Encefalopatia Hepática: Panorama atual

A encefalopatia hepática (EH) pode ser definida como um distúrbio nas funções do sistema nervoso central como consequência de complicações agudas ou crônicas da insuficiência hepática (JONES; WEISSENBORN, 1997; BLEI; CÓRDOBA, 2001). Em pacientes com cirrose hepática, a EH está presente em cerca de 30-45% dos casos e a encefalopatia hepática mínima (EHM) em 80% destes pacientes (BAJAJ, 2008; KHUNGAR; POORDAD, 2012). A literatura é escassa quanto à incidência da EH, porém um estudo asiático reportou a incidência de 8% ao ano em pacientes cirróticos sem história prévia de descompensação da cirrose (MORIWAKI et al., 2010).

A classificação mais utilizada para a EH é a escala de *West Haven* que divide a EH em quatro graus. Os critérios para classificação são: grau 1: confusão mental discreta, lentidão psicomotora, discurso arrastado; grau 2: sonolência, letargia, lentidão psicomotora grave, comportamento inapropriado, desorientação intermitente; grau 3: sonolência importante (porém ainda passível de despertar), desorientação persistente, amnésia, confusão importante e grau 4: coma (FERRENCI et al., 2002; BAJAJ et al., 2011).

A fisiopatologia da EH é complexa e multifatorial, mas a amônia parece ser o composto cujo acúmulo no sangue melhor explica as alterações clínicas e neuropatológicas (BUTTERWORTH, 2002; BLEI; CÓRDOBA, 2008). Em indivíduos saudáveis, os produtos metabólicos absorvidos pelo intestino são normalmente detoxificados no fígado. Entretanto, em cirróticos, esse mecanismo é prejudicado e leva ao acúmulo sistêmico de subprodutos do metabolismo intestinal, em especial da amônia. Segue-se a passagem da amônia pela barreira hematoencefálica, onde ocorre a conversão da amônia à glutamina. Esta substância leva ao edema dos astrócitos, favorecendo o aparecimento da EH (BUTTERWORTH, 2002; HÄUSSINGER et al., 2007).

A amônia também é metabolizada no músculo esquelético, que pode removê-la da circulação e convertê-la à glutamina (MIZOCK; FACP, 1999; BUTTERWORTH, 2002). Porém, em cirróticos a desnutrição chega a acometer 50–90% dos indivíduos e é caracterizada tanto pela perda de massa magra, quanto de massa gorda (CHEUNG et al., 2012; PERIYALWAR; DASARATHY, 2012). Nesses pacientes, o aumento do catabolismo de proteínas musculares induz a liberação de glutamina pelo músculo, que é então transportada ao intestino delgado e ao rim para ser convertida em ácido glutâmico e amônia, contribuindo para o aumento na concentração de amônia circulante (MIZOCK; FACP, 1999).

Didaticamente, o curso clínico da EH em pacientes cirróticos pode ser dividido em três fases. A primeira fase ocorre quando as manifestações neurológicas atingem sua maior gravidade. A segunda fase é de recuperação, após o episódio de EH, seguida da fase pós-recuperação, em que os cuidados principais são voltados na prevenção de novos episódios de EH. Nas três fases, o foco do tratamento da EH permanece voltado apenas à correção do distúrbio desencadeante e à diminuição da formação (e da absorção) da amônia pelo cólon. Os tratamentos de escolha são os antibióticos, os dissacarídeos não absorvíveis (lactulose e lactitol) e, no passado, a restrição de proteínas por via oral (MULLEN et al., 2004).

Restrição proteica na EH: um breve histórico

O princípio da recomendação de restrição proteica para pacientes com EH tinha como base a importância dos compostos nitrogenados na fisiopatologia da EH. Os defensores dessa conduta acreditavam que ao reduzir a ingestão de alimentos ricos em proteínas, a quantidade de nitrogênio que chegaria ao trato gastrointestinal seria menor, diminuindo a produção e absorção da amônia (BUTTERWORTH, 2002; KHUNGAR; POORDAD, 2012).

Em 1883, um estudo experimental mostrou sintomas neurológicos em cães submetidos à anastomose portocava após oferta de dieta rica em carnes (HANN et al., 1883 In MERLI; RIGGIO, 2009). Em 1932, outro estudo identificou a melhora significativa da “encefalite”, como era denominada a EH na época, após a substituição da dieta rica em carne por uma dieta que continha leite e pão (BALO; KORPASSY, 1932).

Já em 1952, a restrição proteica foi pela primeira vez proposta como uma possível opção terapêutica na EH. Philips et al. (1952) realizaram um estudo, não controlado, sobre a síndrome de coma hepático iminente em indivíduos cirróticos submetidos ao controle da ingestão de alimentos ricos em nitrogênio. Segundo os autores, a restrição proteica possibilitou o controle das crises de EH (PHILLIPS et al., 1952; SCHWARTZ et al., 1954).

Em 1954, Sherlock et al. publicaram um estudo com relatos de caso de EH em que se concluiu que os sintomas neurológicos eram controlados com uma dieta que continha apenas 20g de proteínas (SHERLOCK et al., 1954). A partir de então, a restrição proteica foi muito utilizada na prática clínica. Até mesmo no final da década de 80, um importante livro texto de hepatologia americano recomendava a restrição total de proteínas durante períodos graves do curso da hepatopatia e apenas 20g durante os períodos de recuperação (SHERLOCK, 1989).

Vale ressaltar que, de acordo com as diretrizes publicadas pelo *The Institute of Medicine of the National Academies* em 2002, a recomendação proteica para adultos saudáveis é de 56g/dia para homens e 46g/dia para mulheres, o que representa 10 a 35% do valor energético total. A média de ingestão considerada normoproteica é de 0,8 a 1,1g/kg de peso corporal/dia (TRUMBO et al., 2002; PLAUTH et al., 2006). Dietas com valores de proteína abaixo de 0,8g/kg de peso corporal/dia são consideradas hipoproteicas e com valores iguais ou maiores que 1,2g/kg/dia são tidas como hiperproteicas (CUPPARI, 2010).

Motivos e argumentos contra a restrição proteica

A desnutrição é prevalente em pacientes cirróticos e está associada à perda de massa muscular e conseqüente piora da EH, sendo um fator de risco independente na mortalidade destes indivíduos (ALBERINO et al., 2001; CHEUNG et al., 2012; MONTANO-LOZA et al., 2012). Na cirrose a desnutrição está envolvida com complicações como ascite refratária, peritonite bacteriana, síndrome hepatorenal, hemorragia digestiva e EH (KALAITZAKIS et al., 2007; MERLI; RIGGIO, 2009; CHEUNG et al., 2012; PERIYALWAR; DASARATHY, 2012; MERLI et al., 2013). Em um estudo brasileiro com 300 pacientes, os autores correlacionaram a desnutrição com a gravidade da cirrose hepática, representada pela classificação *Child-Pugh*, em que a classe A é caracterizada pela cirrose compensada e as classes B e C como cirrose descompensada. No estudo, 95% dos pacientes com classificação *Child-Pugh C* apresentaram desnutrição, comparados com 84% dos pacientes classificados com *Child-Pugh B* e 46% dos *Child-Pugh A* (CARVALHO; PARISE, 2006). A diminuição da ingestão energética, a utilização prejudicada de substratos e o aumento das necessidades energéticas estão entre os fatores etiológicos da desnutrição em pacientes com doenças hepáticas (KONDRUP; MULLER, 1997; PENG et al., 2007; TSIAUSI et al., 2008)

Esse aumento nas necessidades energéticas está relacionado ao hipermetabolismo e ao hipermetabolismo de indivíduos com doenças hepáticas graves. A cirrose diminui a capacidade dos hepatócitos em armazenar, sintetizar e degradar o glicogênio. Por isso, indivíduos cirróticos mantêm gliconeogênese a partir de fontes alternativas como as proteínas e gorduras. Após um curto período de jejum noturno, a taxa de catabolismo de proteínas e gorduras em indivíduos cirróticos equivale à de indivíduos normais após 2 ou 3 dias de jejum (CHEUNG et al., 2012).

Além disso, na cirrose a resistência insulínica afeta principalmente a utilização de

glicose. Pacientes cirróticos em jejum apresentam níveis séricos de insulina três vezes maiores que indivíduos saudáveis (KALAITZAKIS et al., 2007). A resistência insulínica diminui a utilização periférica de glicose e contribui para a redução da produção hepática de glicose a partir da glicogenólise. Devido à hiperinsulinemia, a utilização de glicose a partir do glicogênio é dificultada, o que leva à maior utilização de proteínas e gorduras como fontes energéticas alternativas (MERLI; RIGGIO, 2009; KALAITZAKIS et al., 2007; CHEUNG et al., 2012).

Apesar da necessidade de mais estudos para se determinar os mecanismos de ação do hipermetabolismo, evidências indiretas sugerem influência da hiperatividade adrenérgica e de citocinas inflamatórias. A resistência ao fluxo venoso do trato gastrointestinal para o fígado cirrótico resulta em edema da mucosa, o que dificulta a absorção de nutrientes. Ao mesmo tempo, a resistência ao fluxo venoso portal aumenta a liberação de óxido nítrico, que promove a vasodilatação esplâncnica e reduz o retorno venoso. O edema da mucosa também promove a quebra da barreira intestinal e a translocação de produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos provenientes de bactérias. Os produtos bacterianos que atingem o sangue venoso portal chegam ao fígado, causando inflamação e liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Dessa forma, o portador de cirrose mantém um estado inflamatório crônico que perpetua seu estado hipermetabólico (MULLER, 2007; ROMEIRO et al., 2013).

Assim, levando-se em conta todos esses fatores, especialmente o hipercatabolismo proteico, a restrição de proteínas em pacientes com cirrose e EH pode ser prejudicial e aumentar o risco de complicações (PLAETH et al., 2006; BAJAJ, 2008; MERLI; RIGGIO, 2009; AMODIO et al., 2013).

Em um ensaio clínico de 1989, Swart et al. avaliaram o impacto de uma dieta contendo 40, 60 ou 80g de proteínas ao dia em 8 pacientes cirróticos submetidos previamente a uma dieta de restrição proteica em decorrência de episódios anteriores de EH. Todos os pacientes apresentaram balanço nitrogenado (BN) negativo em vigência da dieta com 40g de proteínas ao dia e atingiram BN positivo quando a oferta proteica diária foi de 80g. Baseado em tais achados, os autores sugeriram que dietas com menos de 60g ao dia por proteína não deveriam ser prescritas, visto que as necessidades proteicas de indivíduos cirróticos são significativamente maiores do que as de indivíduos saudáveis (SWART et al., 1988; SWART ET AL., 1989).

Nielsen et al. (1995) avaliaram o impacto da realimentação oral no BN e no estado nutricional de 15 pacientes cirróticos em condições clínicas estáveis. A oferta inicial média de proteínas foi 0,9g/kg/dia e a final 1,7g/kg/dia, que resultou em boa retenção nitrogenada, similar ao que ocorre em pacientes desnutridos. Foi visto ainda que o aumento na ingestão de proteínas relacionou-se com a síntese proteica, mas não com a ocorrência de episódios de EH (NIELSEN et al., 1995; KONDRUP et al., 1997).

Também em 1995, um estudo caso-controle correlacionou a ingestão alimentar de 134 pacientes cirróticos hospitalizados com a gravidade da EH durante 28 dias. Para essa correlação foi utilizada a média semanal da ingestão alimentar, obtida através da aplicação de recordatórios alimentares de 24 horas, 3 dias por semana. Apesar dessa média da ingestão alimentar ser considerada um método limitado de avaliação do consumo, constatou-se que os pacientes com maior ingestão proteica obtiveram melhora clínica da EH durante a internação, comprovada a partir de avaliações clínicas e exames laboratoriais. Enquanto isso, os pacientes com menor ingestão proteica apresentaram piora do estado mental (MORGAN et al., 1995).

Em 2004, um ensaio clínico avaliou as consequências da restrição proteica na EH em

20 pacientes que foram randomizados de forma a receber dieta enteral contendo 1,2g/kg/dia ou quantidades crescentes de proteínas, sendo a dieta apteica nos dias 0 a 3, com 12g de proteínas nos dias 4 a 6 e com 24g de proteínas nos dias 7 a 10. O estudo concluiu que não há benefício algum na restrição proteica e que a dieta com baixo conteúdo de proteínas aumenta o catabolismo proteico, contribuindo para a piora do estado nutricional e da EH (CÓRDOBA et al., 2004; SHAWCROSS; JALAN, 2005).

Estudos sobre condutas nutricionais

Desde os primeiros estudos sobre restrição proteica na década de 50, a recomendação de dietas restritas em proteínas foi amplamente aceita com intuito de prevenir a piora da EH. Em 1999, uma pesquisa envolvendo 64 serviços de nutrição do Reino Unido avaliou o tratamento utilizado em pacientes cirróticos com EH durante os últimos 12 meses. Dentre os 1046 pacientes incluídos no estudo, 73% foram submetidos a algum grau de restrição proteica, sendo que 40% deles receberam de 30 a 50g de proteínas ao dia e 33% receberam menos de 30g ao dia (SOULSBY; MORGAN, 1999).

Em 2005, a *Italian Society of Gastroenterology* desenvolveu uma pesquisa *online*, que questionou a opinião de médicos italianos sobre a prescrição dietética em casos de cirrose e EH moderada ou grave. Para a EH leve, 72% dos médicos escolheram a prescrição dietética de 30 a 50g de proteínas ao dia, enquanto na EH grave a prescrição escolhida foi de menos de 30g por dia de proteínas em 52% das respostas (MERLI; RIGGIO, 2009).

Em 2006, na Espanha, médicos foram questionados sobre o tratamento para pacientes com EH persistente ou episódica. A restrição proteica era feita em 52% dos pacientes com EH episódica e em 40% daqueles com EH persistente (VERGARA-GÓMEZ et al., 2006).

Também em 2006, foi realizado um estudo com 28 nutricionistas de hospitais

públicos e privados da Austrália em que 26 deles tinham cargo de supervisor de alunos nos hospitais. Apenas 36% dos nutricionistas relataram que recomendavam dieta com mais de 1g/kg/dia de proteínas para pacientes cirróticos com EH (HEYMAN et al., 2006).

Fonte proteica

Ainda nos anos 50, um estudo comparou a ingestão de caseína com a infusão de proteínas do sangue em pacientes com hepatopatas graves. Os autores sugeriram que o aumento sanguíneo de amônia era menor com o consumo de caseína do que com as proteínas do sangue e, desde então, começou-se a estudar mais sobre a interferência da fonte de proteínas na EH (BESSMAN; MIRICK, 1958).

Shaw et al. (1983) avaliaram o efeito de uma dieta contendo 8 a 10% do valor energético total em proteína animal (carne bovina) ou vegetal (feijão) em pacientes cirróticos e com EH. Os resultados mostraram que não houve diferença relacionada às fontes de proteínas com relação ao BN (SHAW et al., 1983).

Já em 1993, um estudo *crossover* avaliou o impacto no BN de uma dieta com proteínas vegetais comparada a uma dieta com proteínas de origem animal em pacientes cirróticos com EH. Durante 7 dias, todos os pacientes consumiram um total de 71g de proteínas, sendo que parte da oferta proteica (50g) era de origem vegetal ou de origem animal. Ao final do estudo, constatou-se que o grupo que recebeu a dieta com proteína vegetal apresentou um melhor BN comparado ao grupo que recebeu proteína de origem animal (BIANCHI et al., 1993).

Nos anos 70 acreditava-se que os pacientes com EH poderiam se beneficiar de uma dieta vegetariana (FENTON et al., 1966; GREENBERGER et al., 1977). Porém, em 2001, uma revisão sobre o assunto concluiu que o emprego prolongado da dieta vegetariana pode ter efeito prejudicial, considerando a oferta insuficiente de minerais e proteínas, que pode

resultar em desnutrição. Além disso, dietas vegetarianas podem ser monótonas, levando a uma redução da ingestão alimentar, o que levaria à piora do estado nutricional (AMODIO et al., 2001).

Em 2005, Gheorghe et al. avaliaram o efeito de uma dieta hipercalórica e hiperproteica, com proteínas provindas somente de vegetais e produtos lácteos (caseína), em 153 cirróticos com EH. A oferta calórica foi de 30 kcal/kg/dia e a proteica de 1,2g/kg/dia. Após 14 dias, observou-se que a EH havia melhorado pelo menos um grau em 79,7% dos casos, sugerindo que a restrição proteica não é necessária para a melhora da EH. Além disso, observou-se que dietas com restrição de proteínas de origem animal também podem atingir as recomendações das necessidades diárias de proteínas (GHEORGHE et al., 2005).

Sendo assim, as proteínas da dieta podem ser tanto de origem animal quanto vegetal. O mais importante neste caso é adequar a ingestão conforme a palatabilidade e a tolerância do paciente, para que a recomendação proteica possa ser atingida (SHAW et al., 1983). Para se atingir essa recomendação proteica, a estratégia atualmente recomendada, que vem se mostrando útil para melhorar o prognóstico dos pacientes cirróticos com EH, é a utilização dos aminoácidos de cadeia ramificada.

Aminoácidos de cadeia ramificada na EH

Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), compostos por leucina, valina e isoleucina, são aminoácidos essenciais, que por definição não são sintetizados pelo organismo e devem ter suas necessidades supridas pela alimentação. A porcentagem de AACR nos alimentos varia de 20 a 25% da quantidade total de proteínas, com poucas exceções. Esse percentual é maior em produtos lácteos e em alguns vegetais, porém também estão disponíveis na forma de suplementos alimentares (BIANCHI et al., 1993; MARCHESINI et al., 2005).

Estudos demonstraram seus benefícios na melhora da EH e também no aumento de albumina sérica (MARCHESINI et al., 2003; MUTO et al., 2005; UEKI et al., 2006; LES et al., 2011). As dosagens utilizadas nos estudos variam bastante, de 11 a 57g nos estudos principais, sendo a média 28g (MARCHESINI et al., 2005).

Ingestão proteica na EH: o que dizem os guidelines

O *guideline* de 1997 da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomendava que pacientes com EH graus I e II poderiam passar por uma restrição proteica transitória de 0,5g/kg/dia, mas que deveria ser readequada para 1,0 a 1,5g/kg/dia em poucos dias. Em pacientes intolerantes a essa quantidade de proteínas, sugeria-se a utilização de proteínas vegetais ou a suplementação com AACR. Em pacientes com EH graus III e IV, a recomendação era de 0,5 a 1,0g/kg/dia, podendo ser enriquecida também com AACR (PLAETH et al., 1997).

Em 2006, o novo *guideline* da ESPEN sobre nutrição enteral em doenças hepáticas recomendou oferta proteica de 1,2 a 1,5g/kg/dia para pacientes com cirrose hepática, sem modificar essas recomendações para pacientes com EH. Além disso, foi a primeira vez que um *guideline* específico sobre o assunto recomendou o uso de fórmulas enterais com AACR para pacientes com cirrose que desenvolvessem EH durante a terapia nutricional enteral. Um ponto que chamou a atenção foi o fato deste *guideline* ter colocado essa recomendação como grau “A” (PLAETH et al., 2006). Porém em outro artigo no qual foram feitas as especificações de como foram estabelecidos os graus de recomendação de acordo com os níveis de evidência desse *guideline*, ficou estipulado que, quanto aos níveis de evidência, bastaria um artigo randomizado e controlado para que o grau “A” de recomendação fosse atingido (SCHUTZ et al., 2006). Também merece destaque nesse *guideline* a explicação de que a restrição proteica na EH está associada com a piora da EH, enquanto dietas de 1,0 a

1,2g/kg/dia estão associadas com melhora do estado mental, podendo ser administradas com segurança (PLAETH et al., 2006).

Outra recomendação de destaque feita nesse *guideline* da ESPEN de 2006 foi que o uso de AACR pode melhorar o prognóstico dos pacientes com cirrose avançada, sendo essa uma recomendação grau “B” (PLAETH et al., 2006). Porém para atingir esse grau de recomendação bastaria apenas um estudo controlado sem randomização, ou mesmo estudos clínicos comparativos (SCHUTZ et al., 2006). Assim, o nível de evidência para essa recomendação ainda foi menor que o da anterior e os autores não incluíram nenhuma definição do que seria considerada cirrose avançada, deixando a interpretação a cargo dos leitores. Sobre esse aspecto, merece destaque um estudo randomizado e multicêntrico com 646 indivíduos, em que o uso de AACR por 2 anos esteve associado não apenas com menor incidência de falência hepática, mas também com menor mortalidade (MUTO et al., 2005).

Em 2009, a ESPEN ainda lançou um *guideline* sobre nutrição parenteral em hepatologia, no qual os autores recomendam o uso de soluções ricas em AACR e pobres em metionina e triptofano por via parenteral para casos graves de EH, ou seja, para EH graus III e IV (PLAETH et al., 2009). Mais uma vez o *guideline* fez a recomendação como sendo grau “A”, e desta vez o nível de evidência para suportar essa recomendação foi baseado em duas metanálises que não encontraram evidências sólidas para a recomendação do uso de AACR por via parenteral devesse ser claramente recomendado. Por esse motivo, esse *guideline* recebeu críticas por parte de outros autores, que questionaram o grau de recomendação frente a tão poucas evidências (MINICUCCI et al., 2011).

Em 2010, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) publicou uma revisão sobre nutrição na EH e concluiu que a ingestão proteica no paciente com EH deve ser de 20 a 30% do valor energético total da dieta, que representa 1,0 a 1,5g/kg/dia. Nessa revisão, também foi lembrado que a maioria dos pacientes tolera a

ingestão proteica adequada, sendo recomendado o aumento da proteína vegetal, de produtos lácteos e dos AACR caso o paciente seja intolerante à quantidade necessária de proteínas (CHADALAVADA et al., 2010).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Hepatologia publicou o relatório de sua 1ª Reunião Monotemática que teve como tema a Encefalopatia Hepática em 2011. Ficou determinado que a ingestão proteica não deve ser reduzida como tratamento da EH, com exceção dos pacientes portadores de *shunt* portossistêmico cirúrgico. A ingestão de AACR foi recomendada na quantidade de 30 a 40g por dia (BITTENCOURT et al., 2011). Também em 2011, a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina publicaram uma diretriz sobre a Terapia nutricional nas doenças hepáticas crônicas e insuficiência hepática, determinando que a restrição proteica não está indicada para evitar ou controlar a EH, principalmente nos graus mais inferiores da Escala de *West Haven*. Recomendou ainda que haja a seleção e a distribuição equitativa da oferta proteica ao longo das refeições para o paciente com EH graus I, II e III (JESUS et al., 2011).

A *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) publicou em 2013 um consenso sobre o tratamento nutricional da EH. Com relação à necessidade de proteínas, foram utilizadas como base as recomendações da ESPEN de 2006 de 1,2 a 1,5g/kg/dia a fim de manter-se o BN positivo. Foi especificado que a restrição proteica deveria ser evitada, mas que pode ser utilizada por pequenos períodos durante a estabilização do sangramento gastrointestinal (AMODIO et al., 2013).

Considerações finais

Tem sido comprovada que a restrição proteica na EH é prejudicial e, portanto, os profissionais de saúde devem evitar esta prática. Embora nem sempre as evidências sejam grau “A”, a maioria das recomendações hoje indica a dieta hiperproteica para pacientes

cirróticos com EH. O conteúdo proteico deve compor de 20 a 30% do valor total de calorias da dieta, ofertando de 1,2 a 1,5g de proteína por quilo de peso ao dia. O consumo de proteínas de origem vegetal, como as leguminosas, oleaginosas e cereais integrais, deve ser estimulado. O uso dos AACR por via oral ou enteral, na quantidade de 30 a 40g ao dia, é uma opção para atingir-se a recomendação proteica e atuar na terapêutica da EH. Entretanto, o emprego de AACR por via parenteral necessita de maiores avaliações, inclusive pelo fato da nutrição parenteral estar mais associada aos riscos de infecções de cateter, distúrbios eletrolíticos, entre outras complicações. As exceções cabíveis seriam as situações em que o fator desencadeante foi justamente o excesso de proteínas no trato gastrointestinal, como na hemorragia digestiva e no consumo exagerado pelo paciente.

JUSTIFICATIVA

- O estado nutricional representa um fator prognóstico independente em pacientes cirróticos com encefalopatia hepática, porém a avaliação do estado nutricional nesses pacientes é sabidamente difícil por conta das mudanças nos compartimentos corporais. Mesmo havendo vários estudos sobre a avaliação do estado nutricional em cirróticos, poucos incluíram apenas indivíduos com encefalopatia hepática, justamente a complicação da cirrose mais ligada ao estado nutricional dos pacientes.
- Apesar da relevância do estado nutricional nessa população e do histórico controverso da ingestão proteica na encefalopatia hepática, não existem na literatura estudos que tenham avaliado o consumo de proteínas desses indivíduos.

HIPÓTESE

➤ Indivíduos com cirrose e encefalopatia hepática apresentam estado nutricional de risco e redução da ingestão proteica e essas características se associam não só com a piora dos escores de prognóstico da cirrose, mas também com o grau de encefalopatia hepática.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Investigar o consumo alimentar, o estado nutricional e a qualidade de vida em indivíduos cirróticos com encefalopatia hepática.

Objetivos secundários:

- Observar a correlação desses fatores entre si.
- Classificar o estado nutricional desses indivíduos de acordo com diferentes métodos, comparando os resultados.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. Casuística

O presente estudo faz parte das análises *baseline* do projeto “*Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado sobre os efeitos da leucina versus isoleucina no tratamento da encefalopatia hepática de acordo com o estado nutricional de portadores de cirrose*”, também desenvolvido pela autora e seu orientador, e que será utilizado posteriormente para obtenção do título de doutor. Portanto, os critérios de inclusão e exclusão, a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB UNESP) (Anexos 1, 2 e 3) e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexos 4 e 5) assinado pelos indivíduos se referem a esse ensaio clínico.

Foram convidados a participar do projeto os portadores de cirrose com diagnóstico de EH atendidos nos ambulatórios de Hepatologia Geral, Hepatologia Especial, Pré-Transplante Hepático e Hepatites Virais da FMB UNESP que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade, durante o período de março de 2013 a setembro de 2014. Pacientes com encefalopatia hepática mínima que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE, assim como os responsáveis pelos pacientes com EH graus I a III.

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Pesquisas Clínicas da FMB (UPECLIN) de acordo com a declaração de Helsinki e suas revisões.

2. Métodos

2.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos alfabetizados, com idade igual ou superior a 18 anos;
- Presença de cirrose hepática, definida por biópsia hepática ou pela combinação de critérios clínicos: exame físico com sinais de insuficiência hepática e/ou hipertensão

portal, exame endoscópico com presença de varizes esofágicas ou gástricas, e/ou exame radiológico com evidências de hepatopatia crônica e/ou hipertensão portal;

- Presença de encefalopatia hepática (tipo C) variando de EHM a grau III.

2.2 Critérios de exclusão

- Insuficiência hepática fulminante (EH tipo A) ou EH secundária a *shunts* portosistêmicos, sem doença hepática intrínseca (EH tipo B);
- Coma hepático (EH grau IV);
- Doenças neuropsiquiátricas graves;
- Obstrução ou doença inflamatória intestinal;
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica acima de duas vezes o normal);
- Uso abusivo de álcool ou hepatite alcoólica nas últimas seis semanas;
- Uso vigente de suplemento alimentar com AACR;
- Início recente do uso de lactulose, antibiótico ou L-ornitina L-aspartato;
- Tratamento vigente de hepatite C (inclusão após período *washout* de 2 meses);
- Neoplasias;
- Gestação ou lactação;
- Peso acima de 100 kg (limite para realização da DEXA).

2.3 Avaliação clínica e estadiamento da EH

Para o diagnóstico e acompanhamento quanto ao grau de EH foi utilizada a classificação mundialmente adotada, denominada “*West Haven*”, que se baseia em alterações psíquicas e motoras (BLEI; CÓRDOBA, 2001):

- Grau 1: confusão mental discreta, euforia ou depressão, déficit de atenção, lentidão psicomotora, desordenação, discurso arrastado, inversão do padrão de sono, asterixis;

- Grau 2: sonolência, letargia, lentidão psico-motora grave, nítida mudança de personalidade, comportamento inapropriado, desorientação intermitente, perda de controle esfínteriano, asterixis evidente;
- Grau 3: sonolência grave (porém ainda passível de despertar), incapacidade de efetuar qualquer teste mental, desorientação persistente, amnésia, ataques de fúria, discurso incoerente, confusão importante, asterixis provavelmente ausente;
- Grau 4: coma.

A EHM só pode ser diagnosticada pela presença de alterações detectadas através de testes neuropsicológicos ou exames específicos, como o eletroencefalograma, em pacientes com cirrose e exame neurológico normal (BAO et al., 2007). Para diagnóstico da EHM foi realizada avaliação clínica por meio de teste neuropsicológico, conforme estudos prévios semelhantes (BAO et al., 2007, PAIK 2005, ROMEIRO et al., 2013).

O teste neuropsicológico utilizado foi a parte A do teste de conexão numérica, explicada pelo médico antes de ser documentada. O paciente recebeu 25 números dispostos de forma aleatória em uma folha de papel para que os interligasse em ordem crescente utilizando uma caneta. O número de segundos gastos foi o total de pontos do teste, sendo que valores acima de 30 pontos classificaram o paciente como portador de EHM.

Foi ainda realizada a avaliação clínica para detecção de ascite e edema.

2.4 Avaliação Bioquímica

Os exames bioquímicos realizados foram: amônia, proteínas totais e frações, bilirrubina total, tempo de atividade de protrombina (TAP) e creatinina. As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório clínico e de hematologia da divisão do Hemocentro do Hospital das Clínicas da FMB. A partir desses dados, em conjunto com a avaliação clínica, foram calculados a classificação de *Child-Pugh* e o escore MELD (*Model*

for End stage Liver Disease).

A classificação de *Child-Pugh* utiliza os valores de bilirrubina total, razão normalizada internacional (RNI), albumina e as classificações de ascite e encefalopatia hepática. Uma pontuação de 1, 2 ou 3 é atribuída às variáveis, dividindo os pacientes em três grupos distintos (A, B, ou C) em ordem crescente de gravidade, de acordo com a somatória dos pontos. Os pacientes com escore entre 5 e 6 pertencem ao grupo A, entre 7 e 9 ao grupo B e entre 10 e 15 ao grupo C. São considerados como pacientes com cirrose compensada os classificados como A e com cirrose descompensada os B e C (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973).

O escore MELD é baseado em um valor numérico obtido a partir de uma fórmula logarítmica em que se utilizam os níveis séricos de creatinina, bilirrubina e RNI (KAMATH et al., 2001). A principal utilização do MELD é ordenar pacientes em lista de espera para transplante hepático, além de estimar a mortalidade em pacientes cirróticos, particularmente nos três primeiros meses (CHOLONGITAS et al., 2006).

2.5 Avaliação nutricional

Para a avaliação do estado nutricional os indivíduos foram submetidos à análise da composição corporal por exame de BIA, DEXA e avaliação antropométrica.

Para realização do exame de BIA foi utilizado aparelho tetrapolar unifrequencial (*biodynamics modelo 450 TBW®*) e o indivíduo foi orientado a retirar os sapatos, adornos de metal e quaisquer objetos que impedissem o exame, e a se deitar em posição de decúbito dorsal. Foram coletados os resultados de porcentagens corporais de massa magra, massa gorda e ângulo fase (AF) conforme informado pelo próprio aparelho. Indivíduos com marcapasso ou próteses metálicas não realizaram o exame (CÔMODO et al., 2009).

O exame da DEXA foi realizado no aparelho *Discovery QDR - Hologic, Inc ®* pelo

Setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMB. Foram coletados os dados de massa muscular apendicular e porcentagem de massa gorda. A partir da somatória da massa muscular dos 4 membros dividida pela altura ao quadrado, foi calculado o índice de massa magra apendicular (IMMA).

A avaliação antropométrica foi composta pela aferição do peso e estatura, circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricipital (DCT) e espessura do músculo adutor do polegar (EMAP). Para aferir o peso e a estatura foi utilizada uma balança digital de plataforma com estadiômetro (*Filizola® ID 1500*) na qual o indivíduo subiu de costas, descalço, com roupas leves, pés unidos e coluna ereta. O peso foi ajustado de acordo com a presença de edemas e ascite, sendo descontados os valores referentes a esses conforme orienta a literatura (JAMES, 1989; RIELLA; MARTINS, 2011).

A CB foi realizada após encontrar-se o ponto médio entre o acrômio e o olécrano, estando o indivíduo com o braço flexionado em 90° em direção ao tórax. A seguir, com o braço estendido ao longo do corpo e a palma da mão voltada para a coxa, no ponto médio marcado, o braço foi contornado com uma fita métrica flexível e não extensível, sem comprimir os tecidos (FRISANCHO, 1981).

Para aferição da DCT foi utilizado o mesmo ponto médio da medida da CB. Separando-se levemente, porém com segurança, a dobra de gordura do tecido muscular, e pinçando-a com adipômetro (*Lange®*). Foi utilizado o valor médio após 3 medidas (LOHMAN et al., 1991).

Com o indivíduo com o braço flexionado formando um ângulo de 90° e com a mão dominante relaxada sobre o joelho, foi aferida a EMAP. Utilizando-se também o adipômetro (*Lange®*), foi pinçado o músculo adutor na região entre o polegar e o indicador, tendo sido considerado o valor médio após 3 medidas (BRAGAGNOLO et al., 2009).

Foram então calculados o índice de massa corporal (IMC), a partir do peso seco

dividido pela altura ao quadrado, a circunferência muscular do braço (CMB) a partir da fórmula: $CMB = CB - (0,314 \times DCT)$ e, a partir desta, a área muscular do braço corrigida (AMBc) através das seguintes fórmulas: $AMB (mm^2) = [CB - \pi \times PCT \div 10]^2 - 6,5/4\pi$ para mulheres e $AMB (mm^2) = [CB - \pi \times PCT \div 10]^2 - 10/4\pi$ para homens (BLACKBURN; THORNTON, 1979).

Para avaliar a força muscular foi realizado teste por dinamômetro (*SAEHAN GRIP®*). O indivíduo foi orientado a segurar o dinamômetro como a mão não dominante, com o braço flexionado formando um ângulo de 90°, e a apertar o aparelho com o máximo de força possível. Foram realizadas três tentativas com intervalo de um minuto de descanso, sendo registrado o maior valor obtido.

2.5.1 Classificação do estado nutricional

Os valores de AF foram classificados de acordo com um estudo recente que identificou o valor de 5,44° como ponto de corte para desnutrição em pacientes cirróticos, visto que não há recomendação estabelecida na literatura (FERNANDES et al., 2012).

Os percentuais de massa gorda tanto da BIA como da DEXA foram comparados com a classificação de Lohman et al. (1991).

Os indivíduos foram classificados como sarcopênicos ou não sarcopênicos de acordo com a classificação utilizada por Baumgartner (1998), baseada no IMMA. Foram utilizados como pontos de corte os valores de dois desvios-padrão abaixo da referência para a população adulta saudável, sendo $<7,26 \text{ kg/m}^2$ para homens e $<5,45 \text{ kg/m}^2$ para mulheres (BAUMGARTNER et al., 1998). Foi verificado também se os indivíduos classificados como sarcopênicos apresentavam obesidade sarcopênica, caso apresentassem percentual de massa gorda acima de 27% para homens e acima de 38% para mulheres, de acordo com o valor detectado pela DEXA (BAUMGARTNER et al., 1998; BAUMGARTNER, 2000; WATERS

et al., 2008; PRADO et al., 2012).

Para classificação do IMC foram utilizados os pontos de corte da Organização Mundial da Saúde para indivíduos até 60 anos e da Organização Pan-Americana da Saúde para maiores de 60 anos (OPAS, 2001; OMS, 2005).

Os valores de CB, DCT e CMB foram classificados a partir da porcentagem de adequação proposta por Blackburn e Harveys (1982), classificando como desnutridos aqueles que tiveram porcentagem de adequação menor que <90%. A AMBc também foi classificada pelo método proposto por Blackburn e Harveys (1982) e nesse caso os pacientes foram classificados como desnutridos quando abaixo do percentil 15. Os resultados da EMAP foram classificados de acordo com Lameu (2004).

Os resultados da FAM foram avaliados de acordo com valores de referência de indivíduos saudáveis, respeitando o gênero e a idade (ÁLVARES-DA-SILVA; SILVEIRA, 1998).

2.6 Avaliação do consumo alimentar

Para avaliação do consumo alimentar aplicou-se um recordatório de 24 horas (R24h) que consiste em definir e quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridas no período de 24 horas, padronizado como o dia anterior à consulta. Como as consultas foram realizadas sempre às quartas ou sextas-feiras, todos os R24h foram referentes a dias comuns da semana e não à dias do final de semana. Posteriormente, os registros dos recordatórios foram calculados pelo software *Nutrition Data System for Research* (NDSR), versão 2007.

A ingestão de macronutrientes foi comparada com as recomendações das sociedades ESPEN, ASPEN e ISHEN. O consumo de proteínas foi subdividido entre proteína animal e vegetal a fim de se observar qual o padrão de ingestão proteica desses indivíduos (PLAUTH et al., 2006; CHADALAVADA et al., 2010; AMODIO et al., 2013).

A ingestão dos micronutrientes zinco, ferro, magnésio, sódio, potássio e cálcio foi avaliada de acordo com as recomendações do *Institute of Medicine* (IOM), denominadas DRIs (*Dietary Reference Intake*) (IOM, 2002).

2.7 Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida dos indivíduos foi analisada pelo Questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*) validado para a população brasileira (CICONELLI et al., 1999). O questionário é constituído por 11 questões e 36 itens englobados em 8 escalas: Capacidade Funcional (CF), Limitação por aspectos físicos (LAF), Estado geral da saúde (EGS), Vitalidade (VIT), Aspectos sociais (AS), Limitação por aspectos emocionais (LAE) e Saúde mental (SM). Essas 8 escalas são subdivididas em duas categorias: Componente Físico (CCF) composto por CF + LAF + Dor + EGS e Componente Mental (CCM) composto por VIT + AS + LAE + SM. O escore das escalas varia de 0 a 100 (sendo 0 o pior estado de saúde e 100 o melhor), e o escore das categorias gerais de 0 a 400 (sendo 0 o pior estado e 400 o melhor).

2.8 Análise estatística

Para realização dos testes estatísticos foi usado o aplicativo *SigmaStat for Windows* versão 3.5 e o nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$). A análise descritiva foi calculada em média e desvio padrão para os dados paramétricos e em mediana e intervalo interquartilico para os dados não paramétricos, após a verificação da normalidade pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas. Para comparação entre grupos foi utilizado o teste *t* para resultados com distribuição normal e o teste de *Mann-Whitney* para os com distribuição não normal. Para a análise de correlação entre os dados de ingestão alimentar, estado nutricional, prognóstico da

cirrose, grau de EH e qualidade de vida utilizou-se os testes de correlação de *Pearson* e de *Spearman* para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Também foi utilizada a análise de *Bland-Altman* para avaliar a concordância entre os métodos BIA e DEXA.

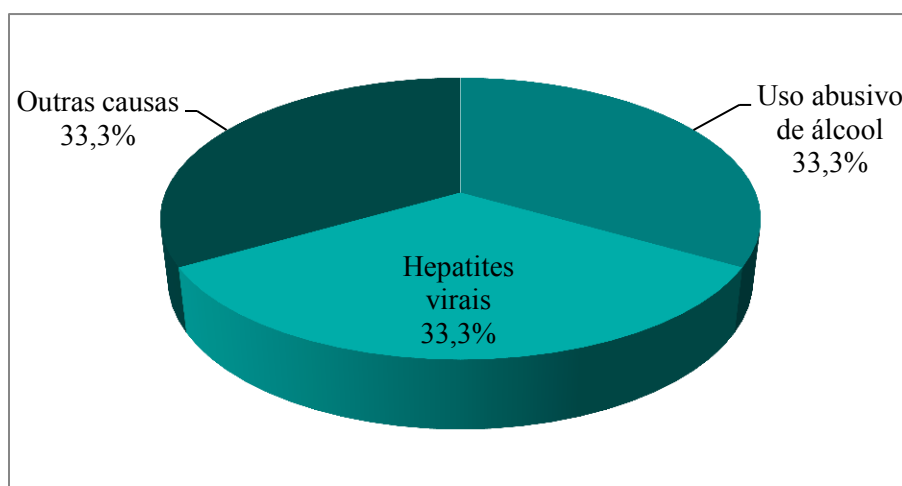
RESULTADOS

1. Caracterização dos indivíduos incluídos no estudo

A amostra foi composta por 60 indivíduos com distribuição homogênea quanto ao gênero (51,6% de homens e 48,4% de mulheres). Quatro deles faleceram durante o estudo. A média de idade foi de $56,1 \pm 12,9$ anos, com predomínio da faixa etária dos 40 aos 60 anos (50%). Cinco indivíduos não fizeram o exame de BIA: 3 por falecerem antes do exame, 2 por usarem marcapasso e 3 por terem prótese metálica. Outros 6 indivíduos não fizeram o exame de DEXA: 4 por falecerem antes do exame e 2 por excesso de peso.

Quanto à etiologia da cirrose, os dados foram distribuídos igualmente entre cirrose por álcool (n= 20), por hepatites virais (n= 20) e pela somatória das seguintes causas: hepatite autoimune (7 indivíduos), doença hepática gordurosa não alcoólica (4 indivíduos), etiologia desconhecida – criptogênica (7 indivíduos) e por álcool associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (2 indivíduos), conforme mostrado na Figura 1 e na Tabela 1.

Figura 1 - Distribuição das causas de cirrose hepática na amostra



Outras causas= hepatite autoimune (n= 7), doença hepática gordurosa não alcoólica (n= 4), etiologia desconhecida (n= 7), álcool associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (n= 2),

Tabela 1 - Caracterização da população do estudo (n=60)

Variáveis	Categorias	n	%
Sexo	Masculino	31	51,6
	Feminino	29	48,4
Faixa etária (anos)	18-40	5	8,3
	40-60	30	50
	60-70	25	41,7
Etiologia da cirrose	Álcool	20	33,3
	Hepatites Virais	20	33,3
	Outras causas*	20	33,3
Classificação de <i>Child-Pugh</i>	A	12	20
	B	41	68,3
	C	7	11,7
Grau da EH	Mínima	23	38,3
	Grau I	34	56,7
	Grau II	3	5

*= hepatite autoimune (n= 7), doença hepática gordurosa não alcoólica (n= 4), etiologia desconhecida (n= 7), álcool associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (n= 2), EH= encefalopatia hepática.

Com relação ao prognóstico da doença, a amostra apresentou mediana de 8 (7-8,2) pontos na classificação de *Child-Pugh*, sendo que a maior parte (n= 48) foi classificada como B ou C. Pelo score MELD, a mediana da amostra foi de 13 (10,7-14,2) pontos. As dosagens da albumina tiveram média de $3,3 \pm 0,6$ g/dl. Quanto à classificação da EH, a maioria dos indivíduos (56,7%) foi diagnosticada com EH grau I, e as dosagens da amônia tiveram mediana de 62 (35-95) mmol/l.

2. Estado Nutricional

A avaliação nutricional foi realizada por diferentes métodos a fim de se observar as variações entre as classificações do estado nutricional de pacientes cirróticos com EH (Tabela 2). Apesar da alta prevalência de excesso de peso apresentada pela amostra de acordo com a somatória das classificações de sobrepeso e obesidade pelos valores de IMC (56,7%), outros parâmetros antropométricos indicaram percentuais ainda maiores de indivíduos a serem classificados como desnutridos.

O excesso de peso observado pelas medidas de IMC, CB e DCT foi compatível com a análise de composição corporal a partir dos exames de BIA e DEXA (Tabela 3).

Tabela 2 – Classificações do estado nutricional por diferentes métodos

Método	Valor	Classificação do estado nutricional		
		Desnutrido n (%)	Bem nutrido n (%)	Excesso de peso n (%)
IMC (kg/m ²)	27,4 ± 4,7*	5 (8,3)	21 (35,0)	34 (56,7)
CB (cm)	29,2 ± 5,1*	22 (36,7)	31 (51,7)	7 (11,7)
DCT (mm)	16,7 ± 6,9*	35 (58,3)	3 (5,0)	22 (36,7)
CMB (cm)	24,1 ± 4,2*	21 (35,0)	39 (65,0)	-
AMBc (cm ²)	39,3 ± 16,1*	26 (40,0)	34 (60,0)	-
EMAP (mm)	6 (5-9) [#]	44 (73,3)	16 (26,7)	-
FAM (kg/f)	19 (16-25,2) [#]	49 (81,7)	11 (18,3)	-
AF (°) §	5,8 (5-6,5) [#]	22 (40,0)	33 (60,0)	-

kg/m²= quilograma por metro quadrado, cm= centímetro, mm= milímetro, kg/f= quilograma de força, IMC= índice de massa corporal, CB= circunferência do braço, DCT= dobra cutânea tricípital, CMB=circunferência muscular do braço, AMBc= área muscular do braço corrigida, EMAP= espessura do músculo adutor do polegar, FAM= força de preensão palmar, AF= ângulo de fase, *= média ± desvio padrão, [#]= mediana (1° quartil-3° quartil), §= análise de 55 indivíduos (demais variáveis n=60).

Tabela 3 - Análise do percentual de gordura corporal de acordo com DEXA e BIA

Classificação (LOHMAN et al. 1992)	Referências		DEXA (n= 54)		BIA (n= 55)	
	M (%)	F (%)	M n (%)	F n (%)	M n (%)	F n (%)
Risco de doenças associadas à desnutrição	≤5	≤8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abaixo da média	6-14	9-22	0 (0)	1 (4,2)	3 (10,0)	2 (8,0)
Média	15	23	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	2 (8,0)
Acima da média	16-24	24-31	13 (43,3)	6 (25)	7 (23,3)	7 (28,0)
Risco de doenças associadas à obesidade	≥25	≥32	15 (50,0)	17 (70,8)	20 (66,7)	14 (56,0)

M= gênero masculino, F= gênero feminino, DEXA= absorciometria de raios-X de dupla energia, BIA=bioimpedância elétrica

Entre os 60 indivíduos incluídos no estudo, 55 realizaram exames de BIA e 54 de DEXA. As médias de percentual de gordura e massa magra aferidas pelos métodos foram semelhantes, $29,8 \pm 8,0$ % de massa gorda e $69,7 \pm 8,3$ % de massa magra através da BIA e $30,1 \pm 7,0$ % de massa gorda e $69,9 \pm 7,1$ % de massa magra através da DEXA.

Pela classificação de Lohman et al. (1992), 70,8% das mulheres que realizaram a DEXA tinham percentual de gordura maior ou igual a 32%, sendo classificadas como em risco de doenças associadas à obesidade. Quanto aos homens, 50% dos que realizaram a DEXA tinham 25% ou mais de gordura corporal. A DEXA mostrou taxas maiores de excesso de gordura que a BIA, em ambos os sexos: 95,8% contra 84% em mulheres e 93,33% contra 90% em homens.

Na Tabela 4, comparando o percentual de gordura somente dos indivíduos que realizaram ambos os exames (n=50), os resultados de BIA e DEXA tiveram correlação significativa.

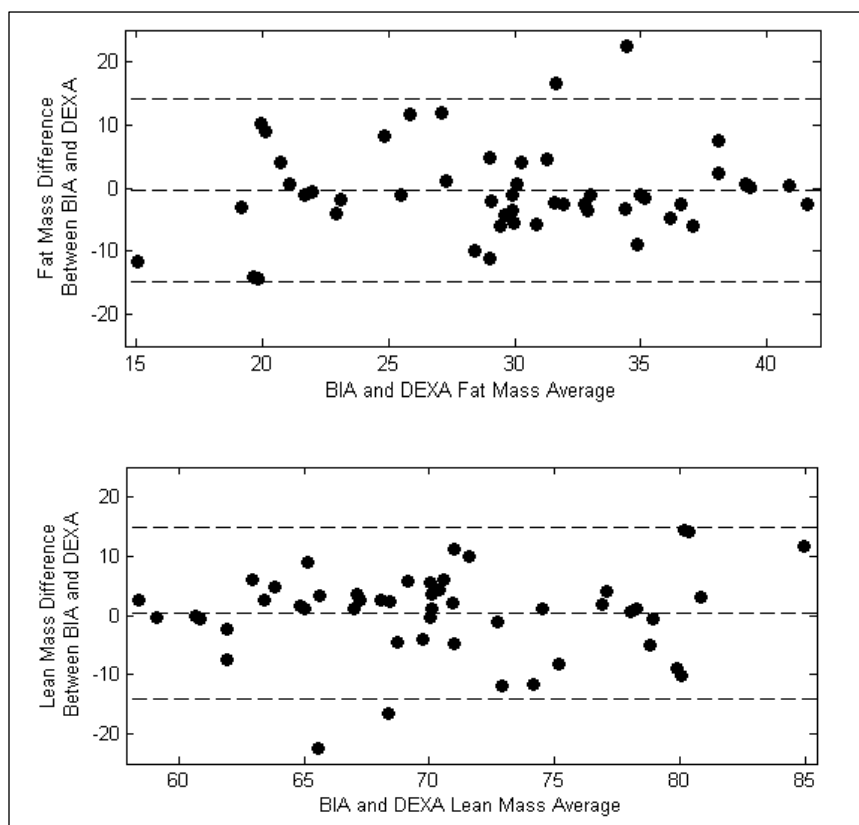
Tabela 4 - Análise de correlação de *Pearson* entre o percentual de gordura avaliado pela DEXA e pela BIA (n=50)

Método	DEXA (Média ± DP)	BIA (Média ± DP)	R	p
	29,8 ± 7,1	29,3 ± 7,7	0,526	0,0000882

DEXA= absorciometria de raios-X de dupla energia, BIA= bioimpedância elétrica, DP= desvio padrão.

Sabendo que 31,7% dos indivíduos tinham ascite e 36,7% algum grau de edema, foi realizada a análise de *Bland-Altman* entre os métodos a fim de analisar a concordância entre os resultados de DEXA e BIA (Figura 2).

Figura 2 - Intervalo de concordância entre os resultados de massa magra e massa gorda por BIA e DEXA (n=50)



DEXA= absorciometria de raios-X de dupla energia, BIA= bioimpedância elétrica. No eixo y são mostrados os valores da diferença entre os dois métodos e no eixo x os valores das médias dos resultados obtidos pelos dois métodos. Foram traçados os limites de concordância, ou seja, os valores da média das diferenças ± 2 desvios padrão.

Apesar da diferença entre os métodos ter sido apenas -0,45% para a massa gorda e 0,44% para a massa magra, o intervalo de concordância variou de -29,41 a 28,50% e -28,57 a 29,45%, respectivamente, sugerindo baixa concordância entre os resultados de BIA e DEXA.

Dos 54 indivíduos que realizaram a DEXA, 9 (16,7%) foram classificados como sarcopênicos, através do IMMA. O percentual de massa gorda obtido pela DEXA em conjunto com o IMMA revelou que desses nove, quatro (7,4% do total) tinham obesidade sarcopênica, o que corresponde a 20% dos homens com sarcopenia e 50% das mulheres com sarcopenia que realizaram a DEXA.

Sendo a DEXA o melhor método para avaliação da massa magra entre os realizados no estudo, foram aplicados os testes de correlação entre os dois indicadores de massa magra obtidos pela DEXA (o percentual de massa magra e o IMMA) e os demais métodos. Embora esses outros métodos não sejam capazes de quantificar isoladamente os percentuais de gordura e de massa magra, os testes de correlação foram usados para identificar os que seriam mais influenciados pela massa magra nessa população. O único deles que teve correlação significativa com o percentual de massa magra e o IMMA foi a FAM (Tabela 5).

Tabela 5 - Correlação entre os indicadores de massa magra avaliados pela DEXA e os demais métodos de avaliação nutricional

Método		%mm DEXA	IMMA
IMC (kg/m²)*	r	-0,565¹	0,456¹
	valor de p	0,00000872	0,000525
CB (cm)*	r	-0,473¹	0,427¹
	valor de p	0,000300	0,00129
DCT (mm)*	r	-0,724¹	0,0527 ¹
	valor de p	0,000000000597	0,705
CMB (cm)*	r	-0,230 ¹	0,504¹
	valor de p	0,0949	0,000100
AMBc (cm²)*	r	-0,324¹	0,495¹
	valor de p	0,0170	0,000143
EMAP (mm)*	r	0,146 ²	0,156 ²
	valor de p	0,293	0,259
FAM (kg/f)*	r	0,427²	0,331²
	valor de p	0,00139	0,0148
AF (°) §	r	0,192 ²	0,278 ²
	valor de p	0,180	0,0510

kg/m²= quilograma por metro quadrado, cm= centímetro, mm= milímetro, kg/f= quilograma de força, IMC= índice de massa corporal, CB= circunferência do braço, DCT= dobra cutânea tricípital, CMB= circunferência muscular do braço, AMBc= área muscular do braço corrigida, EMAP= espessura do músculo adutor do polegar, FAM= força de preensão palmar, AF= ângulo de fase, %mg= percentual de massa gorda, DEXA= absorciometria por raios X de dupla energia, IMMA= índice de massa muscular apendicular, *= 54 indivíduos, §= 50 indivíduos, ¹= correlação de *Pearson*, ²= correlação de *Spearman*.

Na Tabela 6 analisamos quais os métodos de avaliação nutricional que melhor se correlacionam com os indicadores de prognóstico da cirrose e com o grau da EH. Os únicos com correlação significativa com esses indicadores foram CMB, AMBc, EMAP e FAM.

Tabela 6 - Correlação de Spearman entre os métodos de avaliação do estado nutricional e os indicadores de prognóstico da cirrose

Método		<i>Child-Pugh</i>	MELD	Grau da EH
IMC (kg/m ²)*	r	-0,110	-0,0975	0,00836
	valor de p	0,402	0,457	0,949
CB (cm)*	r	-0,195	-0,158	-0,0725
	valor de p	0,136	0,227	0,581
DCT (mm)*	r	-0,0626	-0,0117	-0,0521
	valor de p	0,633	0,929	0,692
CMB (cm)*	r	-0,290	-0,284	-0,0685
	valor de p	0,0247	0,0283	0,602
AMBc (cm ²)*	r	-0,275	-0,245	-0,101
	valor de p	0,0337	0,0593	0,439
EMAP (mm)*	r	-0,0789	-0,131	-0,362
	valor de p	0,548	0,316	0,00465
FAM (kg/f)*	r	-0,0865	-0,0377	-0,287
	valor de p	0,510	0,774	0,0265
AF (°) §	r	-0,197	-0,227	-0,165
	valor de p	0,149	0,0951	0,229
%mg BIA §	r	-0,0660	-0,138	0,0722
	valor de p	0,631	0,314	0,599
%mg DEXA [#]	r	0,0406	0,0786	0,0721
	valor de p	0,770	0,571	0,603
IMMA (kg/m ²) [#]	r	-0,0967	-0,135	0,0513
	valor de p	0,485	0,329	0,712

kg/m²= quilograma por metro quadrado, cm= centímetro, mm= milímetro, kg/f= quilograma de força, IMC= índice de massa corporal, CB= circunferência do braço, DCT= dobra cutânea tricipital, CMB= circunferência muscular do braço, AMBc= área muscular do braço corrigida, EMAP= espessura do músculo adutor do polegar, FAM= força de prensão palmar, AF= ângulo de fase, %mg= percentual de massa gorda, BIA= bioimpedância elétrica, DEXA= absorciometria por raios X de dupla energia, IMMA= índice de massa muscular apendicular, MELD= *Model for End stage Liver Disease*, *= 60 indivíduos, §= 55 indivíduos, [#]= 54 indivíduos.

3. Consumo alimentar

Os resultados do consumo alimentar são apresentados nas Tabelas 7 e 8. Na Tabela 7 observamos que houve ingestão inadequada tanto do consumo energético, como do total de calorias da dieta provenientes de proteínas e gorduras e da quantidade de fibras, estando apenas a ingestão de carboidratos dentro da recomendação. Quanto aos micronutrientes, observamos na Tabela 8 elevada porcentagem de inadequação da ingestão de zinco e magnésio, nutrientes com *Estimated Average Requirements* (EAR) definida. Além disso, a ingestão de cálcio e potássio ficou abaixo da recomendação de *Adequate Intake* (AI) e a ingestão de todos os nutrientes foi maior entre os homens.

Tabela 7 - Ingestão de energia e macronutrientes e suas recomendações (n=60)

Macronutriente	Valor	Recomendação
Energia (kcal/kg/d)*	20,5 ± 8,6	30-35 (ASPEN); 35-40 (ESPEN;ISHEN)
Proteína (%VET) [#]	17,1 (14,1-19,7)	20-30 (ASPEN)
Proteína (g/kg/d)*	0,88 ± 0,41	1,0-1,5 (ASPEN); 1,2-1,5 (ESPEN; ISHEN)
Lipídeos (% VET)*	26,6 ± 7,5	10-20 (ASPEN)
Carboidratos (% VET)*	57,0 ± 10,0	50-60 (ASPEN)
Fibras (g/d) [#]	13,7 (10,5-20,2)	25-45 (ISHEN)

kcal/kg/d= calorias ajustadas por peso corporal por dia, VET= valor energético total da dieta, g/kg/d= gramas ajustadas ao peso corporal por dia, g/d= gramas por dia, *= média ± desvio padrão, [#]= mediana (1º quartil-3º quartil); ASPEN= *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, ESPEN= *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ISHEN= *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*.

Tabela 8 - Ingestão de micronutrientes e suas recomendações (n=60)

Micronutriente	Ingestão (mg/d)	Sexo	Ingestão por sexo (mg/d)	Recomendação (mg/d)
	%Inadequação			
Zinco	6,4 (5,3-10,4) [#]	M:	7,4 (5,3-10,5)	9,4 (EAR)
	60	F:	6,0 (5,4-10,3)	6,8 (EAR)
Ferro	10,3 (7,9-15,4) [#]	M:	13,0 (9,2-17,3)	6 (EAR)
	10	F:	9,67 (6,6-10,8)	5-8,1 (EAR)
Magnésio	216,4 ± 81,2*	M:	228,3 ± 75,0	350 (EAR)
	90	F:	203,6 ± 86,9	265 (EAR)
Sódio	1969,5 (1510,7-2735,0) [#]	M:	2215,7 (1829,2-3113,6)	1.200-1.500 (AI)
		F:	1736,0 (1214,0-2169,2)	1.200-1.500 (AI)
Potássio	2246,2 ± 1002,9*	M:	2312,7 ± 854,5	4.700 (AI)
		F:	2175,1 ± 1152,0	4.700 (AI)
Cálcio	582,2 (395,8-803,8) [#]	M:	626,2 (464,5-823,6)	1000-1200 (AI)
		F:	546,5 (355,9-734,7)	1000-1200 (AI)

M= gênero masculino, F= gênero feminino, mg/d= miligramas por dia, [#]= mediana (1º quartil-3º quartil), *= média ± desvio padrão, EAR= *Estimated Average Requirement*, AI= *Adequate Intake*.

Em relação à ingestão proteica dos indivíduos, observamos na Tabela 7 que a média foi de 0,88 g/kg/d, valor abaixo de todas as recomendações. A porcentagem de calorias da dieta vinda de proteínas também esteve abaixo das recomendações, com mediana de 17,1 (14,1-19,7) %, sendo a recomendação de 20-30% do valor calórico total da dieta. Com relação à fonte proteica da dieta, a amostra obteve mediana de 0,52 (0,25-0,77) g/kg/d de ingestão de proteínas provenientes de origem animal e média de 0,34 ± 0,14 g/kg/d de proteínas de origem vegetal, estes valores corresponderam a 56,8 e 43,2% do total de proteínas ingerido.

Além disso, observamos na Tabela 9 que 75% da amostra apresentou ingestão hipo ou normoproteica sendo que a maioria das recomendações sugere dieta hiperproteica (1,2 a 1,5 g/kg/d) para pacientes cirróticos com EH.

Tabela 9 - Distribuição dos indivíduos quanto à ingestão proteica da dieta (n=60)

Dieta	n	%
Hipoproteica (<0,8g/kg/d)	29	48,3
Normoproteica (0,8-1,2g/kg/d)	16	26,7
Hiperproteica (1,2-1,5g/kg/d)	15	25,0

g/kg/d= gramas ajustadas ao peso corporal por dia.

Com o intuito de observar se havia associação entre a ingestão proteica e o prognóstico da cirrose foi realizado o teste de correlação de *Spearman* (Tabela 10). A quantidade de proteínas ingeridas por kg de peso não teve correlação significativa com os parâmetros de prognóstico, porém a porcentagem de calorias da dieta proveniente de proteínas teve correlação inversa com a classificação de *Child-Pugh* ($p=0,004$), e com o escore MELD ($p=0,0376$).

Tabela 10 - Correlação de Spearman entre a ingestão proteica e os indicadores de prognóstico da cirrose (n=60)

		g ptn/kg/dia	% ptn dieta
Child-Pugh	r	-0,243	-0,362
	valor de p	0,0617	0,00469
MELD	r	-0,153	-0,269
	valor de p	0,241	0,0376
Grau da EH	r	-0,125	0,0947
	valor de p	0,339	0,470

MELD= *Model for End stage Liver Diseases*, EH= encefalopatia hepática, g/kg/d= gramas ajustadas ao peso corporal por dia, ptn= proteína.

Na Tabela 11 vemos que a ingestão proteica dos indivíduos com cirrose descompensada (classificação de *Child-Pugh* B e C) foi menor que na cirrose compensada (*Child-Pugh* A). Houve diferença significativa entre a quantidade de proteínas ingerida por kg e o percentual de calorias provenientes de proteínas da dieta.

Tabela 11 - Consumo alimentar dos indivíduos de acordo com a classificação *Child-Pugh* (n=60)

Nutriente	<i>Child-Pugh</i> A (n=12)	<i>Child-Pugh</i> B e C (n=48)	<i>p</i>
Proteína (g/kg/d)	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,023
Proteína (% VET)	21,8 ± 6,8	16,6 ± 4,9	0,003
Energia (kcal/kg/d)	21,3 ± 8,4	20,3 ± 8,7	0,725
Carboidrato (%VET)	52,7 ± 8,0	58,2 ± 10,2	0,093
Lipídeos (%VET)	25,9 ± 7,9	26,8 ± 7,5	0,729

g/kg/d= gramas ajustadas ao peso corporal por dia, VET= valor energético total da dieta, os valores *p* foram obtidos por comparação através de teste *t* para amostras independentes.

Na tabela 12, dividindo a amostra de acordo com a ingestão proteica, o subgrupo com ingestão hiperproteica ingeriu mais calorias na dieta ajustada ao peso, ainda que abaixo do recomendado (29,2 kcal/kg/d), e também apresentou menor percentual de calorias da dieta proveniente de carboidratos (*p*= 0,049).

Tabela 12 - Distribuição de macronutrientes de acordo com a ingestão proteica (n=60)

Nutriente	Dieta		<i>p</i>
	hipo/normoproteica (n=45)	Dieta hiperproteica (n=15)	
Energia (kcal/kg/d)	17,6 ± 6,6	29,2 ± 8,3	<0,001
Carboidrato (%VET)	58,5 ± 10,5	52,7 ± 6,8	0,049
Lipídeos (%VET)	26,5 ± 7,9	26,8 ± 6,7	0,915

kcal/kg/d= calorias ajustadas ao peso corporal por dia, VET= valor energético total da dieta, os valores *p* foram obtidos por comparação através de teste *t* para amostras independentes.

Na Tabela 13 foi avaliada a correlação entre a ingestão proteica e os métodos de avaliação do estado nutricional dos indivíduos. O valor energético total da dieta proveniente de proteínas não teve correlação com nenhum indicador nutricional, mas a ingestão proteica ajustada ao peso apresentou correlação inversa com o IMC e a AMBc.

Apesar dessa correlação inversa entre ingestão proteica e AMBc, ao subdividir a amostra entre indivíduos com ingestão hipo ou normoproteica *versus* hiperproteica observamos que os indivíduos com menor ingestão de proteínas foram aqueles com maior IMC, AMBc e peso, embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significantes (Tabela 14). Dessa forma, acreditamos que a AMBc tenha tido correlação inversa com a ingestão proteica por se tratar de um valor bruto e que está associado ao peso do indivíduo.

Quando observamos as porcentagens de massa gorda aferidas pela BIA e pela DEXA, vemos que o grupo com ingestão hiperproteica apresentou médias discretamente menores que o grupo com ingestão hipo ou normoproteica, assim como maiores valores de FAM, porém sem diferença significativa. Na Tabela 13, os testes de correlação sugerem associação entre essas porcentagens de gordura e a ingestão proteica ajustada ao peso ($p=0,0545$ e $p=0,0654$), mostrando tendência a serem encontrados valores menores de massa gorda e, conseqüentemente, maior massa magra, quando a ingestão proteica é maior.

Tabela 13 - Correlações entre os métodos de avaliação do estado nutricional e a ingestão proteica

Método		Ingestão proteica	Ingestão proteica
		(g/kg/d)	(%VET)
IMC (kg/m ²)*	r	-0,413 ¹	-0,0695 ²
	valor de p	0,00104	0,597
CB (cm)*	r	-0,239 ¹	-0,0691 ²
	valor de p	0,0660	0,599
DCT (mm)*	r	-0,213 ¹	0,0302 ²
	valor de p	0,102	0,818
CMB (cm)*	r	-0,254 ¹	-0,115 ²
	valor de p	0,0501	0,379
AMBc (cm ²)*	r	-0,292¹	-0,128 ²
	valor de p	0,0234	0,329
EMAP (mm)*	r	0,120 ²	-0,0421 ²
	valor de p	0,362	0,749
FAM (kg/f)*	r	0,114 ²	-0,0239 ²
	valor de p	0,384	0,856
AF (°) §	r	-0,0402 ²	0,0898 ²
	valor de p	0,770	0,513
%mg BIA §	r	-0,261 ¹	0,00552 ²
	valor de p	0,0545	0,968
%mg DEXA [#]	r	-0,253 ¹	0,0303 ²
	valor de p	0,0654	0,827
IMMA (kg/m ²) [#]	r	-0,0861 ¹	0,0541 ²
	valor de p	0,536	0,697

IMC= índice de massa corporal, CB= circunferência do braço, DCT= dobra cutânea tricípital, CMB= circunferência muscular do braço, AMBc= área muscular do braço corrigida, EMAP= espessura do músculo adutor do polegar, FAM= força de prensão palmar, AF= ângulo de fase, %mg= percentual de massa gorda, IMMA= índice de massa muscular apendicular, kg/m²= quilograma por metro quadrado, cm= centímetro, mm= milímetro, kg/f= quilograma de força, BIA= bioimpedância elétrica, DEXA= absorciometria por raios X de dupla energia, g/kg/d= gramas ajustadas ao peso corporal por dia, VET= valor energético total da dieta, *= 60 indivíduos, §= 55 indivíduos, [#]= 54 indivíduos, ¹= correlação de *Pearson*, ²= correlação de *Spearman*, VET= valor energético total da dieta.

Tabela 14 - Comparação entre os indicadores do estado nutricional de acordo com a ingestão proteica

Método	Dieta hipo/normoproteica (n=45)	Dieta hiperproteica (n=15)	p
IMC (kg/m²)*	28,0 ± 4,8	24,9 ± 3,6	0,030
Peso (kg)*	72,6 ± 14,8	68,0 ± 14,7	0,301
CB (cm)*	29,7 ± 5,5	27,6 ± 3,7	0,185
DCT (mm)*	17,3 ± 7,2	14,5 ± 5,4	0,183
CMB (cm)*	24,5 ± 4,5	22,8 ± 2,6	0,177
AMBc (cm²)*	41,4 ± 17,4	33,1 ± 9,4	0,086
EMAP (mm)*¹	6,0 (4,0-9,0)	6,0 (5,0-9,5)	0,557
FAM (kg/f)*	19,6 ± 7,8	22,4 ± 7,6	0,235
AF (°) §¹	5,8 (5,0-6,6)	5,5 (5,0-6,3)	0,706
%mg BIA§	30,7 ± 7,4	27,0 ± 9,4	0,133
%mg DEXA[#]	31,0 ± 7,0	27,9 ± 7,00	0,158
IMMA (kg/m²)[#]	7626,2 ± 1452,1	7575,2 ± 1216,4	0,905

IMC= índice de massa corporal, CB= circunferência do braço, DCT= dobra cutânea tricipital, CMB= circunferência muscular do braço, AMBc= área muscular do braço corrigida, EMAP= espessura do músculo adutor do polegar, FAM= força de prensão palmar, AF= ângulo de fase, %mg= percentual de massa gorda, IMMA= índice de massa muscular apendicular, kg/m²= quilograma por metro quadrado, cm= centímetro, mm= milímetro, kg/f= quilograma de força, BIA= bioimpedância elétrica, DEXA= absorciometria por raios X de dupla energia, *= 60 indivíduos, §= 55 indivíduos, [#]= 54 indivíduos, ¹= distribuição não normal: mediana (1º quartil-3ºquartil) e comparação pelo teste de *Mann-Whitney* (demais média ± desvio padrão e comparação pelo teste *t*).

4. Qualidade de vida

Através do questionário SF-36 avaliou-se a qualidade de vida da amostra com o intuito de observar sua relação com o estado nutricional e o prognóstico da doença. Os resultados das 8 escalas e das 2 categorias gerais estão na Tabela 15. Dos 60 indivíduos, 8 não responderam ao questionário pois 4 faleceram e 4 se desligaram do estudo antes de sua aplicação.

Tabela 15 - Qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36 (n=52)

Escala	Pontuação
Capacidade Funcional (CF) [#]	45,0 (25,0-80,0)
Limitação por aspectos físicos (LAF) [#]	0,0 (0,0-100,0)
Dor [#]	78,0 (41,0-100,0)
Estado geral da saúde (EGS)*	55,1 ± 25,7
Vitalidade (VIT) [#]	55,0 (22,5-75,0)
Aspectos sociais (AS) [#]	75,0 (31,2-100,0)
Limitação por aspectos emocionais (LAE) [#]	100,0 (0,0-100,0)
Saúde mental (SF) [#]	64,0 (36,0-84,0)
Componente Físico (CF + LAF + Dor + EGS)*	206,3 ± 111,0
Componente Mental (VIT + AS + LAE + SM)*	230,3 ± 121,5

*= média ± desvio padrão, [#]= mediana (1º quartil-3º quartil).

A pontuação de cada escala poderia variar de 0 (pior resultado) a 100 (melhor). As escalas mais afetadas foram a Limitação por Aspectos Físicos (LAF) e a Capacidade Funcional (CF), incluídas na categoria Componente Físico (CCF), que avalia a influência da composição e funcionalidade corporal na qualidade de vida. O escore dessa categoria, que pode variar de 0 a 400, foi menor que o da categoria Componente Mental (CMM), sugerindo que esta área foi mais afetada. Ao realizar análises de correlação entre as escalas e categorias avaliadas pelo questionário SF-36 e os parâmetros de avaliação nutricional, a variável nutricional que melhor se correlacionou com a qualidade de vida foi a FAM, que teve correlação direta com as escalas de Dor, Estado geral da saúde e com a categoria Componente Físico (Tabela 16).

Tabela 16 - Correlações entre a qualidade de vida e o estado nutricional dos indivíduos do estudo (n=52)

Método		CF	LAF	Dor	EGS*	VIT	AS	LAE	SM	CCF*	CCM*
IMC (kg/m ²)	r	-0,0347	-0,0429	0,0826	0,130	-0,0399	-0,0273	-0,0596	-0,230	0,0587	-0,0623
	p	0,806	0,761	0,559	0,360	0,778	0,847	0,673	0,100	0,679	0,664
CB (cm)	r	-0,103	0,00622	0,110	0,0999	-0,0421	-0,0414	0,0446	-0,205	-0,033	-0,0973
	p	0,464	0,965	0,434	0,481	0,766	0,770	0,753	0,145	0,816	0,497
DCT (mm)	r	-0,308	-0,159	0,0787	-0,060	-0,119	-0,198	-0,0641	-0,269	-0,140	-0,162
	p	0,0267	0,259	0,578	0,672	0,400	0,159	0,650	0,0536	0,321	0,257
CMB (cm)	r	0,0805	0,147	0,0845	0,165	0,0241	0,0607	0,120	-0,108	0,0340	-0,0386
	p	0,569	0,298	0,550	0,244	0,865	0,667	0,396	0,442	0,811	0,788
AMBc (cm ²)	r	0,0777	0,141	0,0850	0,162	0,0149	0,0649	0,101	-0,138	0,0476	-0,0169
	p	0,583	0,317	0,547	0,251	0,916	0,646	0,475	0,326	0,738	0,906
EMAP* (mm)	r	0,0489	0,158	0,0655	0,0889	0,0557	0,0371	0,0547	0,115	0,137	0,0623
	p	0,729	0,262	0,643	0,529	0,693	0,793	0,699	0,414	0,331	0,663
FAM* (kg/f)	r	0,216	0,166	0,318	0,353	0,111	0,130	0,0149	0,0694	0,309	0,0632
	p	0,123	0,239	0,0217	0,0104	0,433	0,357	0,916	0,623	0,0259	0,658
AF * (°)	r	0,121	0,0524	-0,0001	0,0711	0,206	0,259	0,273	0,195	0,0789	0,185
	p	0,412	0,722	0,999	0,630	0,158	0,0748	0,0604	0,183	0,592	0,213
%mg BIA	r	-0,0530	0,0109	0,0202	0,0963	0,143	-0,0312	0,0968	0,0254	0,0047	0,140
	p	0,719	0,941	0,890	0,515	0,332	0,832	0,511	0,863	0,974	0,347
%mg DEXA	r	-0,272	-0,181	-0,107	-0,188	-0,186	-0,127	0,0196	-0,286	-0,218	-0,0238
	p	0,0585	0,211	0,464	0,195	0,198	0,382	0,893	0,0461	0,132	0,872
IMMA (kg/m ²)	r	0,162	0,200	0,117	0,261	0,134	0,149	0,0979	-0,006	0,264	0,0848
	p	0,264	0,167	0,423	0,0699	0,356	0,306	0,501	0,965	0,0672	0,567

IMC= índice de massa corporal, CB= circunferência do braço, DCT= dobra cutânea tricipital, CMB= circunferência muscular do braço, AMBc= área muscular do braço corrigida, EMAP= espessura do músculo adutor do polegar, FAM= força de prensão palmar, AF= ângulo de fase, %mg= percentual de massa gorda, IMMA= índice de massa muscular apendicular, kg/m²= quilograma por metro quadrado, cm= centímetro, mm= milímetro, kg/f= quilograma de força, BIA= bioimpedância elétrica, DEXA= absorciometria por raios X de dupla energia, CF= Capacidade Funcional, LAF= Limitação por aspectos físicos, EGS= Estado geral da saúde, VIT= Vitalidade, AS= Aspectos sociais, LAE= Limitação por aspectos emocionais, SF= Saúde mental, CCF= Componente Físico (CF + LAF + Dor + EGS), CCM= Componente Mental (VIT + AS + LAE + SM), *= parâmetros avaliados através do teste de correlação de *Pearson* (os demais através do teste de *Spearman*).

Ao comparar a qualidade de vida de acordo com a classificação *Child-Pugh* que representa o prognóstico da cirrose, os indivíduos cirrose descompensada, ou seja, *Child-Pugh* B e C, foram aqueles com menor pontuação no questionário, com diferenças significativas em quatro escalas e duas categorias de qualidade de vida (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação entre a qualidade de vida de acordo com a classificação *Child-Pugh* (n=52)

Escola	<i>Child-Pugh</i> A (n=11)	<i>Child-Pugh</i> B e C (n=41)	<i>p</i>
Capacidade Funcional (CF)*	69,1 ± 30,6	45,2 ± 31,0	0,028
Limitação por aspectos físicos (LAF) [#]	100,0(0,0-100,0)	0,0(0,0-62,5)	0,032
Dor [#]	100,0(41,2-100,0)	62,0(38,5-100,0)	0,531
Estado geral da saúde (EGS) [#]	77,0(57,0-95,7)	47,0(34,2-74,5)	0,051
Vitalidade (VIT) [#]	85,0(53,7-98,7)	50,0(18,7-67,5)	0,017
Aspectos sociais (AS) [#]	87,5(43,7-100,0)	62,50(25,0-100,0)	0,233
Limitação por aspectos emocionais (LAE) [#]	100,0(100,0-100,0)	100,0(0,0-100,0)	0,020
Saúde mental (SM) [#]	80,0(61,0-91,0)	64,0(36,0-84,0)	0,080
Componente Físico (CF + LAF + Dor + EGS)*	272,9 ± 134,0	188,4 ± 98,2	0,023
Componente Mental (VIT + AS + LAE + SM)#	323,5(296,0-378,0)	227,5(75,7-327,2)	0,026

*= distribuição normal: média ± desvio padrão e comparação através do teste *t*, [#]= mediana (1º quartil-3º quartil) e comparação através do teste de *Mann-Whitney*.

DISCUSSÃO

A encefalopatia hepática associada à cirrose tem tratamento limitado e alto impacto na mortalidade dos pacientes (BLEI; CÓRDOBA, 2001; BAO et al., 2007; POH; CHANG, 2012). O diagnóstico nutricional dos indivíduos com EH é fundamental, pois a desnutrição aumenta a mortalidade e a morbidade associados à EH (TSIAOUSI et al., 2008; CHEUNG et al., 2012; PERIYALWAR; DASARATHY, 2012). A terapia nutricional, com atenção especial sobre a ingestão proteica, é fundamental para a manutenção e a recuperação do estado nutricional nesses casos (CHADALAVADA et al., 2010; AMODIO et al., 2010).

Diferente de outros estudos em que foram incluídos pacientes com cirrose compensada ou com complicações distintas, nosso estudo foi um dos poucos a incluir exclusivamente pacientes com EH, considerada como a complicação da cirrose em que o estado nutricional é ainda mais importante para o prognóstico dos pacientes.

1. Classificação do estado nutricional por diversos métodos e sua associação com os escores de prognóstico da cirrose

Foram avaliados 60 indivíduos cirróticos com EH e idade pouco avançada ($56,1 \pm 12,9$ anos), talvez pela própria gravidade da cirrose já que 4 indivíduos faleceram durante o período do estudo.

A etiologia da cirrose teve distribuição equivalente entre o álcool (33,3%), as hepatites virais (33,3%) e a soma das outras causas como hepatite autoimune e doença hepática gordurosa não alcoólica (33,3%), diferentemente de outros estudos brasileiros em que houve predomínio do uso do álcool (STRAUSS et al., 1988; CARVALHO; PARISE, 2006; BRAGAGNOLO Jr et al., 2009; FERREIRA et al., 2009; POFFO et al., 2009; ROMEIRO et al., 2013; GONÇALVES et al., 2014).

A classificação igualitária entre as causas de cirrose deve ter sido o motivo da distribuição homogênea quanto ao sexo (51,6% de homens e 48,4% de mulheres), já que as hepatites virais acometem ambos os sexos enquanto a etiologia alcoólica tem predomínio masculino. A maioria dos indivíduos tinha cirrose avançada: 80% deles foram classificados como *Child-Pugh* B ou C e 61,7% tinham EH clinicamente manifesta (principalmente EH grau 1).

Diversos métodos de avaliação do estado nutricional foram utilizados e a classificação da desnutrição de acordo com eles variou bastante: de 8,3% pelo IMC a 81,7% pela FAM, confirmando a dificuldade de avaliar esses pacientes usando apenas um método de forma isolada. Baixos percentuais de desnutrição avaliados pelo IMC também foram vistos em outros estudos com cirróticos: 0% (GOTTSCHALL et al., 2004), 5% (HUISMAN et al., 2011), 5,4% (FERNANDES et al., 2012), 5,9% (NUNES et al., 2012) e 11,7% (ROONGPISUTHIPONG et al., 2001). Como foi utilizado o peso seco, a retenção hídrica não poderia ter alterado esses valores, por isso acreditamos que o que subestima a taxa de desnutrição nesses pacientes na avaliação pelo IMC seria o excesso de tecido adiposo.

De acordo com a CB 36,7% dos indivíduos em nosso estudo foram classificados como desnutridos, comparados a 14% no estudo de Fernandes et al. (2012) e 31,1% no estudo de Nunes et al. (2012). Pela classificação da DCT, a desnutrição estaria presente em 58,3% da nossa amostra, valor maior que os descritos na literatura, que variaram entre 11,6 a 34,5% (GOTTSCHALL et al., 2004; ROONGPISUTHIPONG et al., 2011; FERNANDES et al., 2012; NUNES et al., 2012).

Na classificação pela CMB, 35% dos indivíduos em nosso estudo estavam desnutridos. Na literatura, a desnutrição pela CMB variou bastante, de 5,8 a 58% (GOTTSCHALL et al., 2004; HUISMAN et al., 2011; FERNANDES et al., 2012; NUNES et al., 2012). Utilizando a AMBc, 40% da amostra foi classificada como desnutrida em nosso

estudo e 79,1% no de Vulcano et al. (2013). Prevalência ainda maior de desnutrição em nosso estudo foi detectada pela EMAP: 73,3%, enquanto no estudo de Nunes et al. (2012) foram apenas 14,6%. Em relação ao AF, 40% da nossa amostra foi classificada como desnutrida, percentual semelhante ao encontrado no estudo de Fernandes et al. (2012) (33,3%), que utilizou o mesmo ponto de corte de 5,44° para pacientes cirróticos. Nunes (2012) também encontrou 40% de desnutrição de acordo com o AF, porém a referência utilizada foi a de população geral saudável.

A FAM foi o método que mostrou maior prevalência de desnutrição segundo sua classificação: 81,7%, sendo que outros estudos com indivíduos cirróticos identificaram percentuais também elevados: 58,8% (NUNES et al., 2012); 63% (ÁLVARES-DA-SILVA; SILVEIRA, 2005); 67% (HUISMAN et al., 2011), e 79,4% (GOTTSCHALL et al., 2004). Esse fato foi ressaltado pelo consenso da ISHEN que observou que a prevalência de desnutrição avaliada pela FAM nos estudos é constantemente maior que as obtidas por outras técnicas (AMODIO et al., 2013).

Diversos estudos já observaram a relação entre a FAM e o prognóstico na cirrose, especialmente a EH (FIGUEIREDO et al., 2000; ÁLVARES-DA-SILVA; SILVEIRA, 2005; PENG et al., 2007; HUISMAN et al., 2011; FERNANDES et al., 2012). O mesmo foi observado em nossos pacientes cirróticos com EH, em que a FAM e o EMAP foram os únicos métodos de avaliação do estado nutricional que se correlacionaram inversamente com o grau da EH ($p=0,0265$ e $0,00465$, respectivamente).

A FAM foi ainda a única medida que teve correlação com mais de uma escala de qualidade de vida pelo questionário SF-36 (Dor, Estado Geral da Saúde e Componente Físico). No estudo de Huisman et al. (2011), a pontuação da categoria Componente Físico também foi significativamente menor entre os desnutridos de acordo com a FAM.

Em um estudo com 150 pacientes com diversas doenças, dos quais 25% tinham doenças hepáticas, a EMAP da mão dominante foi um importante indicador de prognóstico em pacientes clínicos e esteve associada à incidência de complicações sépticas e não sépticas, bem como ao tempo de internação hospitalar (ANDRADE; LAMEU, 2007).

Além da FAM e da EMAP, outros parâmetros tiveram correlação inversa com o prognóstico da cirrose: CMB ($p=0,0247$ com a classificação de *Child-Pugh* e $p=0,0283$ com o escore MELD) e AMBc ($p=0,0337$ com a classificação de *Child-Pugh*). No estudo de Vulcano et al. (2013) a CMB e a AMBc também tiveram correlação inversa com a classificação de *Child-Pugh* ($p=0,031$ e $0,027$, respectivamente).

Fica claro que os métodos de classificação do estado nutricional tiveram grande disparidade quanto à detecção de desnutrição em nossa amostra. Entre eles a DCT, a AMBc e a EMAP tiveram resultados mais discrepantes com os da literatura, talvez porque nossa amostra tenha sido composta exclusivamente de cirróticos com EH, ou seja, mais graves e provavelmente com maior comprometimento nutricional do que os dos outros estudos.

Por outro lado, o excesso de peso avaliado pelo IMC em nossa amostra foi de 56,7%, sendo este também um fator preocupante. Berzigotti et al. (2011) avaliaram 161 pacientes cirróticos durante um seguimento médio de 59 meses ou até a descompensação da cirrose, caracterizada pelo surgimento de ascite, EH ou varizes gastroesofágicas. De acordo com a classificação pelo IMC, a incidência dessas complicações foi de 15% nos pacientes eutróficos, 31% nos com sobrepeso e 43% nos obesos (BERZIGOTTI et al., 2011).

Esse excesso de peso dificulta a avaliação do estado nutricional, pois pode mascarar a depleção muscular e ainda por inviabilizar a aplicação de alguns métodos de avaliação do estado nutricional, entre eles a BIA. Em indivíduos com excesso de peso, a BIA apresenta resultados confiáveis com IMC até 34 kg/m^2 , ocorrendo erros de medição acima desse valor. A análise pela BIA tende a subestimar a porcentagem de gordura quando acima de 25% em

homens e 33% em mulheres (CÔMODO et al., 2009).

Soma-se a essa limitação da BIA a influência do estado de hidratação e uso de diuréticos em seus resultados, por isso a DEXA foi o método de avaliação da composição corporal mais confiável entre os utilizados neste estudo, mas que também tem limitações como custo e exposição à radiação (PANELLA et al., 1995; MORGAN et al., 2006). Os indivíduos incluídos tiveram altos percentuais de massa gorda, tanto pela BIA quanto pela DEXA, com médias de $29,8 \pm 8,0 \%$ e $30,1 \pm 7,0 \%$ respectivamente. Como já era esperado, apesar das médias semelhantes e da boa correlação entre os resultados, na análise pelo método de *Bland-Altman* não houve concordância suficiente entre a BIA e a DEXA, mostrando que os resultados da BIA podem realmente não ser fidedignos em cirróticos e que sua interpretação precisa ser cuidadosa.

Outra vantagem do uso da DEXA é a possibilidade do cálculo do IMMA, um índice que avalia a massa muscular livre de gordura e que permite o diagnóstico de sarcopenia e também da obesidade sarcopênica quando associado à porcentagem de massa gorda. Em nossa amostra a prevalência de sarcopenia foi de 16,7%, mesmo em indivíduos com faixa etária relativamente jovem para o aparecimento da sarcopenia relacionada ao envelhecimento (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Em um estudo com japoneses com cirrose por hepatites virais e doença compensada, a prevalência de sarcopenia foi de 41,9% entre as mulheres e 36,8% entre os homens. Porém os critérios utilizados para diagnóstico de sarcopenia foram baseados em valores de referência de IMMA específicos para a população do Japão associados a pontos de corte da FAM, e para a obtenção do IMMA foi utilizada a bioimpedância elétrica multifrequencial e não a DEXA (HAYASHI et al., 2013).

Em nosso estudo, entre os indivíduos com sarcopenia, houve maior prevalência de obesidade sarcopênica entre as mulheres (50%) do que entre os homens (20%), achado

semelhante ao de estudos com indivíduos não cirróticos (ZOICO et al., 2004; KIM et al., 2011).

Obviamente a avaliação nutricional não deve ser baseada apenas em um parâmetro para determinar o diagnóstico nutricional desses pacientes e saber quais os indicadores mais adequados para a avaliação do estado nutricional desses indivíduos é de grande importância, sobretudo no que se refere ao percentual de massa magra. Por isso avaliamos a correlação entre dois parâmetros obtidos pela DEXA (porcentagem de massa gorda e IMMA) e os demais métodos utilizados no estudo.

A porcentagem de massa magra aferida pela DEXA teve correlação inversa com os valores de IMC, CB, DCT, CMB e AMBc. Isso pode ter ocorrido pelo mesmo motivo que a AMBc teve correlação inversa com a ingestão proteica, ou seja, em indivíduos com maior massa corporal e maior percentual de gordura essas medidas podem ser alteradas pelo tecido adiposo e, portanto, não seriam bons indicadores de depleção muscular. Por outro lado, quando observamos a correlação entre o IMMA e esses outros parâmetros de avaliação do estado nutricional (com exceção da DCT, da EMAP e do AF que não obtiveram correlação significativa), todos os outros parâmetros tiveram correlação direta com o IMMA.

A FAM foi o único método que teve correlação direta com a porcentagem de massa magra pela DEXA e com o IMMA, sugerindo que esses indivíduos possam ter depleção muscular especialmente nos membros superiores e inferiores, mas não no corpo todo, já que a amostra também teve altos percentuais de massa gorda, que pode estar concentrada na região abdominal.

Os resultados obtidos sugerem que métodos como IMC, BIA, CB e DCT, que não conseguem detectar com segurança a depleção muscular, são menos confiáveis para a avaliação nutricional de indivíduos cirróticos com EH. Por se saber da importância da massa muscular para a fisiopatologia da doença, devem ser utilizados métodos que possam obter

resultados mais seguros sobre a quantificação da massa magra, como FAM, EMAP, CMB e AMBc, que inclusive tiveram correlação significativa com os escores de prognóstico da cirrose e o grau da EH.

O uso da DEXA e o cálculo do IMMA também devem ser considerados, principalmente por poderem distinguir com maior clareza a distribuição de massa gorda e massa magra. Na impossibilidade de realização do exame da DEXA, a FAM se mostrou um método bastante interessante na avaliação nutricional dessa população, pois teve correlação significativa tanto com o grau da EH, quanto com as escalas de qualidade de vida e também com a massa muscular avaliada pela porcentagem de massa magra da DEXA e pelo IMMA.

Portanto, apesar de não haver um padrão ouro para avaliação do estado nutricional de cirróticos com EH, os resultados do nosso estudo indicam que estes pacientes estão em risco nutricional. Os motivos foram principalmente: a alta porcentagem de massa gorda e excesso de peso, a prevalência considerável de sarcopenia, mesmo em uma amostra com idade relativamente jovem, e os valores obtidos por métodos como FAM, EMAP, AMBc e CMB, que ficaram abaixo das referências para indivíduos saudáveis.

Dessa forma, o diagnóstico nutricional precoce é importante não apenas para melhorar a evolução clínica e os indicadores do estado de saúde desses pacientes, mas também porque o prognóstico da cirrose e alguns desses indicadores influenciam diretamente a mortalidade e a qualidade de vida desses indivíduos.

2. Ingestão proteica e sua relação com o estado nutricional e o prognóstico da cirrose

Embora existam diversos estudos sobre o consumo alimentar na cirrose, não foram encontrados na literatura resultados específicos sobre pacientes com EH. Em nossa amostra, a média de ingestão proteica ajustada ao peso foi de $0,88 \pm 0,4$ g/kg/d, mesmo valor encontrado em um estudo realizado em Minas Gerais em que foi avaliada a ingestão alimentar de 159 pacientes cirróticos por um R24h, sendo que 53,5% deles tinham EH como uma das complicações. Segundo os autores, este valor baixo poderia ser explicado pela influência de orientações nutricionais desnecessárias, embora isso não tenha sido analisado no estudo. Os autores sugerem ainda que apesar da restrição proteica não ser mais preconizada, essa orientação ainda é uma prática regular (FERREIRA et al., 2009).

Em nossos ambulatórios sabemos que essa não é uma orientação frequente, porém por se tratar de um hospital terciário muitos pacientes residem em outras cidades, é comum que alguns já cheguem com orientações equivocadas que receberam em atendimentos prévios em suas cidades de origem. Esse fator também pode ter contribuído para a baixa ingestão proteica em nossa amostra.

Em um estudo do Rio Grande do Sul com 25 pacientes cirróticos, sendo 52% deles classificados como *Child-Pugh* B ou C, a ingestão proteica foi avaliada a partir de um registro alimentar de 3 dias em que os alimentos foram pesados antes do consumo. A média obtida foi $1,05 \pm 0,35$ g de proteínas/kg/d, mas 60% dos indivíduos tinham ingestão menor que a recomendada (NUNES, 2012).

Na cidade de São Paulo, Carvalho e Parise (2006) avaliaram a ingestão alimentar de 300 pacientes cirróticos também por meio de um recordatório de 24 horas. Neste estudo, 82,7% dos indivíduos apresentava classificação de *Child-Pugh* B ou C. A ingestão proteica

foi de $1,26 \pm 0,49$ g/kg/d, estando dentro da recomendação para indivíduos com cirrose hepática. Porém, os autores sugerem que a ingestão proteica pode ter sido superestimada, pois como a maioria dos pacientes possuía como etiologia o uso abusivo de álcool (71%) e estava em período de remissão do vício, o consumo alimentar avaliado poderia não refletir o mesmo hábito dos pacientes durante o período anterior à abstinência (CARVALHO; PARISE, 2006).

Apesar dos estudos citados anteriormente também serem brasileiros e, teoricamente, terem incluído populações com padrão alimentar semelhantes ao do nosso estudo, nenhum deles utilizou o mesmo software de avaliação dietética, o que pode ter aumentado a diferença entre os resultados. O *Nutrition Data System for Research* (NDSR) utilizado em nossa amostra é um software completo de análise de consumo alimentar para pesquisas e possui alto nível de aceitação pela comunidade científica em todo o mundo (MILLER et al., 2011). Esse software possui extensa base de dados e disponibiliza o cálculo de inúmeros nutrientes, permitindo ainda a divisão das proteínas ingeridas entre animal e vegetal.

Os alimentos fonte de proteína de origem animal apresentam teores maiores de aminoácidos de cadeia aromática e de aminoácidos amoniogênicos e são menos tolerados pelos pacientes do que os alimentos fonte de proteínas de origem vegetal (GREENBERGER et al., 1977; URIBE et al., 1985; BIANCHI et al., 1993). Por isso, a maioria dos *guidelines* encoraja a ingestão de proteínas de origem vegetal e láctea (PLAETH et al., 1997; CHADALAVADA et al., 2010; AMODIO et al., 2013).

Em nossa amostra, a média do consumo de proteínas de origem animal correspondeu a 56,8% do total de proteínas ingeridas. No Brasil, estudos populacionais sobre padrão alimentar observaram valores semelhantes de 56,3% e 54,7% do total de proteínas ingeridas sendo provenientes de origem animal (MONDINI; MONTEIRO, 1994; LEVY-COSTA et al., 2005). Contudo, os estudos sobre pacientes cirróticos ressaltam que o fundamental é que

a necessidade diária seja alcançada, independentemente da origem alimentar das proteínas (SHAW et al., 1983; AMODIO et al., 2001; CHADALAVADA et al., 2010).

A importância da adequação dietética da ingestão proteica foi mostrada em nossos resultados pela associação entre o consumo alimentar e os indicadores de prognóstico (classificação de *Child-Pugh* e escore MELD), embora não se possa estabelecer uma relação de causa e efeito. Além do percentual de calorias proveniente das proteínas ter tido correlação inversa com esses dois indicadores na avaliação da amostral total (*Child-Pugh* $p=0,004$ e MELD $p=0,0376$), quando dividimos os indivíduos entre cirrose descompensada (classificação de *Child-Pugh* B e C) e cirrose compensada (*Child-Pugh* A), houve diferença significativa entre a quantidade de proteína ingerida por kg e entre o percentual de calorias provenientes de proteínas ($p=0,023$ e $p=0,003$, respectivamente). O oposto ocorreu no estudo de Nunes (2012), em que a inadequação da ingestão proteica foi maior entre os *Child-Pugh* A (66,7%) do que entre os *Child-Pugh* B e C (53,8%). Isso talvez tenha acontecido porque nesse estudo a ingestão calórica dos pacientes *Child-Pugh* A esteve inadequada em 58,3% dos indivíduos incluídos, enquanto que entre os *Child-Pugh* B e C a inadequação calórica da dieta ocorreu em apenas 38,4% (NUNES, 2012).

Essa relação entre o prognóstico da doença e a ingestão proteica pode ser vista sob dois aspectos: O primeiro é que na cirrose descompensada a ascite e a EH são complicações frequentes, especialmente na amostra que avaliamos em que todos tinham EH. Como as proteínas são macronutrientes menos facilmente digeríveis e ficam menos palatáveis com a restrição hipossódica (muitas vezes necessária para controle da ascite), esses pacientes teriam maior dificuldade em ingerir suas necessidades proteicas. Se esse aspecto for mais relevante, primeiro eles teriam a piora da cirrose e depois começariam a ingerir menos proteínas.

Outro aspecto seria que, por consumirem menos proteínas, esses indivíduos acabariam apresentando piora do estado nutricional e, conseqüentemente, piora do

prognóstico da doença. Sob esse ponto de vista primeiro os pacientes reduziram o consumo proteico e depois teriam piora da cirrose. Entretanto, por se tratar de um estudo transversal, não podemos responder qual desses aspectos é mais relevante.

Dividindo a amostra entre indivíduos com ingestão normo e hipoproteica *versus* hiperproteica, aqueles com maior ingestão de proteínas tiveram aporte energético da dieta mais alto (embora ainda menor que o recomendado) e também menor consumo de carboidratos ($p < 0,001$ e $p = 0,049$).

Isso sugere a tendência de substituição da ingestão proteica insuficiente por alimentos mais facilmente digeríveis, como carboidratos (MEZEY, 1982). Os indivíduos com maior consumo de carboidratos (e menor ingestão proteica) tiveram maiores valores de peso, IMC e porcentagem de massa gorda corporal, embora essa diferença não tenha sido significativa.

A ingestão de outros nutrientes como fibras, zinco, cálcio e magnésio também se mostrou inadequada. O efeito das fibras na EH tem sido cada vez mais estudado pelo papel da microbiota intestinal na geração da amônia (LIU et al., 2004; MALAGUARNERA et al., 2007, MALAGUARNERA et al., 2010; AMODIO et al., 2013). O consenso da ISHEN (2013) sugere que dietas ricas em fibras podem beneficiar pacientes com cirrose e EH e recomenda de 25 a 45 g/d, ressaltando o cuidado para não induzir diarreia, principalmente em pacientes que já fazem uso de lactulose. Em nossa amostra, a ingestão de fibras foi de 13,7 (10,5-20,2) g/d, valor muito inferior a essa recomendação (AMODIO et al., 2013)

Em relação aos micronutrientes, os níveis de zinco abaixo do recomendado são bastante comuns em pacientes cirróticos e têm sido também associados à EH. Essa associação se deve à relação do zinco com a enzima ornitina transcarbamilase, envolvida na detoxificação da amônia através da produção de ureia (PLAETH et al., 1997; CHADALAVADA et al., 2010; AMODIO et al., 2013). Outra consequência da deficiência

de zinco é a alteração do paladar, que contribui para o consumo alimentar insuficiente e piora do estado nutricional (CHADALAVADA et al., 2010). No nosso estudo, a ingestão de zinco foi deficiente, provavelmente como consequência da baixa ingestão proteica, com mediana de 6,4 (5,3-10,4) mg/d e inadequação de 60% da amostra. Outros dois estudos brasileiros com pacientes cirróticos também observaram ingestão deficiente de zinco com médias de $4,5 \pm 2,2$ mg/d e $9,1 \pm 3,1$ mg/d, correspondendo este último à inadequação de 36% da amostra (GOTTSCHALL et al. 2004; NUNES, 2012).

Segundo o consenso da ISHEN, os níveis de magnésio, cálcio e ferro também devem ser monitorados, pois apesar de não estarem diretamente relacionados à fisiopatologia da EH, podem produzir mudanças que variam de confusão ao coma ou demência secundária, o que pode confundir o diagnóstico da EH (AMODIO et al., 2013). Além disso, pacientes com doenças hepáticas de origem alcoólica estão mais propensos a desenvolver deficiência de magnésio, bem como pacientes submetidos a transplante hepático (CHADALAVADA et al., 2010; AMODIO et al., 2013). Em nosso estudo, a ingestão de magnésio, que também está relacionada ao consumo de proteínas, foi inadequada em 90% da amostra, com média de $216,4 \pm 81,2$ mg/d, valor um pouco maior ao observado no estudo de GOTTSCHALL et al. (2004) de $178,5 \pm 85,5$ mg/d.

Níveis adequados de cálcio são importantes para pacientes cirróticos por conta da grande prevalência de doenças ósseas na cirrose (GUAÑABENS; PARÉS, 2010). Em nosso estudo a ingestão de cálcio foi baixa: 582,2 mg/d (395,8-803,8), assim como no de Gottschall et al. (2004) e Nunes (2012), que foram de 607 ± 263 mg/d e $647,4 \pm 281,4$ mg/d, respectivamente, sendo a recomendação do IOM a partir de 1000 mg/d.

Quanto ao potássio, a média de ingestão em nossa amostra foi $2245,2 \pm 1002,9$ mg/d, enquanto nesses outros dois estudos os valores foram 1935 ± 785 e $2296,1 \pm 1031,4$ mg/d, também baixos em relação ao valor de referência do IOM que é de 4700 mg/d

(GOTTSCHALL et al., 2004 e Nunes, 2012). Porém, como as recomendações do IOM para cálcio e potássio se baseiam em valores de *Adequate Intake* (AI) por não existirem estudos suficientes para se estabelecer a *Estimated Average Requirements* (EAR), o uso destas recomendações é limitado, impedindo o cálculo de inadequação da dieta (SLATER et al., 2004).

Quanto à análise da dieta, é importante ressaltar ainda que uma das limitações do nosso estudo foi a utilização de um único recordatório de 24 horas para estimar a ingestão alimentar dos indivíduos. Além da qualidade da informação coletada sofrer influência da memória e da cooperação do paciente, assim como da capacidade do profissional em obter as informações por meio de diálogo sem influenciar o indivíduo em suas respostas, a maior desvantagem do R24h é que um único dia de avaliação pode não representar o consumo habitual de um indivíduo (FISBERG et al., 2005).

Apesar disso, o R24h ainda é a ferramenta mais utilizada em estudos transversais (HOLANDA; FILHO, 2006). No presente estudo, outros métodos de inquérito dietético quantitativo e que possibilitam a avaliação do padrão de consumo, como o registro e a história alimentar, seriam inviáveis por conta do grau de comprometimento neurológico dos indivíduos pela EH, impossibilitando a análise adequada (FISBERG et al., 2009; NUNES, 2012). Esses métodos também possuem como limitação a possibilidade de alterar a ingestão dos indivíduos pelo fato deles saberem que serão avaliados (FISBERG et al., 2005; FISBERG et al., 2009; NUNES, 2012).

Concluimos, portanto, que apesar das limitações do estudo, a análise alimentar dos indivíduos permitiu identificar aspectos importantes sobre a influência da ingestão proteica no estado nutricional e no prognóstico da cirrose, comprovando a necessidade do acompanhamento nutricional e da orientação dietética para que as inadequações alimentares observadas na amostra possam ser evitadas.

CONCLUSÕES

Através dos resultados do presente estudo desenvolvido com portadores de cirrose e encefalopatia hepática, concluímos que:

- O estado nutricional desses pacientes é de risco, pelos elevados percentuais de massa gorda avaliados pela BIA e pela DEXA, pela alta prevalência de sarcopenia e pelos resultados abaixo dos valores de referências obtidos por métodos como FAM, EMAP, AMBc e CMB;
- A avaliação do estado nutricional na cirrose deve ser realizada com cuidado, evitando classificar os pacientes por meio de valores isolados obtidos por métodos como a análise da composição corporal pela BIA, o IMC, a CB e a DCT, que não medem adequadamente a massa muscular;
- Na impossibilidade de realização do exame da DEXA, métodos como FAM, EMAP, CMB e AMBc, que tiveram correlação significativa com os escores de prognóstico da cirrose ou grau da EH, são mais indicados para compor a avaliação nutricional desses indivíduos;
- A FAM se mostrou um método interessante de avaliação nutricional dessa população, pois teve correlação significativa com o grau da EH, com as escalas de qualidade de vida, e com a massa muscular avaliada pela porcentagem de massa magra da DEXA e pelo IMMA;
- O consumo alimentar desses indivíduos foi inadequado em relação aos macronutrientes, em especial proteínas, e também em alguns micronutrientes importantes na fisiopatologia da EH;
- A ingestão proteica teve correlação inversa com os escores de prognóstico da cirrose, porém não foi possível explicar a causa e consequência desses fatores;
- O Componente Físico avaliado pela qualidade de vida foi mais afetado que o Componente Mental, sendo que a maioria dos indicadores teve resultados significativamente piores entre os indivíduos com estágio mais avançado da cirrose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(6):445-50.
2. Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113–117.
3. Álvares–da-Silva MR, Silveira TR. O estudo da força do aperto de mão não-dominante em indivíduos sadios. Determinação dos valores de referência para o uso da dinamometria. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 1998; 17:203-6.
4. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology*. 2013;58(1)325-36.
5. Amodio P, Caregaro L, Pettinò E, Marcon M, Del Piccolo F, Gatta A. Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? *Digest. Liver Dis*. 2001;33:492–500.
6. Andrade FN, Lameu EB, Luiz RR. Musculatura Adutora do Polegar: um novo índice prognóstico em cirurgia cardíaca valvar. *Rev SOCERJ*. 2005; 18(5):384-391.
7. Andrade P, Lameu EB. Espessura do músculo adutor do polegar: um novo indicador prognóstico em pacientes clínicos. *Rev Bras Nutr Clin*. 2007; 22(1):28-35.
8. Anjos LA. Índice de massa corporal (massa corporal/estatura²) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. *Revista Saúde Pública*. 1992; 26(6).
9. Arora S, Mattina C, McAnenny C, O’Sullivan N, McGeeney L, Calder N, et al. The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2012;56(Suppl 2):S241.
10. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy- an International

Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement.

Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(7):739-47.

11. Bajaj, Jasmohan S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol.* 2008;14(23):3609-15.

12. Balo J, Korpassy B. The encephalitis of the dog with Eck fistula fed on meat. *Arch Pathol.* 1932;13:80-7.

13. Bao ZJ, Qiu D, Ma X, Fan Z, Zhang GS, Yu XF, et al. Assessment of health-related quality of life in chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007;13(21):3003-08.

14. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3):311-7.

15. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymseld SB, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.* 1998;147:755-763.

16. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann.N. Y. Acad. Sci.* 2000(904):437-48.

17. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R et al. Portal Hypertension Collaborative Group. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):555-61.

18. Bessman NA, Mirick GS. Blood ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood. *J Clin Invest.* 1958;990-8.

19. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med.* 1993;233:385-92.

20. Bittencourt PL, Strauss E, Terra C, Álvares-da-Silva MR; Membros do Painel de Experts da Sociedade Brasileira de Hepatologia, et al. Encefalopatia Hepática: Relatório da 1º Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. GED. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva. 2011;30:10-34.
21. Blackburn GL, Harvey KB. Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. *Postgrad Med.* 1982;71:46-63.
22. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Méd Clin North Am.* 1979; 63:1103-15.
23. Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):1968-76.
24. Bosy-Westphal A, Müller MJ. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease-there is need for a unified definition. *Int J Obes (Lond).*2014 [Epub ahead of print]
25. Bragagnolo R, Caporossi FS, Nascimento DBBD, Nascimento JEA. Espessura do músculo adutor do polegar: um método rápido e confiável na avaliação nutricional de pacientes cirúrgicos. *Rev Col Bras Cir.* 2009; 36 (5): 371-376.
26. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navassa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-95.
27. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis.* 2002;17:221-27.
28. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2006;43:269-274.
29. Chadalavada R, Biyyani RSS, Maxwell J, Muleen K. Nutrition in Hepatic Encephalopathy. *Nutr Clin Pract.* 2010; 5:257-264.

30. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr.* 2006;136(Suppl 1):295S–8S.
31. Cheung K, Lee S, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:117–25.
32. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. *The liver and portal hypertension.* Philadelphia: Saunders; 1964. p.50-64.
33. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12(7):1049-61.
34. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. [Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36)]. *Rev. Bras. Reumatol.* 1999; 39:143-150.
35. Cobêro FE; Gomes MCB, Silva AP, Bernardi JL D, Mclellan KCP. Músculo adutor do polegar associado a indicadores antropométricos em pacientes hospitalizados. *Nutrire.* 201; 37(2):174-182.
36. Cômodo ARO, Dias ACF, Tomaz BA, Silva-Filho AA, Werustsky CA, Ribas DF, et al. Projeto Diretrizes: Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2009.
37. Coppini LZ, Bottoni A, Silva MLT, Waitzberg DL. Aplicação da análise da impedância bioelétrica na avaliação nutricional. *Rev Bras Nutr Clin.* 1998;132:819-21.
38. Córdoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41:38–43.

39. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al.; Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis—Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412–423.
40. Cuppari, L. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto*. 2ª ed. Barueri: Manole, 2010.
41. Detsky A, McLaughlin J, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1987;11:8-13.
42. Duarte ACG. *Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais*. São Paulo: Atheneu; 2007. p.269-273.
43. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1151-7.
44. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg*. 2010 Aug;211(2):271-8.
45. Esteban Mezey. Liver disease and protein needs. *Ann. Rev. Nutr.* 1982. 2:21-50
46. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009; 137:549–557.
47. Fenton JCB, Knight EJ, Humpherson PL. Milk-and-cheese diet in portal-systemic encephalopathy. *Lancet*. 1966;1:164-166.
48. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21.

49. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2012;49:19-27.
50. Fernandes SA, Gonzalez MC, Bassani L, Miranda D, Pivatto B, Harter DL, et al. Is the Phase Angle, a Prognostic Indicator for Nutritional Status in Cirrhotic Patients? *Antivir Antiretrovir*. 2013; S3.
51. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MITC. Desnutrição e inadequação alimentar de pacientes aguardando transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(4): 389-93.
52. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12:249–256.
53. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000;6:575-581.
54. Fisberg FM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53/5
55. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos. São Paulo: Manole; 2005. p. 1-31
56. Freitas BJS, Mesquita LC, Teive NJV, Souza SR. Antropometria Clássica e Músculo Adutor do Polegar na Determinação do Prognóstico Nutricional em Pacientes Oncológicos. *Rev Bras Canc*. 2010;56(4): 415-422.
57. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34 (11):2540-5.

58. Gheorghe L, Jacob R, Vadan R, Jacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified High-Calorie High-Protein diet. *Rom J Gastroenterol.* 2005;3:231–238.
59. Gonçalves PL, Gonçalves CS, Pereira FEL. Mortality from liver cirrhosis in Espírito Santo State, Brazil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro.* 2014;30(6):1335-1340.
60. Gonzalez MC, Duarte RRP, Budziareck MB. Adductor pollicis muscle: Reference values of its thickness in a healthy population. *Clin Nutr.* 2010; 29(2):268-271.
61. Gottschall CBA, Álvares-da-Silva MR, Camargo ACR, Buertett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41(4):220-224.
62. Greenberger NJ, Carley J, Schenker S, Bettinger I, Stamnes C, Beyer P. Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977;22:845-5.5.
63. Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010 Nov 1;503(1):84-94.
64. Hahn M, Massen O, Nencki M. Jx. Die eck's fistel zwischen der unteren holvene and der pfortader and ihre folgen fuer den organismus (1883). In: Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in Hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):211–21.
65. Hasse J, Strong S, Gorman MA, Liepa G. Subjective global assessment: alternative nutrition-assessment technique for liver-transplant candidates. *Nutrition* 1993;9:339-343.
66. Häussinger D, Schliess, F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:256-59.
67. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of

sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2013 Dec;43(12):1264-75.

68. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust.* 2006;185:542-43.

69. Holt EW, Frederick RT, Verhille MS. Prognostic value of muscle wasting in cirrhotic patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:156-7.

70. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:982-989.

71. Jackson AS, Pollock ML. Practical assessment of body composition. *The Physician and sport medicine.* 1985;13:256-252.

72. James R. Nutritional support in alcoholic liver disease: a review. *J Human Nutr* 1989;23:15-23.

73. Jeejeebhoy KN. Malnutrition to cachexia: overlap of clinical features *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012, 15:213-219.

74. Jesus RP, Nunes ALB, Magalhães LP, Buzzini R. Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas Crônicas e Insuficiência Hepática. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2011;11-19.

75. Jones EA, Weissenborn K. Neurology and the liver. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 279-93.

76. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Björnsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:808-815.

77. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007;27:1194-1201.
78. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-470.
79. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2012;16:301–20.
80. Kim TN, Park MS, Lim KI, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ et al. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:285-91.
81. Kohrt, WM. Body composition by DXA: tried and true? *Medicine; Science in Sports; Exercise.* 1995; 27;10:1349-1353.
82. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27:239–47.
83. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1997;77:197–212.
84. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20:547-60.
85. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* 2004 Oct; 23(5):1226-1243.
86. Lameu EB, Gerude MF, Corrêa RC, Lima KA. Adductor policis muscle: a new anthropometric parameter. *Rev Hosp Clin Fac Méd S Paulo.* 2004; 59(2):57-62.
87. Laskey MA. Dual-Energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.*1996;12, 1:45-51.

88. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A Randomized Study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1081-88.
89. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NS, Monteiro CA. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev Saúde Pública* 2005;39(4):530-540.
90. Lewis M, Howdle PD. The neurology of liver failure. *Q J Med* 2003; 96: 623-633.
91. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-1449.
92. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Book; 1991. 90p.
93. Lukaski HC. Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67,S2–S9.
94. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M, Mastrojeni S, Rampello L, et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:199-206.
95. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007;52:3259-3265.

96. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterol.* 2003;124:1792–1801.
97. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr.* 2005 Jun;135(6):1596S-601S.
98. McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Measurements of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1991;14:1102-1111.
99. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19:258-265
100. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int.* 2010 Feb;30(2):208-14.
101. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996, 23:1041–1046.
102. Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in Hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):211–21.
103. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281-4.
104. Miller PE, Mitchell DC, Harala PL, Pettit JM, Smiciklas-Wright H, Hartman TJ. Development and evaluation of a method for calculating the Healthy Eating Index-2005 using the Nutrition Data System for Research. *Public Health Nutr.* 2011 Feb;14(2):306-13.

105. Minicucci MF, Azevedo PS, Paiva SA. Parenteral branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. What is the grade of recommendation? *Clin Nutr.* 2011;30(1):131.
106. Mizock BA, Facp MD. Nutritional support in hepatic encephalopathy. *Nutrition.* 1999; 15(3):1041–46.
107. Moctezuma-Velázquez C, García-Juaréz I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2013 (29)1279–1285.
108. Mondini L, Monteiro CA. Mudanças no padrão de alimentação na população urbana brasileira (1962-1988). *Rev Saúde Pública* 1994;28(6):433-9.
109. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Sarcopenia is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:166–73.
110. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. *J Am Coll Nutr.* 1995;5:152–58.
111. Morgan MY, Madden AM, Jennings G, Elia M, Fuller NJ. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1151-1162.
112. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:823-835.
113. Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(5):858-63.
114. Mullen KD, Dasarathy S. Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J Hepatol.* 2004.41:147–48.

115. Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism in patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1167-68.
116. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:705–713.
117. Naveau S, Belda E, Borotto E, Genuist F, Chaput JC. Comparison of clinical judgment and anthropometric parameters for evaluating nutritional tatus in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23:234-235.
118. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1995;74:557–567.
119. Nunes FF, Fernandes SA, Bertolini CM, Rabito EI, Gottschall CBA. Avaliação nutricional do paciente cirrótico: comparação entre diversos métodos. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2012;22(1):12-17.
120. Nunes FF. Consumo alimentar de pacientes cirróticos, comparação com o estado nutricional e com o estadiamento da doença [dissertação]. Universidade Federal De Ciências Da Saúde de Porto Alegre, 2012.
121. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology.* 2002;36:1163–71.
122. Oldroyd B, Bramley PN, Stewart SP, Simpson M, Truscott JG, Losowsky MS, et al. A four-compartment model to determine body composition in liver cirrhosis. In: Ellis K, Eastman JD, eds. *Human Body Composition*. New York: Plenum Press, 1993; 221–4.
123. Organização Pan- Americana de Saúde (OPAS). Anales da 36ª Reunión Del Comité Asesor de Investigaciones em salud. Encuesta multicêntrica: salud, bien estar y

envejecimiento (SABE) em América Latina y El Caribe; 2001. Washington (DC): World Health Organization.

124. Panella C, Guglielmi FW, Mastronuzzi T, Francavilla A. Whole-body and segmental bioelectrical parameters in chronic liver disease: effect of gender and disease stages. *Hepatology* 1995;21:352–8.

125. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1257–66.

126. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis*. 2012;16:95–131.

127. Phillips GB, Schwartz R, Gabuzda GJ Jr, Davidson CS. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N Engl J Med*. 1952;247(7):239-46.

128. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenti P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr*. 1997;16:43–45.

129. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. *Clin Nutr*. 2009;28:436–44.

130. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25:285–94.

131. Poffo MR, Sakae TM, Mota A, Souza AR. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos de mortalidade intra-hospitalar de pacientes cirróticos internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2009;38(3):78-85.

132. Poh Z, Chang PEJ. A Current Review of the Diagnostic and Treatment Strategies of Hepatic Encephalopathy. *Int J Hepatol*. 2012:480309.

133. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutrition*. 2012;31: 583-601.
134. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:648–52.
135. Rech CR, Ferreira LA, Cordeiro BA, Vasconcelos FA, Petroski EL. Estimativa da composição corporal por meio da absorptometria radiológica de dupla energia. *R. bras. Ci e Mov*. 2007; 15(4): 87-98.
136. Riella MC, Martins C. *Nutrição e o rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
137. Romeiro FG, Yamashiro FS, Américo MF, Corá LA, Silva GF, Miranda JRA, et al. Erythromycin versus neomycin in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: a randomized double-blind study. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:13.
138. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:761-5.
139. Salvalaggio P, Afonso, RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. O sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. *Einstein* 2012;10(3):278-285.
140. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2009;29:1396–1402.
141. Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr*. 2006;25:203–09.
142. Schwartz R, Phillips GB, Seegmiller JE, Gabuzda GJ, Davidson CS. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med*. 1954;251:685.

143. 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.
144. Shaw S, Worner TM, Lieber CS. Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy. *Am J Clin Nutr* 1983;38:59–63.
145. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet*. 2005;365:431–33.
146. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;267:454–57.
147. Sherlock S. Hepatic encephalopathy. In *disease of the liver and biliary system*. Blackwell, Oxford, 1989;109–10.
148. Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Rev Saúde Pública* 2004;38(4)599-605.
149. Soulsby CT, Morgan MY. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *BMJ*. 1999;318:1391.
150. Strauss E, Lacet CM, Junior RAM, Silva EC, Fukushima JT, Gayotto LCC. Etiologia e apresentação da cirrose hepática em São Paulo: análise de 200 casos. *GED gastroenterol. endosc. dig.* 1988;7(4):119-23.
151. Swart GR, Van den Berg JWO, Van Vuure JK, Rietveld T, Wattimena DL, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutr*. 1989;8:329-36.
152. Swart GR, Van Den Berg JWO, Wattimena JLD, Rietveld T, Van Vuure JK, Frenkel M. Elevated protein requirements in cirrhosis of the liver investigated by whole body protein turnover studies. *Clin Sci*.1988;75:101–107.

153. Teiusanu A, Andrei M, Arbanas T, Nicolaie T, Diculescu M. Nutritional Status in Cirrhotic Patients. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(4) 284-289.
154. Thomas BJ, Cornish BH, Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for measurement of body fluid volumes. A review. *J. Clin. Eng* 1992; 17:505.
155. Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit*. 2011 Feb;17(2):RA53-63.
156. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary references intakes. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1621-30.
157. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary references intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1621-30.
158. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CGI. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(4):527-33.
159. Ueki Y, Isozaki E, Miyazaki Y, Koide R, Shimizu T, Yagi K, et al. Clinical and neuroradiological improvement in chronic acquired hepatocerebral degeneration after branched-chain amino acid therapy. *Acta Neurol Scand*. 2002;106:113-16.
160. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, Guillermo E, Villallobos A, Nieto L, et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1985;88:901-907.
161. Vannucchi H, Unamuno MRL, Marchini JS. Avaliação do estado nutricional. *Medicina, Ribeirão Preto*; 1996(29):5-18.

162. Vergara-Gómez M, Flavià-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau-Obrador B, Córdoba-Cardona J. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(1):1-6.
163. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
164. Vulcano DSB, Carvalhaes MABL, Neto AL. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2010; 28 (10): 2013 – 733.
165. Wagner DR, Heyward VH. Techniques of Body Composition Assessment: A Review of Laboratory and Field Methods. *American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance*, 1999; 70(2): 135-149.
166. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* May 2008;63(5):536e41.
167. World Health Organization - WHO. Preventing chronic diseases. A vital investment: global report. Geneva: WHO, 2005.
168. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 234–241.

ANEXO 1: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (2012)

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de setembro de 2012

Of. 432/2012

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. Caramori,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 4334-2012) "Efeito da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada na composição corporal de portadores de cirrose com encefalopatia hepática", a ser conduzido por Lais Augusti, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pelo Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03/09/2012.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO 2: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (2014)



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadora: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 17 de julho de 2014

Of. 94/2014-CEP


Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu

Com referência Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4334-2012) "Efeito da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada na composição corporal de portadores de cirrose com encefalopatia hepática", conduzido por Laís Augusti e aprovado por esse CEP em 03/09/2012, sofreu algumas alterações abaixo relacionadas, e aprovado pela Coordenação deste CEP nesta data.

1. **Mudança de Título do Projeto passando a denominar-se:** (Protocolo CEP 4334-2012) Ensaio Clínico prospectivo, randomizado, duplo cego e controlado sobre os efeitos da Leucina *versus* Isoleucina no tratamento da encefalopatia hepática de acordo com o estado nutricional de portadores de cirrose"
2. **Novo orientador:** Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
3. **Novo Co-orientador:** Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori
4. **Mudança proposta e aprovada:** "Leucina *versus* Isoleucina"
5. **Aprovada a nova versão do:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O CEP solicita aos pesquisadores o envio do Relatório Final de Atividades, tão logo o estudo esteja concluído.

Atenciosamente,


Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP

ANEXO 3: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (2015)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer inicial de aprovação:


Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo cego e controlado sobre os efeitos da levamisol e seus isômeros no tratamento da metaplasia hiperplásica de esôfago com o estado nutricional de portadores de câncer


Título final:

Avaliação dos estados nutricionais, ingestão proteica e qualidade de vida de indivíduos sintomáticos com metaplasia hiperplásica.

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 03/09/12

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.


Nome/assinatura do Orientador(a)
FERNANDO GOMES ROMEIRO


Nome/assinatura do Orientador(a)
LAÍS AUGUSTI

* Projetos submetidos via Plataforma Brasil: preencher o formulário, digitalizar e postar no sistema plataforma brasil (vide instruções contidas no Of. 06/2014-CEP);

* Projetos submetidos anteriormente a Plataforma Brasil: preencher o formulário em duas vias e protocolar no CEP que emitiu o Parecer inicial de aprovação

ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido (paciente)



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
 Faculdade de Medicina de Botucatu
 Departamento de Clínica Médica



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Venho, por meio deste, convidá-lo a participar da pesquisa intitulada "ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO SOBRE O EFEITO DA LEUCINA X ISOLEUCINA NO TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE ACORDO COM O ESTADO NUTRICIONAL DE PORTADORES DE CIRROSE", realizada pela pesquisadora Laís Augusti, nutricionista, sob a orientação do Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, médico gastroenterologista, com o objetivo de avaliar o impacto da suplementação com dois tipos diferentes aminoácido de cadeia ramificada em pacientes cirróticos com encefalopatia hepática.

Durante a leitura do documento abaixo fui informado (a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

A cirrose é uma doença que prejudica as funções do fígado. Quando o fígado não consegue retirar substâncias tóxicas do corpo isso pode levar a encefalopatia hepática, doença que se manifesta com perda de atenção, confusão mental, alterações no comportamento (palavras inapropriadas, agitação, agressividade), mudanças no sono (sono de dia, insônia à noite), fala arrastada e outros sintomas.

Um dos tratamentos disponíveis para a encefalopatia hepática é o uso de aminoácidos de cadeia ramificada, um componente das proteínas, que pode ser encontrado em pequenas quantidades na alimentação e está disponível também em suplementos alimentares. Entre os diversos benefícios dos aminoácidos de cadeia ramificada está o ganho de massa muscular, importante para pacientes com cirrose, pois auxilia a prevenir e minimizar os efeitos da encefalopatia hepática. Neste estudo serão usadas duas composições diferentes desse suplemento alimentar.

Você será submetido a: 1) Aplicação de questionário com informações pessoais, com dados como idade, procedência e andamento da doença e hábitos alimentares; 2) Exames de sangue; 3) Realização de medidas corporais, com uso de fita métrica, adipômetro, dinamômetro, aparelho de bioimpedância; 4) DEXA (exame para aferir a composição corporal de massa gorda e massa magra, além de parâmetros ósseos); 5) Após um sorteio de grupos, deverá consumir diariamente um suplemento nutricional com determinada composição de proteínas em pó,

diluído em água ou leite, 3 vezes ao dia (manhã, tarde e noite), que lhe será cedido gratuitamente.

Você tem a liberdade de se recusar a participar ou deixar a pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/3880-1609.

Eu, _____, aceito participar do projeto: “Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado sobre o efeito da leucina x isoleucina no tratamento da encefalopatia hepática de acordo com o estado nutricional de portadores de cirrose”. Declaro que fui esclarecido com a leitura do texto acima e também verbalmente.

Assinatura do paciente

Agradecemos a sua colaboração e ficamos à disposição em casos de maiores esclarecimentos.

Assinatura pesquisador

Aluna de pós-graduação: Laís Augusti
Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica
Celular: (14) 3811 - 6213
e-mail: lais_augusti@hotmail.com

Orientador: Dr. Fernando Gomes Romeiro
Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica
Telefone: (14) 3811 - 6213
e-mail: fgromeiro@fmb.unesp.br

ANEXO 5: Termo de consentimento livre e esclarecido (responsável)



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
 Faculdade de Medicina de Botucatu
 Departamento de Clínica Médica



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Venho, por meio deste, convidar o paciente _____ sob sua responsabilidade a participar da pesquisa intitulada "ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO SOBRE O EFEITO DA LEUCINA X ISOLEUCINA NO TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA DE ACORDO COM O ESTADO NUTRICIONAL DE PORTADORES DE CIRROSE", realizada pela pesquisadora Laís Augusti, nutricionista, sob a orientação do Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, médico gastroenterologista, com o objetivo de avaliar o impacto da suplementação com dois tipos diferentes aminoácido de cadeia ramificada em pacientes cirróticos com encefalopatia hepática.

Durante a leitura do documento abaixo fui informado (a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

A cirrose é uma doença que prejudica as funções do fígado. Quando o fígado não consegue retirar substâncias tóxicas do corpo isso pode levar a encefalopatia hepática, doença que se manifesta com perda de atenção, confusão mental, alterações no comportamento (palavras inapropriadas, agitação, agressividade), mudanças no sono (sono de dia, insônia à noite), fala arrastada e outros sintomas.

Um dos tratamentos disponíveis para a encefalopatia hepática é o uso de aminoácidos de cadeia ramificada, um componente das proteínas, que pode ser encontrado em pequenas quantidades na alimentação e está disponível também em suplementos alimentares. Entre os diversos benefícios dos aminoácidos de cadeia ramificada está o ganho de massa muscular, importante para pacientes com cirrose, pois auxilia a prevenir e minimizar os efeitos da encefalopatia hepática. Neste estudo serão usadas duas composições diferentes desse suplemento alimentar.

O paciente será submetido a: 1) Aplicação de questionário com informações pessoais, com dados como idade, procedência e andamento da doença e hábitos alimentares; 2) Exames de sangue; 3) Realização de medidas corporais, com uso de fita métrica, adipômetro, dinamômetro, aparelho de bioimpedância; 4) DEXA (exame para aferir a composição corporal de massa gorda e massa magra, além de parâmetros ósseos); 5) Após um sorteio de grupos,

deverá consumir diariamente um suplemento nutricional com determinada composição de proteínas em pó, diluído em água ou leite, 3 vezes ao dia (manhã, tarde e noite), que lhe será cedido gratuitamente.

Você tem a liberdade de se recusar a participar ou deixar a pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/3880-1609.

Eu, _____, aceito que o paciente _____ participe do projeto: “Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado sobre o efeito da leucina x isoleucina no tratamento da encefalopatia hepática de acordo com o estado nutricional de portadores de cirrose”. Declaro que fui esclarecido com a leitura do texto acima e também verbalmente.

Assinatura do responsável

Agradecemos a sua colaboração e ficamos à disposição em casos de maiores esclarecimentos.

Assinatura pesquisador

Aluna de pós-graduação: Laís Augusti
Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica
Celular: (14) 3811 - 6213
e-mail: lais_augusti@hotmail.com

Orientador: Dr. Fernando Gomes Romeiro
Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica
Telefone: (14) 3811 - 6213
e-mail: fgromeiro@fmb.unesp.br