

Mariana de Souza Dorna

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÂNGULO DE FASE, ESTADIAMENTO
DA FIBROSE HEPÁTICA, GRAVIDADE DA CIRROSE
HEPÁTICA E DA RESISTÊNCIA À INSULINA DE
PORTADORES DE HEPATITE C**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação “Fisiopatologia em Clínica Médica” como pré-requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. *Giovanni Faria Silva*

Co-orientador: Prof. Dr. *Marcos Ferreira Minicucci*

**BOTUCATU
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Dorna, Mariana de Souza.

Associação entre ângulo de fase, estadiamento da fibrose hepática, gravidade da cirrose hepática e da resistência à insulina de portadores de hepatite C /

Mariana de Souza Dorna. – Botucatu : [s. n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Giovanni Faria Silva

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 50501038

1. Fígado – Doenças. 2. Hepatite C.

Palavras-chave: Ângulo de fase; Bioimpedância elétrica; Fibrose hepática; Hepatite C.

Epígrafe

“Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade; outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade; outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe, outras, para serem edificadas, e isso é prudência; e outras, para edificarem os outros, e isso é caridade.”

(Santo Agostinho)

Dedicatória

A DEUS, por guiar-me sempre no caminho do bem,
especialmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, ÂNGELO (in memoriam) e NELMA, por todo amor,
carinho e respeito a mim dedicados. Pelo ensinamento
constante de respeito, ética e humildade para com o próximo. A
vocês sou grata pela conquista, e pelo apoio incondicional.

Muito obrigada!

A minha mãe, NELMA, pela nobreza de caráter, competência profissional, minha razão primeira em querer melhorar sempre! A você, meu amor incondicional e eterno.

Ao meu querido MARCOS (Japa), pelo carinho, companheirismo e apoio, e por me fazer acreditar que a superação sempre é possível.

A toda a minha FAMÍLIA, pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência.

Agradecimento Especial

Ao Dr. GIOVANNI FARIA SILVA e ao Dr. MARCOS FERREIRA
MINICUCCI, pelos exemplos de conduta ética, profissional, pela
confiança e principalmente pelos ensinamentos.

A todos meus queridos amigos, em especial TATIANA PINHEIRO,
RENATA MURARO, RENATA WOLF, FERNANDA FERLA, ISABELA
MATTIOLLI, CAMILA MERSS, MAYARA MORENO, BERTHA FURLAN,
FABÍOLA SAWAGUCHI, ANA PAULA URBANO, VIVIAN PARANHOS,
CASSIO VIEIRA , ERICK PRADO, pelo apoio, respeito, riso e choro,
e pela certeza de que juntos chegamos muito mais longe!

Agradecimientos

A todos os PACIENTES que participaram desta pesquisa, verdadeiras fontes de inspiração de determinação e auto-superação. Pela confiança e carinho para que este trabalho fosse possível.

Ao Programa de Pós Graduação “Fisiopatologia em Clínica Médica”, à secretaria do programa e aos FUNCIONÁRIOS do departamento de Clínica Médica, por todo auxílio prestado e atenção concedida nos momentos oportunos!

Ao Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO e Prfa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI, pelo exemplo de profissionalismo, competência e ética. Pelo acolhimento, amizade e partilha. Vocês são muito responsáveis pela concretização desse sonho. Obrigada!

Ao Prof. CARLOS ANTONIO CARAMORI, pelos valiosos ensinamentos ao longo desse processo!

À Nutr. Msc. DANIELA SALATE BIAGIONI VULCANO, minha principal incentivadora para que esta pesquisa se tornasse possível. Seus ensinamentos e amizade foram imprescindíveis!

A todos os FUNCIONÁRIOS DO AMBULATÓRIO de Hepatites Virais, da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo auxílio e atenção nos momentos necessários!

Aos médicos-residentes da disciplina de Gastroenterologia e Nutrição: PAULA CAVALCANTE, FAUSTO ROLIM, LETÍCIA FRANZONI, CLARISSA VILLAR, FERNANDA PLAZZI, JULIO BAIMA, FILIPE AZEVEDO, THALLES LIMA, pela paciência, companheirismo e disponibilidade na condução dessa pesquisa.

Aos MÉDICOS-RESIDENTES do programa de Clínica Médica Geral
pela ajuda e encaminhamento de pacientes.

A EQUIPE DO AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS pelo auxílio e
suporte, em todos os momentos!

Aos amigos e colegas da Pós-Graduação, em especial: IARA
BARCOS, MARIANA VULCANO, CARLOS HENRIQUE CAMARGO, ANA CAROLINA
DEMARCHI, PRISCILA MOREIRA, pelas descobertas, partilha e amizade!

Aos COLEGAS DA DISCIPLINA GASTROCLÍNICA E NUTRIÇÃO pelo
acolhimento e por acreditarem que essa pesquisa seria possível!

Sumário

Resumo	1
Abstract	4
Introdução	7
Objetivos	14
Casuística e Métodos	16
Resultados	28
Discussão	46
Conclusões	53
Referências	55
Anexos	64

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Caracterização da amostra segundo dados demográficos e laboratoriais	29
Tabela 2.	Caracterização da amostra segundo Bioimpedância Elétrica e Dados Antropométricos.....	30
Tabela 3.	Análise de correlação entre Ângulo de Fase e parâmetros bioquímicos	30
Tabela 4.	Variáveis demográficas e laboratoriais entre os grupos de fibrose hepática	31
Tabela 5.	Análise Covariância (ANCOVA) entre Ângulo de Fase, CMB, AMB por idade e gênero.....	36
Tabela 6.	Distribuição dos pacientes portadores de cirrose hepática, de acordo com os valores do escore de Child-Pugh B/C	37
Tabela 7.	Regressão Logística para predição de fibrose avançada de acordo com Ângulo de Fase.....	38
Tabela 8.	Regressão Linear Múltipla para prever o <i>HOMA-IR</i>	38
Tabela 9.	Análise de associação referente à pacientes com vírus C, F4, classificados segundo o Child.....	39
Tabela 10.	Regressão Logística para análise de Ângulo de Fase como preditor do aumento da pontuação do escore de Child	41
Tabela 11.	Análises de correlação de pacientes portadores de cirrose hepática correlacionados com o MELD.....	42
Tabela 12.	Regressão Linear Múltipla para prever o escore MELD	42
Tabela 13.	Curvas ROC para predição de fibrose em pacientes com vírus da hepatite C	44

Lista de Quadros

Quadro 1. Exames bioquímicos e respectivas metodologias	19
Quadro 2. Classificação da gravidade da cirrose hepática – critérios de Child-Pugh (1973)	20
Quadro 3. Classificação do estadiamento de fibrose de acordo com METAVIR.....	22
Quadro 4. Classificação do estado nutricional pelo IMC de acordo com a OMS	23
Quadro 5. Classificação do estado nutricional pelo IMC, para idosos, de acordo com Lipschitz, 1994.....	23
Quadro 6. Estado nutricional segundo a Área Muscular do Braço corrigida	25

Lista de Figuras

Figura 1.	Diferença da Idade entre os grupos de fibrose.....	32
Figura 2.	Valores do Ângulo de Fase entre os grupos de fibrose.....	32
Figura 3.	Valores do <i>HOMA-IR</i> entre os grupos de fibrose	33
Figura 4.	Valores do IMC entre os grupos de fibrose	33
Figura 5.	Valores da CMB entre os grupos de fibrose.....	34
Figura 6.	Valores da AMB entre os grupos de fibrose	34
Figura 7.	AST (n ^o xLSN) entre os grupos de fibrose	35
Figura 8.	ALT (n ^o xLSN) entre os grupos de fibrose.....	35
Figura 9.	GGT (n ^o xLSN) entre os grupos de fibrose.....	36
Figura 10.	Distribuição do número de pacientes portadores de cirrose hepática e com escore de Child B/C.....	37
Figura 11.	Diferença do Colesterol Total entre os pacientes portadores do escore Child A e Child B e C.....	40
Figura 12.	Diferença do LDL-colesterol entre os pacientes portadores do escore Child A e Child B e C.....	40
Figura 13.	Análise de correlação entre MELD e Colesterol Total	43
Figura 14.	Análise de correlação entre MELD e HDL-colesterol	43
Figura 15.	Curva ROC para representação do ponto de corte do Ângulo de Fase, para totalidade da amostra.....	44
Figura 16.	Curva ROC para representação do ponto de corte do Ângulo de Fase, para o sexo feminino	45
Figura 17.	Curva ROC para representação do ponto de corte do Ângulo de Fase, para sexo masculino.....	45

Lista de Abreviaturas

- ♂: sexo masculino
- ♀: sexo feminino
- **Â**: ângulo de fase
- **Alb**: albumina
- **ALT**: alanina aminotransferase
- **AMB-c**: área muscular do braço corrigida
- **ANCOVA**: Análise de Covariância
- **AST**: aspartato aminotransferase
- **AUC**: *área under the curve* (área sob a curva)
- **BIA**: bioimpedância elétrica
- **BT**: bilirrubinas totais
- **CB**: circunferência braquial
- **CH**: cirrose hepática
- **CHC**: carcinoma hepatocelular
- **CMB**: circunferência muscular do braço
- **Curva ROC**: *Receiver Operating Characteristic*
- **Cut-off**: ponto de corte
- **DPOC**: doença pulmonar obstrutiva crônica
- **E**: estatura
- **EH**: encefalopatia hepática
- **F**: fibrose
- **GGT**: gama-glutamil transferase
- **HCFMB**: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
- **HDL-c**: HDL-colesterol
- **HIV**: vírus da imunodeficiência adquirida
- **HOMA-IR**: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance*
- **IC**: intervalo de confiança
- **ICC**: insuficiência cardíaca congestiva
- **IMC**: índice de massa corporal
- **IRC**: insuficiência renal crônica
- **LDL-c**: LDL-colesterol
- **MELD**: *Model for End-Stage Liver Disease*
- **n°xLSN**: número de vezes do limite superior de normalidade
- **OMS**: Organização Mundial de Saúde
- **OR**: *Odds Ratio*
- **PA**: peso atual
- **R**: resistência
- **RI**: resistência à insulina
- **RNI**: razão de normalidade internacional
- **RVS**: resposta virológica sustentada
- **TCLE**: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- **TGL**: triglicerídeos
- **WHO**: *World Health Organization* (OMS)
- **Xc**: reactância
- **Z**: impedância
- **CEP**: Comitê de Ética em Pesquisa
- **CT**: colesterol total
- **DC**: dobra cutânea triptal
- **Gtp**: genótipo
- **UNESP**: Universidade Estadual Paulista – “Júlio de Mesquita Filho”
- **VHC**: vírus da hepatite C

Resumo

Introdução: O vírus da hepatite C (VHC) afeta cerca de 170 milhões de pessoas, sendo que aproximadamente 3% da população mundial são portadores da sua forma crônica. A cronificação do VHC acarreta diversas complicações como cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, além de constituir uma das principais causas de morte por doença hepática e de indicação de transplante hepático. Grande parte desses pacientes evolui com desnutrição energético-proteica, o que torna o acompanhamento do status nutricional imprescindível para o acompanhamento dessa doença. A Bioimpedância Elétrica (BIA) é um instrumento que ganhou espaço na prática clínica e nutricional, em especial por causa do Ângulo de Fase (Â). Baixos valores de Â sugerem morte ou diminuição da integridade celular, e foi considerado como marcador prognóstico em diversas situações clínicas. Contudo, há poucas evidências sobre sua aplicação em portadores do VHC.

Objetivos: O principal objetivo desse estudo foi investigar a associação entre o Â e o estadiamento da fibrose hepática, da gravidade da cirrose hepática e da resistência à insulina dessa população. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, com aplicação de formulário específico, com dados socioeconômicos, exames bioquímicos e avaliação antropométrica. Para avaliação nutricional foram avaliados: peso atual, estatura, índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço (CB), circunferência muscular do braço (CMB), área muscular do braço (AMB) e Â. Para determinar a gravidade da cirrose hepática foram utilizados os escores de Child e MELD, e para determinar a presença de resistência insulínica o HOMA-IR. **Análise Estatística:** Os dados foram apresentados em média e desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75 e número de vezes do limite superior de normalidade (N°xLSN). Para comparação entre os grupos de fibrose foram utilizados teste “t” de Student, Man-Whitney, teste de Spearman e correlação de Pearson. A Análise de Covariância (ANCOVA) foi utilizada para determinar se sexo e idade influenciariam o Â, CMB e AMB. Utilizou-se Regressão Logística uni e multivariada para avaliar a associação do Â com os escores de Child, MELD e HOMA-IR. A curva ROC foi usada para avaliar o melhor ponto de corte do Â para determinar fibrose avançada. Foi considerado nível de significância de 5% ou valor de p correspondente. **Resultados:** Foram avaliados 108 pacientes (51, 3±12,1 anos), sendo 56, 48% do sexo masculino e 76,85% portadores do genótipo 1.

Observamos prevalência de sobrepeso e resistência à insulina na totalidade da amostra. Observamos que Δ foi capaz de prever fibrose avançada ($p=0,031$). Não obstante, não foi capaz de prever o HOMA-IR ($R^2=0,0518$, $p>0,05$), os escores de Child ($p>0,05$) e MELD ($R^2= 0,0359$, $p>0,05$). Em relação as curvas ROC obtivemos ponto de corte para totalidade da mostra $\leq 6,4$ (AUC: 0,676, $p=0,001$) e o mesmo valor para o sexo feminino (AUC: 0,737, $p=0,002$). Já para o sexo masculino foi observado o ponto de corte $\leq 7,0$ (AUC: 0,687, $p=0,017$). **Conclusões:** 1) o Δ foi efetivo para predição de fibrose avançada; 2) o Δ não foi capaz de prever a gravidade da cirrose hepática e do HOMA-IR; 3) observou-se prevalência de sobrepeso na amostra.

Palavras-chave: Ângulo de fase; Bioimpedância elétrica; Fibrose hepática; Hepatite C.

Abstract

Introduction: The hepatitis C virus (HCV) affects around 170 million people worldwide and 3% of the global population suffers from its chronic form. The chronification of the HCV leads to a variety of complications as liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, besides being one of the main causes of death for hepatic disease and indication for liver transplantation. Most of the patients evolve with proteic energetic desnutrition, so the follow-up of the nutritional status is essential to monitor the disease. The bioelectrical impedance (BIA) is a device that has gained ground in the clinical and nutritional practice, especially because of the phase angle ($\bar{A}$). Low values of $\bar{A}$ imply death or decrease in cellular integrity, and it was considered as a prognostic marker in a series of clinical situations. However, there is few evidence of its use in HCV carriers.

Objectives: The main objective of this study was to investigate the associations between $\bar{A}$ and the staging of hepatic fibrosis, the severity of hepatic cirrhosis and the resistance to insulin of this population. **Methods:** It is a transversal study with the use of specific forms, socioeconomic data, biochemical tests and anthropometric evaluation. The nutritional assessment considered the following factors: actual weight, height, body mass index (BMI), arm circumference (AC), arm muscle circumference (AMC), arm muscle area (AMA) and $\bar{A}$. The scores of Child and MELD were used to determine the gravity of hepatic cirrhosis and the HOMA - IR to determine the presence of insulin resistance. **Statistical Analysis:** The data were presented in average and standard deviation, median and the 25th and 75th percentile and the number of times the upper limit of normal ($n \times \text{ULN}$). The t-test, Mann-Whitney, the Spearman test and Pearson correlation were used to make comparisons between the fibrosis groups. The covariance analysis (ANCOVA) was used to determine whether the genre and age would influence the $\bar{A}$, AMC and AMA. The univariate and multivariate logistic regression were used to evaluate the association of the $\bar{A}$ with the scores of Child, MELD and HOMA-IR. The ROC curve was used to evaluate the better cut-point of $\bar{A}$ and to determine advanced fibrosis. Significant level was 5%. **Results:** 108 patients were assessed (51, 3 ± 12.1 years old), 56.48% were male and 76.85 were genotype 1 carriers. It was observed overweight prevalence and insulin resistance in the whole sample. It was observed that $\bar{A}$ was able to predict advanced fibrosis ($p=0.031$). However, it

wasn't able to predict the HOMA-IR ($R^2=0.0518$, $p>0.05$), the scores of Child ($p>0.05$) and MELD ($R^2= 0.0359$, $p>0.05$). With regard to the ROC curves, it was obtained cut-point to the whole sample ≤ 6.4 (AUC: 0.676, $p=0.001$) and the same value to females (AUC: 0.737, $p=0.002$). But for the males the cut-point observed was ≤ 7.0 (AUC: 0.687, $p=0.017$). **Conclusion:** 1) The $\angle$ was effective to predict advanced fibrosis; 2) The $\angle$ wasn't able to predict the gravity of hepatic cirrhosis and the HOMA-IR; 3) there was overweight prevalence in the sample.

Key-words: Phase Angle, Bioelectrical Impedance, Liver Fibrosis, Hepatitis C.

Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus RNA da família Flaviviridae, com genoma em fita simples de polaridade positiva. Possui aproximadamente 9600 nucleotídeos, com uma única região de leitura que produz uma proteína de cerca de 3000 aminoácidos. Existe grande variabilidade na sequência genômica do VHC, sendo que as amostras isoladas em todo o mundo foram agrupadas em 6 genótipos, e no Brasil os mais frequentes são os genótipos 1, 2 e 3. (Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2002). O VHC foi descoberto no final da década de oitenta, no entanto, foi apenas nas últimas décadas que avanços foram feitos quanto a sua epidemiologia, modo de transmissão, patogênese, diagnóstico e tratamento (Ministério da Saúde, 2011) .

Estima-se que mais de 170 milhões de pessoas no mundo, aproximadamente 3%, apresentem hepatite C na sua forma crônica (Kawaguchi e Sata, 2009). No entanto, de acordo com dados publicados pelo estudo de Kershenobich e colaboradores (2011) o Brasil apresenta prevalência de cerca de 1,5% entre todas as idades (6 meses a 98 anos) e em cerca de 2,5% entre a população adulta. O Ministério da Saúde (2011) apresentou, em seu protocolo voltado para portadores de hepatite C, dados de estudo de prevalência, de anti-VHC, de base populacional nas principais capitais brasileiras e encontrou os seguintes resultados: 2,1% na Região Norte, 0,7% Região Nordeste, 1,3% Região Centro-Oeste e Sudeste, 1,2% Região Sul e 0,8% no Distrito Federal.

De acordo com Strauss (2001), a transmissão do vírus C ocorre por via parenteral (transfusões sanguíneas e drogas injetáveis), e ainda pelo uso de drogas inalatórias e procedimentos médicos com objetos perfurocortantes contaminados pelo vírus. Independentemente dos avanços obtidos no monitoramento da hepatite C, ainda não há vacina contra essa doença, o que faz as medidas preventivas serem estritamente necessárias (Jenkins, 2001).

O VHC possui duas formas de apresentação: aguda e crônica. A forma aguda pode ser diagnosticada de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus, com aumento das transaminases hepáticas e gradual aumento de anticorpos contra o vírus. Pode ocorrer ainda o *clearance* viral, ou seja, RNA viral indetectável no plasma, em 25% dos pacientes que foram expostos ao vírus (Grebely, Matthews,

Dore, 2011). No entanto, 55% a 90% dos indivíduos evoluem com cronificação da infecção pelo VHC (Thomson, Fleming e Main, 2010).

Para aqueles que apresentam cronificação da infecção e são elegíveis ao tratamento antiviral, o Ministério da Saúde (2011) traz como opções de tratamento medicamentoso a utilização do Interferon Peguilado e da Ribavirina (Fonseca, 1999). No entanto, para os portadores do genótipo 1 já foi preconizada a associação de duas novas medicações que funcionam como inibidores de protease e que se encontram em uso nos Estados Unidos da América e em alguns países da Europa. O principal objetivo do tratamento é aumentar a expectativa e qualidade de vida, bem como evitar a progressão da doença para casos de doenças hepáticas graves (Ghany, Nelson, Strader et al, 2011).

A cronificação da hepatite C constitui grave problema de saúde pública por ser uma das principais causas de hepatopatias crônicas (Ghany, Strader e Thomas, 2009). Estes autores ainda pontuam que a hepatite C é a principal causa de morte por doença hepática e de indicação de transplante hepático nos Estados Unidos.

Por se tratar de doença de evolução assintomática, a hepatite C acarreta diversas complicações ao fígado (além de outras alterações sistêmicas relacionadas ao VHC). Bernsmeier e Heim (2009) aponta que cerca de 25% dos portadores do VHC, na sua forma crônica, evoluem com cirrose hepática (CH). A CH é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose (Iida Silva, Silva et al, 2005). Esta doença apresenta grande impacto para o sistema público de saúde uma vez que apresenta complicações como ascite, edema, varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular (CHC), que por sua vez diminuem a qualidade e expectativa de vida de seus portadores (Grattagliano, Ubaldi, Bonfrate et al, 2011). Para melhor estabelecer o grau de estadiamento da doença, o consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia (2005), afirma que a Biópsia Hepática é procedimento de fundamental importância para os portadores de hepatite C, pois é por esse instrumento que se determina o estadiamento da fibrose hepática. O VHC é tido como o maior fator de risco para o desenvolvimento do CHC e,

atualmente, o CHC representa a principal forma de câncer hepático e a terceira causa de morte em razão de câncer (Gomaa, Khan, Toledano et al, 2008).

Entre as principais alterações sistêmicas causadas pelo VHC, Kawaguchi (2009) destaca a resistência à insulina (RI), definida como a dificuldade da insulina em agir em tecidos - alvo (Parise e Oliveira, 2007). Estudos mostram que a RI está relacionada à progressão de fibrose, bem como ao desenvolvimento de esteatose hepática em pacientes portadores da hepatite C em sua forma crônica. Acredita-se que cerca de 50% das biópsias de pacientes com hepatite C apresentam esteatose, e que sua associação com esta doença é 2-3 vezes maior do que seria esperado apenas ao acaso (Melo e Alves, 2008).

Além disso, a RI é fator que dificulta a resposta ao tratamento desses pacientes. O índice de HOMA-IR é calculado pela fórmula ($HOMA - IR = \text{Glicemia de Jejum (mmol/L)} \times \text{Insulinemia de Jejum } (\mu\text{U/ml}) / 22,5$) e pode ser utilizado para definir a presença de RI. De acordo com Romero-Gómez, Vilorio, Andrade et al (2005) pacientes portadores do genótipo 1 e com valor de $HOMA-IR > 2$ obtiveram cerca de 30% de resposta virológica sustentada (RVS), caracterizada pela não detecção do vírus 24 semanas após o término do tratamento, enquanto aproximadamente 60% dos pacientes com valores de $HOMA-IR$ inferiores obtiveram RVS. Dai, Hwang, Hsieh et al (2009), apresentaram resultados corroborando os achados de Romero-Gómez, Vilorio, Andrade e colaboradores (2005), e apontou em seu estudo que anormalidades no metabolismo da glicose, comuns em portadores de hepatite C, e a presença de Diabetes Mellitus tipo 2, estão associados à piora da progressão de fibrose hepática desses pacientes. A RI também apresenta forte correlação com pacientes que apresentam sobrepeso, ou seja, Índice de Massa Corporal ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), e em especial em pacientes portadores do genótipo tipo 1 (Romero-Gómez, Vilorio, Andrade et al, 2005).

A RI não está apenas ligada à resposta virológica, mas sua relação com a Síndrome Metabólica está bem esclarecida. Capeau (2008) descreve em sua revisão os efeitos deletérios da RI para a síntese de lípides no fígado, como aumento do VLDL colesterol e dislipidemia e essas alterações podem acarretar a esteatose hepática. Assim sendo, Negro (2010) mostra em sua revisão a hipótese

de que o comportamento viral poderia estar ligado ao metabolismo das lipoproteínas, em particular das de baixa densidade, como o LDL-colesterol. Uma das razões defendidas pelo autor seria a de que os vírus fariam uso dos receptores do LDL-colesterol para entrada nos hepatócitos. Outra habilidade do vírus da hepatite C, ainda segundo Negro, estaria relacionada ao aparecimento de esteatose hepática, induzida pelo vírus, e conseqüente progressão de fibrose hepática, especialmente em portadores do genótipo 3, contudo, os mecanismos para a esteatose relacionada ao vírus não estão completamente esclarecidos pela literatura.

Para avaliação da gravidade da CH foram desenvolvidos escores como os de Child-Pugh e *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (Forman e Lucey, 2001). O primeiro fora originalmente desenvolvido para estratificar o risco de pacientes a serem submetidos à cirurgia de derivação porto-sistêmica. Em razão de sua capacidade de avaliar o prognóstico de pacientes com doença hepática crônica, não tardou a ser utilizado como ferramenta para listar e estratificar indivíduos a serem submetidos ao transplante hepático. Já o MELD é um modelo matemático que se mostrara mais preciso ao predizer a sobrevida de pacientes tanto com cirrose compensada quanto descompensada (Brown Jr, Kumar, Russo et al, 2002).

Em relação à avaliação nutricional, esta é imprescindível nos portadores de hepatopatias crônicas uma vez que esses indivíduos têm maior tendência a apresentar desnutrição enegético-protéica. (Maio, Dichi e Burini, 2004). Esse quadro de desnutrição deve-se a uma série de fatores como: baixa ingestão alimentar, má absorção, aumento da perda protéica intestinal, diminuição da síntese hepática de proteínas e hipermetabolismo (Peng, Lindsay, McCall et al, 2007). Porém, até o momento não há um método de avaliação considerado como “padrão-ouro” para esses pacientes, em especial para os portadores de cirrose hepática (Ritter e Gazzola, 2006). Entretanto, há um instrumento de avaliação que está ganhando força na prática clínica, por ser considerado método rápido, portátil, não-invasivo e de baixo custo é a Bioimpedância Elétrica (BIA) (Ritter e Gazzola, 2006).

As investigações sobre o comportamento das propriedades elétricas dos tecidos são estudadas desde 1871. Na década de 1970 os fundamentos da BIA foram elaborados visando estabelecer a relação entre impedância e o conteúdo corporal de água. Mas, apenas na década de 1990, as BIAs unifrequenciais tornaram-se disponíveis no mercado (Kyle, Bosaeus, De Lorenzo et al, 2004).

Este instrumento parte do princípio que a corrente elétrica é bem conduzida por tecidos ricos em água e eletrólitos, e, mal conduzida por tecidos ricos em gordura e massa óssea. A impedância pode ser entendida como o termo utilizado para descrever a combinação de dois parâmetros gerados pela BIA: Resistência e Reactância (Kahraman, Hilsenbeck, Nyga et al, 2010). Por Resistência (R) entende-se a oposição oferecida pelo corpo ao fluxo de corrente elétrica alternada e está inversamente relacionada ao conteúdo de água e eletrólitos dos tecidos. Já a Reactância (X_c) está relacionada às propriedades de capacitância das membranas celulares, e variações podem ocorrer dependendo de sua integridade, função e composição (Barbosa-Silva, Barros, Wang et al, 2005). A relação entre Resistência e Reactância é vista com interesse porque reflete diferentes propriedades elétricas dos tecidos que podem ser afetados por doenças, status nutricional e/ou estado de hidratação (Kyle, Bosaeus, De Lorenzo et al, 2004).

Com o intuito de prever desfechos clínicos, um parâmetro resultante dessa relação Resistência/Reactância, o Ângulo de Fase (ϕ), está sendo amplamente utilizado nas práticas clínica e nutricional (Barbosa-Silva, Barros, Wang et al, 2005). Inicialmente, o Ângulo de Fase foi utilizado como ferramenta para o diagnóstico de distúrbios metabólicos e investigações focadas nas associações entre ϕ e variáveis fisiológicas como Taxa Metabólica Basal (Selberg e Selberg 2002). Baixos valores de ϕ sugerem morte ou diminuição da integridade celular, enquanto elevados valores do Ângulo de Fase sugerem preservação da integridade celular e de membranas. Este dado foi considerado como marcador de prognóstico em diversas situações clínicas como: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), cirrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica, hemodiálise, sepse e câncer de pulmão (Gupta, Lammersfeld, Vashi et al, 2004). Bellizzi, Scalfi, Terracciano e colaboradores (2006) mostraram valores de

Â significativamente menores em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC), quando comparados com controles saudáveis. Selberg e Selberg (2002) mostraram que baixos valores de Â estavam associados com menor tempo de sobrevivência em pacientes portadores de cirrose hepática. Kahraman, Hilsenbeck, Nyga e colaboradores (2010) realizaram um dos primeiros estudos associando a resposta virológica e Ângulo de Fase em pacientes portadores de hepatite C.

Em decorrência das diversas complicações da hepatite C torna-se fundamental a avaliação clínica e nutricional objetivando identificar pacientes mais graves ou com risco de complicações.

Apesar de amplamente utilizados nas práticas clínica e nutricional, há poucos estudos evidenciando o uso da BIA e do Â em pacientes portadores de hepatite crônica C. Além disso, a associação do Â com a progressão da fibrose hepática nesses pacientes ainda não foi avaliada. Sendo assim, com as respostas obtidas com o presente estudo, esperamos poder melhorar o acompanhamento clínico e nutricional desses pacientes, bem como contribuir para complementação de protocolos já existentes.

Objetivos

Objetivo Geral:

- Investigar a associação entre o Ângulo de Fase e o estadiamento da fibrose hepática, gravidade da cirrose hepática e a resistência à insulina dos pacientes portadores de hepatite C, acompanhados no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP - Botucatu.

Objetivos Específicos:

- Avaliar a composição corporal e o estado nutricional dos pacientes portadores de hepatite C;
- Avaliar se há correlação entre Ângulo de Fase e variáveis bioquímicas como Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), Gama-Glutamil Transferase (GGT), Perfil Lipídico e Triglicerídeos;

Casuística e Métodos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) (ANEXO 1) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2).

Delineamento:

Trata-se de um estudo transversal em que os pacientes foram submetidos à consulta nutricional com coleta em instrumento próprio (ANEXO 3) de dados pessoais (estado civil, ocupação, escolaridade e naturalidade), dados antropométricos, de exames bioquímicos, com intuito de verificar a gravidade da doença hepática. Os resultados da biópsia hepática foram utilizados para estadiamento da fibrose. Com exceção dos dados antropométricos e dietéticos, os demais exames foram coletados dos prontuários médicos.

Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de hepatite C (RNA do vírus da hepatite C detectável) e que concordarem em participar do presente estudo (ANEXO 2);
- Pacientes que não estejam em tratamento antiviral com Interferon Peguilado e Ribavirina ou que estejam sem este tratamento há mais de um ano;
- Pacientes submetidos à Biópsia Hepática para estadiamento da Fibrose e/ou diagnóstico clínico/imagem de Cirrose Hepática;
- Indivíduos adultos com idade superior ou igual a dezoito anos, de ambos os sexos.

Critérios de exclusão

- Indivíduos que não concordarem em participar do estudo (ANEXO 2);
- Indivíduos com idade inferior a 18 anos;
- Indivíduos previamente diagnosticados com Insuficiência Renal Crônica (IRC);
- Gestantes;

- Lactantes;
- Pacientes portadores de qualquer tipo de amputação;
- Indivíduos portadores de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e outras doenças que possam interferir no resultado das análises como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), neoplasias;
- Pacientes que não possuam estadiamento de fibrose e/ou diagnóstico de Cirrose Hepática confirmado.
- Co-infecção com Vírus da Hepatite B.

Composição da Amostra:

A determinação do tamanho amostral foi calculada pela fórmula de *Fisher e Belle* (Boas e Ruiz, 2004), utilizando-se Intervalo de Confiança de 95%, precisão de 10%, e levando-se em consideração que 25% dos pacientes portadores de hepatite C evoluem para cirrose. (Bernsmeir e Heim, 2009) A fórmula está exposta abaixo:

$$N = \frac{(Z\alpha^2/2) \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Aonde:

N= tamanho amostral

$(Z\alpha^2/2)$ = valor relativo à tabela de distribuição normal para intervalo de confiança de 95%= 1,96

p= proporção de pacientes que podem evoluir para cirrose hepática

q= proporção de pacientes que podem evoluir sem cirrose hepática

d= precisão

De acordo com a proposta do cálculo do tamanho amostral mostrado acima, alcançamos o tamanho da amostra de 72 pacientes.

A amostra foi composta por 108 pacientes portadores do vírus da Hepatite C, acompanhados no Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), no período de abril de 2010 a maio de 2011. Todos os pacientes incluídos no estudo estavam sem tratamento antiviral há mais de um ano, ou nunca haviam sido tratados (*Naïve*).

Condução da Coleta de Dados:

Avaliação Clínica

Os resultados dos exames bioquímicos (Quadro 1) foram coletados do prontuário médico. Para uso neste estudo, foram considerados os exames realizados até 3 meses antes da avaliação nutricional. Todas as análises laboratoriais foram obtidas por meio do sangue coletado e processadas pelo serviço de rotina do laboratório clínico e de hematologia da divisão do Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Quadro 1. Exames bioquímicos e respectivas metodologias.

Exame	Método
Bilirrubina Total e Frações	Química Seca
Colesterol Total	Química Seca
Creatinina Sérica	Química Seca
GGT	Química Seca
Glicemia de Jejum	Química Seca
HDL-colesterol	Química Seca – Direto
Insulina de Jejum	Quimioluminescência
LDL-colesterol	Fórmula de <i>Friedwald</i> *
Proteínas Totais e Frações	Química Seca
Razão de Normalidade Internacional	<i>Quick</i> Estágio 1
AST	Química Seca
ALT	Química Seca
TGL	Química Seca
Uréia Sérica	Química Seca

GGT: Gama-Glutamil Transferase; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; TGL: Triglicerídeos; * Se TGL < 400mg/dL

Para todos os resultados dos exames bioquímicos foram utilizados os seus valores absolutos. As exceções foram feitas aos exames que atuam como marcadores de atividade necro inflamatória (ALT, AST) e GGT. Estes foram avaliados em quantas vezes foi ultrapassado o limite superior de normalidade (nºxLSN).

A partir dos resultados desses exames, foi possível o estabelecimento dos seguintes escores:

Child-Pugh: A classificação de Child-Pugh é a modificação da classificação de Child-Turcotte, e é amplamente utilizada como índice para determinar a gravidade de pacientes com doenças hepáticas terminais, desde 1973 (Gunsar, Raimondo, Jones et al, 2006). Para determinação da classificação de Child-Pugh fazem-se necessários os seguintes parâmetros, como exposto no Quadro 2 (Pugh, Murray-Lyon, Dawson et al, 1973):

Quadro 2. Classificação da gravidade da cirrose hepática - critérios de Child - Pugh (1973).

Parâmetros	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Leve-Moderada	Tensa
Encefalopatia	Ausente	Graus I-II	Graus III-IV
Albumina Sérica (g/dL)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Bilirrubinas Totais (g/dL)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Tempo de Protrombina (seg) ou	<4,0	4,0-6,0	>6,0
RNI (Razão de normalidade internacional)	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Para a classificação de Child-Pugh considera-se 1, 2 ou 3 pontos para cada um dos parâmetros clínicos e laboratoriais analisados. A somatória dos valores de todos os parâmetros permite a seguinte classificação: quanto maior o escore do paciente, mais grave é a doença hepática, conforme a escala: 5 a 6 pontos: Child-Pugh A; 7-9 pontos: Child-Pugh B; 10-15 pontos: Child-Pugh C. A avaliação para classificação do escore de Child foi realizada pelos médicos contratados do Ambulatório de Hepatites Virais.

MELD: Denominado *Model to Predict Survival in Patients with End-Stage Liver Disease*, é uma escala utilizada para avaliar o risco de mortalidade de pacientes em estágio final de doença hepática e, atualmente, também como índice de gravidade da doença para determinar prioridades em listas de transplante (Kamath, Wiesner, Malinchoc et al, 2001). Para o cálculo do MELD foram necessários: Bilirrubina total, Razão de Normalidade Internacional (RNI), creatinina sérica. A fórmula segue apresentada abaixo, de acordo com a utilizada no estudo de Teixeira, Souza, Mota et al (2006):

$$\text{MELD} = 3,8 \times \text{Log (Bilirrubina Total mg/dL)} + 11,2 \times \text{Log (RNI)} + 9,6 \times \text{Log (Creatinina mg/dL)} + 6,4.$$

HOMA-IR: Denominado *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance*, é um índice utilizado para determinar Resistência à Insulina (RI). Como ponto de corte para o valor de *HOMA-IR* foi utilizado o valor > 2 , segundo o proposto por Romero-Gómez, Vilorio, Andrade e colaboradores (2005). Este índice pode ser expresso pela seguinte fórmula:

$$\text{HOMA - IR} = \text{Glicemia de Jejum (mmol/L)} \times \text{Insulinemia de Jejum (\mu U/ml)} / 22,5$$

Biópsia Hepática: Os exames foram realizados por punção percutânea com agulhas Menghini ou Tru-Cut. As amostras de tecido hepático foram consideradas adequadas quando tinham pelo menos 8 espaços-porta ou, pelo menos, 1 centímetro de comprimento (Silva, Coelho, Nishimura et al, 2004). A classificação do estadiamento da fibrose, de acordo com os critérios do METAVIR encontra-se no quadro abaixo. Os resultados dessas avaliações foram obtidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes.

Quadro 3. Classificação do estadiamento de fibrose de acordo com METAVIR

Estadiamento	Descrição
FO	sem fibrose
F1	fibrose portal sem septo
F2	fibrose portal com poucos septos
F3	numerosos septos sem cirrose
F4	cirrose hepática

F: Fibrose ; Adaptado de Bedossa e Poynard, 1996.

Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional foi realizada pela própria pesquisadora mediante aplicação de protocolo específico contendo informações sobre história clínica da doença, dados antropométricos, e exames laboratoriais. (Anexo 3)

Avaliação Antropométrica. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação antropométrica composta por avaliação de: peso atual (PA), estatura (E), circunferência braquial (CB) e dobra cutânea tricipital (DC). Por meio dessas medidas foram obtidas Circunferência Muscular do Braço (CMB) e Área Muscular do Braço (AMB). Todas as medidas foram realizadas pela própria pesquisadora, com o mesmo adipômetro e balança.

Peso atual (PA) - expresso em quilos. Obtido em balança antropométrica eletrônica digital Filizola, tipo plataforma, com precisão de 0,1 kg, com o indivíduo descalço e o mínimo de vestimenta (Hoffman,Heymsfield, Waitzberg, 2001).

Estatura (E) - expressa em metros. Foi determinada utilizando-se o estadiômetro móvel da balança antropométrica eletrônica digital, e com precisão de 0,5 cm; o indivíduo foi posicionado descalço na plataforma da balança, com os braços soltos ao longo do corpo e, com as mãos voltadas para as coxas, calcanhares juntos, a cabeça reta e olhos fixados em linha horizontal (Hoffman,Heymsfield, Waitzberg, 2001).

Índice de Massa Corpórea - Kg/m². O IMC para cada paciente foi calculado dividindo-se o peso corpóreo atual, expresso em quilogramas, pela altura expressa em metros e elevada ao quadrado, conforme apresentado na fórmula a seguir:

$$\text{Índice de Massa Corpórea} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$$

A classificação do estado nutricional pelo IMC foi realizada de acordo com pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998), para uso internacional, de acordo com o Quadro 4 e para a classificação pelo IMC para população de idosos:

Quadro 4. Classificação do Estado Nutricional pelo IMC de acordo com a OMS

IMC (Kg/m ²)	Diagnóstico Nutricional
< 18,5	Desnutrição
18,5 – 25	Eutrofia
25 – 30	Sobrepeso
>30	Obesidade

IMC: Índice de Massa Corporal

Quadro 5. Classificação do Estado Nutricional pelo IMC, para idosos, de acordo com Lipschitz, 1994

IMC (Kg/m ²)	Diagnóstico Nutricional
< 22	Desnutrição
22-27	Eutrofia
>27	Sobrepeso

IMC: Índice de Massa Corporal

Circunferência Braquial (CB) - expressa em centímetros. Foi aferida no ponto médio do braço direito em extensão, com o indivíduo em posição anatômica, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, utilizando-se fita milimetrada de celulose inextensível (Frisancho, 1981).

Dobra Cutânea Tricipital (DC) - expressa em milímetros. Aferida no ponto médio do braço direito em extensão, entre o processo acromial da escápula e processo olecraniano da ulna, com o indivíduo em posição anatômica, aplica-se o adipômetro sobre o músculo tríceps (na face lateral do braço), cerca de um centímetro abaixo do pinçamento dos dedos, assegurando firmemente a dobra cutânea de gordura com o polegar e o indicador da mão esquerda, seguindo paralelamente ao eixo longitudinal do braço (Heyward e Stolarczyk, 2000).

Para a obtenção da dobra cutânea foi utilizada a técnica padronizada por Frisancho (1981):

- todas as medidas de dobras cutâneas (DC) foram realizadas no lado direito do corpo;
- o local a ser realizada a medida da DC foi cuidadosamente identificado e marcado; para a mensuração foi utilizado o adipômetro (LANGE CALIPER - Cambridge Scientific, USA), com pressão constante de 10g/mm²;
- DC destacada, colocando o polegar e o indicador a uma distância de 8 cm, em linha perpendicular ao eixo longo da dobra;
- A DC foi mantida pressionada enquanto a medida for realizada;
- Foram realizadas três medidas e utilizada a média aritmética.

Circunferência Muscular do Braço (CMB) - expressa em centímetros. Calculada a partir da fórmula:

$$CMB = CB - (0,314 \times DCT).$$

Área Muscular do Braço Corrigida (AMBc) - expressa em milímetros quadrados. Obtida por meio da seguinte fórmula (Frisancho, 1990):

$$\text{Homens: } \frac{[CB \text{ (mm)} - 3,14 DCT \text{ (mm)}]^2}{4 \times 3,14} - 10$$

$$\text{Mulheres: } \frac{[CB \text{ (mm)} - 3,14 DCT \text{ (mm)}]^2}{4 \times 3,14} - 6,5$$

A classificação do estado nutricional foi realizada com base nos valores de referência propostos por Frisancho, (1990), e de acordo com o Quadro 6 (Blackburn e Harvey, 1982):

Quadro 6. Estado Nutricional segundo a Área Muscular do Braço Corrigida

Método de avaliação	Estado Nutricional		
	Nutrido	Desnutrido	
		Leve/Moderado	Grave
AMBc	Percentil >15	Percentil entre 5 e 15	Percentil < 5

AMB-c: Área muscular do braço corrigida

Avaliação com Bioimpedância Elétrica (BIA): Por ela é medida a Resistência Elétrica (R) e a Reatância (Xc) pela passagem de corrente elétrica de baixa voltagem e alta frequência pelos tecidos (Antaki, French, Moonka et al, 2008).

**Impedância (Z) - expressa em ohms.* Significa oposição (resistência) à passagem da corrente elétrica, e está inversamente relacionada à condutividade elétrica (Coppini, Bottoni, Teixeira Silva et al, 1998).

**Resistência (R) - expressa em ohms.* Significa a oposição oferecida pelo corpo a uma baixa corrente elétrica alternada e é inversamente relacionada ao conteúdo de água e de eletrólitos dos tecidos (Barbosa-Silva, Barros, Wang et al, 2005).

**Reactância (Xc) - expressa em ohms.* É relacionada às propriedades de capacitância das membranas celulares, e variações podem ocorrer dependendo

**Ângulo de fase (Á) - expresso em graus.* Reflete a contribuição relativa de fluidos corporais (R) e membranas celulares (Xc) do corpo humano. Ele está positivamente associado à Capacitância e negativamente associado com a Resistência e é expresso pela fórmula (Gupta, Lammersfeld, Vashi et al, 2004):

$$\text{Ângulo de Fase} = \left(\frac{X_c}{R} \right) \times \left(\frac{180}{\pi} \right)$$

Foram inseridos no aparelho da BIA (Bioimpedância Biodynamics-450, 800 μ A, 50kHz, TBW): a idade, sexo, estatura e peso, que associados ao valor da bioresistência medido forneceram os resultados dos parâmetros descritos acima. O paciente permaneceu em decúbito dorsal, com as pernas afastadas e mãos abertas para baixo e separadas do corpo. Quatro eletrodos foram conectados, dois no pé direito e dois na mão direita, nos seguintes pontos anatômicos:

- Pé direito: o eletrodo distal na base do dedo médio (articulação metatarso falangeana) e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo entre os maléolos medial e lateral;
- Mão direita: o eletrodo distal na base do dedo médio (articulação metacarpo falangeana) e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho, coincidindo com o processo estilóide.

Análise Estatística

Inicialmente foi realizada análise descritiva das características da população. Os dados quantitativos foram apresentados em média e desvio padrão (para dados paramétricos) e mediana e percentis 25 e 75 % (para dados não paramétricos).

A amostra foi estratificada em 2 grupos. Grupo de fibrose menos avançada (F0-F2) e grupo de fibrose mais avançada (F3-F4). Para comparação entre os grupos, quando as variáveis contínuas apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste “t” de *Student*, e quando apresentaram distribuição não-normal foi usado o teste de *Mann-Whitney*. Para avaliação da correlação entre as variáveis contínuas foi utilizado o teste de *Spearman* para variáveis não-paramétricas e a correlação de *Pearson* para variáveis paramétricas.

Para verificar se o sexo e a idade influenciam os resultados do Ângulo de Fase, Circunferência Muscular do Braço (CMB), e Área Muscular do

Braço (AMB) quando os pacientes foram agrupados por estágios de fibrose, foi utilizada a Análise de Covariância (ANCOVA).

Para avaliar se o Ângulo de Fase estava associado ao estadio de fibrose e ao escore de Child, utilizou-se a Regressão Logística uni e multivariada. Para avaliar se o Ângulo de Fase estava associado ao MELD, foi empregada a Regressão Linear uni e multivariada. Para avaliar o melhor ponto de corte do Ângulo de Fase que determina o maior estadiamento de fibrose foi utilizada a curva ROC. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas com os programas Sisoft e Sigma Stat for Windows v3.5 (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA) e Medcalc (7.2).

Resultados

O presente estudo avaliou 108 pacientes sendo 56,48% do sexo masculino, com idade média de 51,3 ($\pm 12,1$) anos e 76,85% portadores do genótipo 1. As características da amostra de acordo com dados demográficos e laboratoriais estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da amostra segundo dados demográficos e laboratoriais

Dados	Valores (n=108)
Idade (anos)	51,3 $\pm$ 12,1
Masculino, % (nº)	56,48 (61)
Genótipo 1, % (nº)	76,85 (83)
HOMA-IR	2,7 (1,69 - 4,96)
CT (g/dL)	159,4 $\pm$ 34,38
LDL-c (g/dL)	84,8 $\pm$ 29,14
HDL-c (g/dL)	50,7 $\pm$ 18,5
TGL(g/dL)	102 (75 – 142)
AST (nºxLSN)	1,23 (0,80 – 1,85)
ALT (nºxLSN)	1,17 (0,75 – 1,79)
GGT (nºxLSN)	1,41 (0,82 – 2,69)

Dados expressos em proporção, média, desvio-padrão, mediana e percentis 25 e 75 e nºxLSN (número de vezes do limite superior de normalidade).

HOMA-IR: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance* ; CT: Colesterol Total; LDL-c: LDL colesterol; HDL-c: HDL colesterol; TGL: Triglicerídeos; AST: Aspartato Aminotransferase ALT: Alanina Aminotransferase; GGT: Gama-Glutamil Transferase.

De forma geral, os pacientes avaliados apresentaram sobrepeso, de acordo com a classificação do IMC. A caracterização da amostra segundo a avaliação corporal pela Bioimpedância Elétrica e avaliação antropométrica está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização da amostra segundo Bioimpedância Elétrica e Dados Antropométricos

Dados	Valores (n=108)
Ângulo de Fase (graus)	6,34 ±0,86
IMC (Kg/m ²)	26,1 ± 4,5
CB (cm)	32,8 ± 3,9
CMB (cm)	25,72 (23,59 – 28,14)
AMB (mm ²)	43,58 (36,76 – 52,36)
DC (mm)	20 (13 – 27)

Dados expressos em média, desvio-padrão, mediana e percentis 25 e 75.

IMC: Índice de Massa Corporal; CB: Circunferência do Braço; CMB: Circunferência Muscular do Braço; AMB: Área Muscular do Braço; DC: Dobra Cutânea Tricipital.

A Tabela 3 mostra a análise de correlação entre as variáveis bioquímicas e o Ângulo de Fase. Quando feita a análise com todos os pacientes, observou-se correlação negativa entre os parâmetros bioquímicos de CT, AST e GGT, evidenciando que quanto maiores os valores do Ângulo de Fase, menores os de CT, AST e GGT.

Tabela 3. Análise de correlação entre Ângulo de Fase e parâmetros bioquímicos.

Variáveis	Coeficiente de correlação (r)	Valor de p
CT (g/dL)	-0,113	0,024
LDL (g/dL)	-0,019	0,84
HDL (g/dL)	-0,180	0,07
TG (g/dL)	+0,052	0,60
AST (n ^o xLSN)	-0,278	0,004
ALT (n ^o xLSN)	-0,050	0,60
GGT (n ^o xLSN)	-0,227	0,02

CT: Colesterol Total; LDL: LDL-colesterol; HDL: HDL-colesterol; TGL: Triglicerídeos; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; GGT: Gama-Glutamil Transferase; n^oxLSN: número de vezes do limite superior de normalidade.

A Tabela 4 mostra a estratificação dos pacientes conforme o estadiamento da fibrose hepática. A partir disso, sua distribuição por genótipo, avaliação corporal e parâmetros laboratoriais.

Tabela 4. Variáveis demográficas e laboratoriais entre os grupos de fibrose hepática.

Variáveis	Fibrose 0 a 2 (42)	Fibrose 3 e 4 (66)	Valor de p
Idade (anos)	45,4 ± 11,5	55,0 ± 11,1	<0,001
Masculino,% (n)	57,1 (24)	56,1 (37)	0,93
Genótipo 1, % (n)	73,8 (31)	78,8 (52)	0,61
Ângulo de Fase (graus)	6,67 ± 0,82	6,13 ± 0,84	0,001
HOMA-IR	2,1 (1,3-2,9)	4,14 (2,1-6,3)	<0,001
CT (g/dL)	159,9 ± 35,6	158,4 ± 33,7	0,83
LDL(g/dL)	83,8 ± 30,0	85,3 ± 29,0	0,80
HDL (g/dL)	53,3 ± 17,5	47,5 ± 18,4	0,11
TG (g/dL)	92,0(71,0-122,5)	111,0(79,3-146,5)	0,10
IMC (Kg/m²)	25,1 ± 4,5	26,9 ± 4,5	0,05
CB (cm)	32,1 ± 3,7	33,2 ± 4,12	0,14
CMB (cm)	24,7(22,8-27,9)	26,5(24,2-28,2)	0,04
AMB (mm²)	40,4(32,7-49,6)	45,6(39,3-53,8)	0,02
DC (mm)	22,0(12,0-30,0)	20,0(13,0-26,0)	0,84
AST (n°xLSN)	0,84(0,60-1,35)	1,47(1,0-2,11)	<0,001
ALT (n°xLSN)	0,99(0,59-1,47)	1,38(0,77-1,89)	0,04
GGT (n°xLSN)	0,86(0,53-2,20)	1,65(1,14-2,96)	<0,001

Dados expressos em proporção, média, desvio-padrão, mediana e percentis 25 e 75 e n°xLSN (número de vezes do limite superior de normalidade).

HOMA-IR: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance* ; CT: Colesterol Total; LDL-c: LDL colesterol; HDL-c: HDL colesterol; TG: Triglicerídeos; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; GGT: Gama-Glutamil Transferase; IMC: Índice de Massa Corporal; CB: Circunferência do Braço, CMB: Circunferência Muscular do Braço; AMB: Área Muscular do Braço; DC: Dobra Cutânea Tricipital.

A Figura 1 apresenta a diferença de idade entre os 2 grupos de fibrose, sendo significativamente maior no grupo de fibrose avançada.

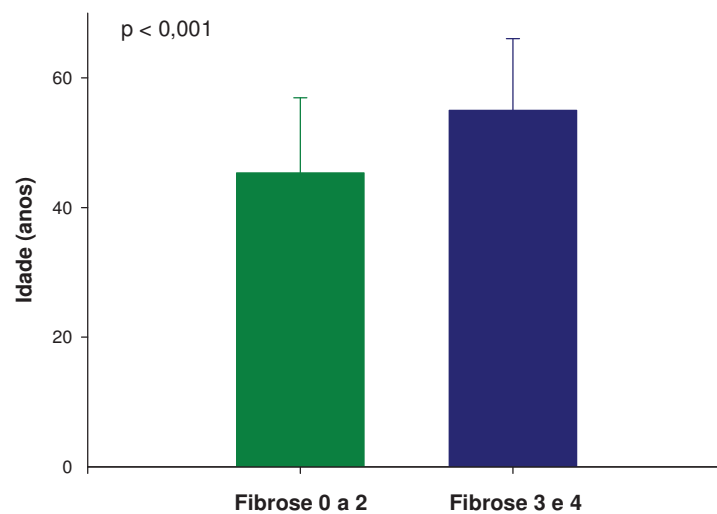


Figura 1. Diferença da Idade entre os grupos de fibrose.

A Figura 2 mostra a representação do Ângulo de Fase entre os grupos de fibrose mais e menos avançada.

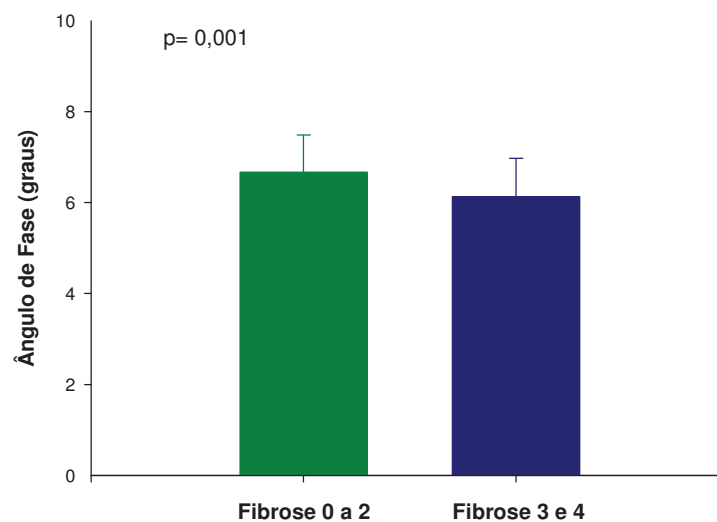


Figura 2. Valores do Ângulo de Fase entre os grupos de fibrose

Os valores de *HOMA-IR* (Figura 3) foram significativamente maiores no grupo de fibrose mais avançada,

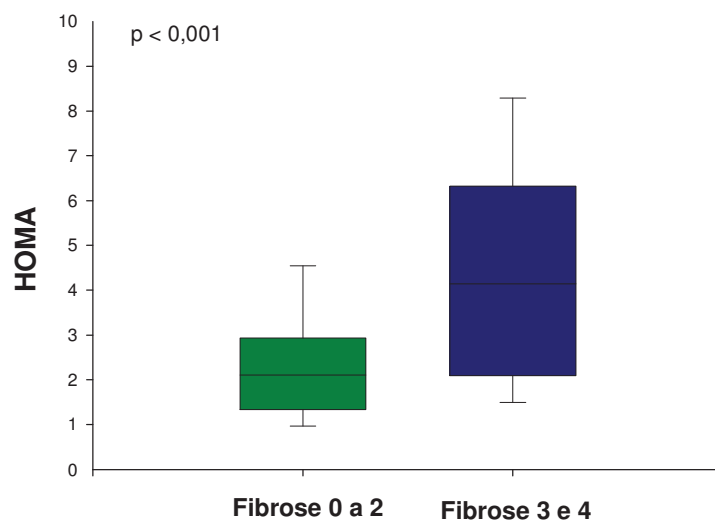


Figura 3. Valores do *HOMA-IR* entre os grupos de fibrose.

O Índice de Massa Corporal (IMC), entre os grupos de fibrose está representado na Figura 4. O grupo com fibrose mais avançada apresentou maiores valores de IMC.

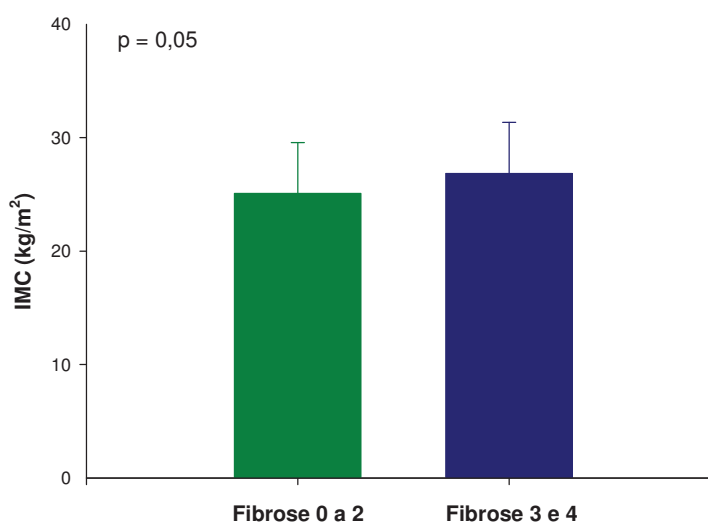


Figura 4. Valores do IMC entre os grupos de fibrose.

As Figuras 5 e 6 mostram as diferenças estatísticas encontradas entre os grupos de fibrose para Circunferência Muscular do Braço (CMB) e Área Muscular do Braço (AMB).

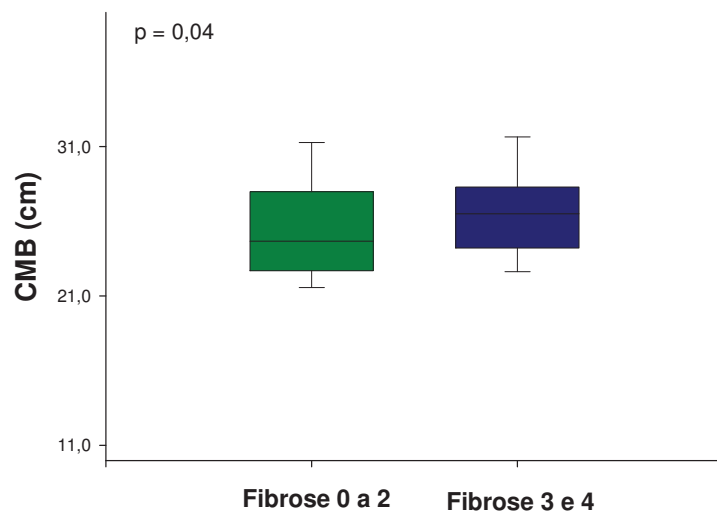


Figura 5. Valores da CMB entre os grupos de fibrose.

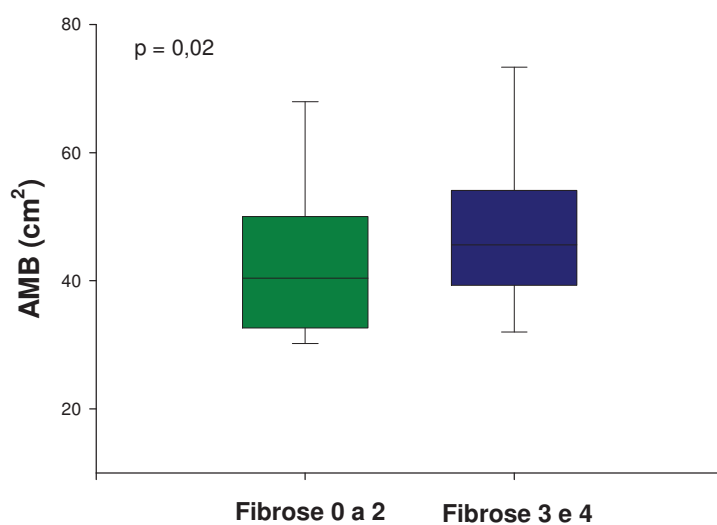


Figura 6. Valores da AMB entre os grupos de fibrose.

Os parâmetros bioquímicos utilizados como marcadores inflamatórios ALT e AST também foram significativamente maiores no grupo de fibrose avançada, bem como os valores de GGT (Figuras 7, 8 e 9).

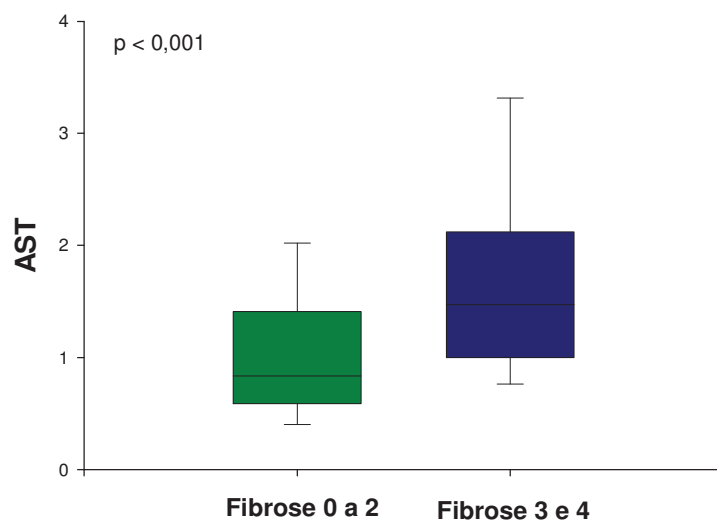


Figura 7. AST (n°xLSN) entre os grupos de fibrose.

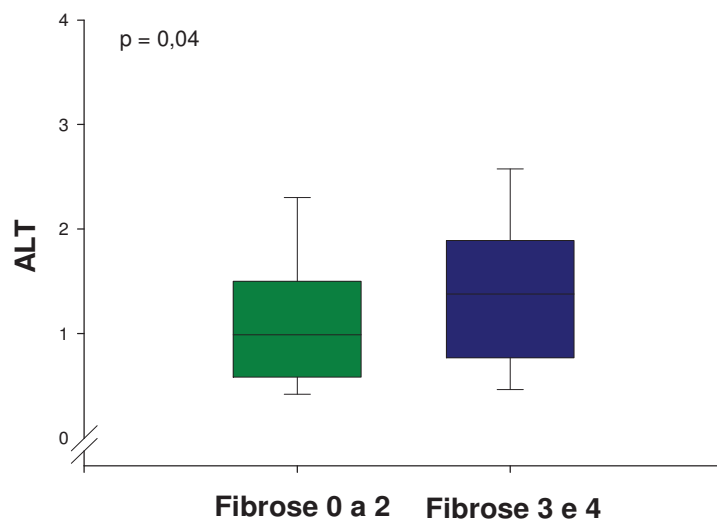


Figura 8. ALT (n°xLSN) entre os grupos de fibrose.

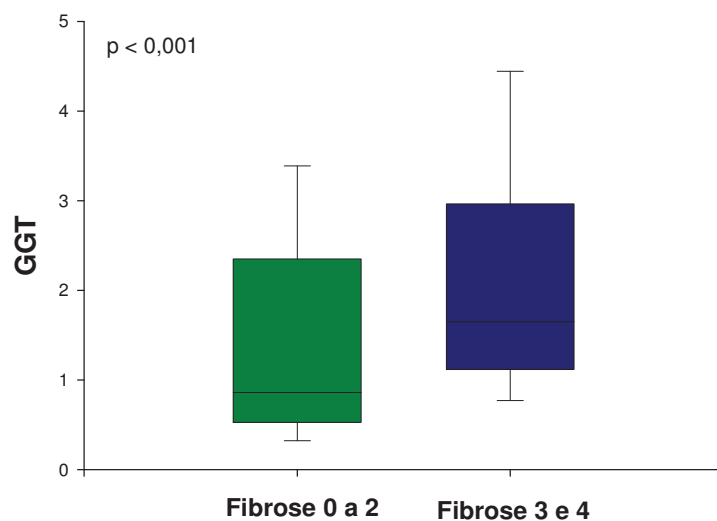


Figura 9. GGT (n°xLSN) entre os grupos de fibrose.

A Tabela 5 apresenta Análise de Covariância para verificar se os valores do Ângulo de Fase, CB e AMB perderiam a diferença estatística quando ajustados por idade e gênero. Apenas o ângulo de fase perdeu a diferença estatística quando ajustado por gênero e idade (Tabela 6 e Figura 10).

Tabela 5. Análise de Covariância (ANCOVA) entre Ângulo de Fase, CMB e AMB ajustado por idade e gênero.

Variáveis	Fibrose 1 ou 2 (42)	Fibrose 3 ou 4 (66)	Valor de p
Ângulo de Fase (graus)	6,48 ± 0,11	6,25 ± 0,09	0,108
CMB (cm)	25,36 ± 0,49	26,63 ± 0,38	0,048
AMB (mm ²)	43,14 ± 2,13	49,30 ± 1,67	0,030

Dados apresentados em média ± erro padrão.

CMB: Circunferência Muscular do Braço; AMB: Área Muscular do Braço.

A Tabela 6 mostra a distribuição dos pontos, por paciente, para obtenção do escore Child-PughB/C entre os 10 pacientes portadores de cirrose hepática.

Tabela 6. Distribuição dos pacientes portadores de cirrose hepática, de acordo com os valores do escore de Child-PughB/C

Paciente	Ascite	EH	BT	Alb	RNI	Child
1	1	1	2	3	1	B8
2	1	1	1	1	3	B7
3	2	1	2	1	1	B7
4	2	1	1	2	1	B7
5	2	2	3	2	1	C10
6	1	1	2	2	1	B7
7	1	2	1	2	1	B7
8	1	1	1	3	1	B7
9	1	1	1	3	1	B7
10	1	1	2	2	1	B7

EH: Encefalopatia Hepática; BT: Bilirrubinas Totais; Alb: Albumina;
RNI: Razão de Normalidade Internacional

A amostra foi constituída por 49 pacientes cirróticos, entre eles apenas 10 com escore Child B/C (Figura 10).

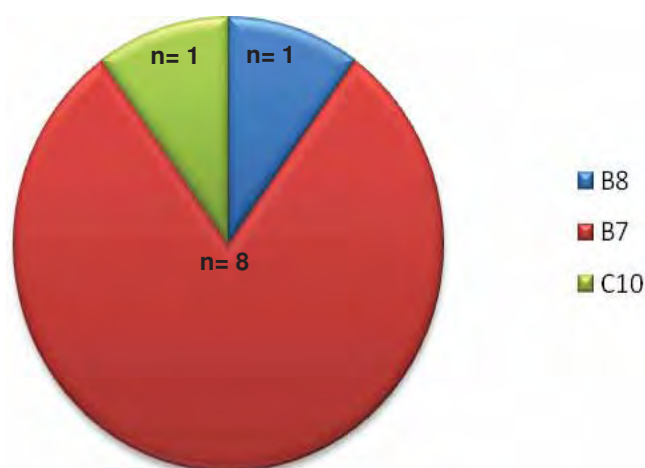


Figura 10. Representação gráfica da distribuição do número de pacientes portadores de cirrose hepática e com escore de Child B e C.

A Tabela 7 mostra o Ângulo de Fase como preditor de progressão de fibrose hepática, segundo regressão logística. Mesmo quando o modelo foi ajustado por gênero, idade e valores de HOMA e HDL-c e AST, ele não perdeu sua capacidade de predição de fibrose avançada (OR:0,332; IC95%; 0,122-0,904; p=0,0031).

Tabela 7. Regressão logística para predição de fibrose avançada de acordo com o Ângulo de Fase.

	Odds Ratio	95% IC	Valor de p
Ângulo de Fase	0,428	0,246 – 0,744	0,003
Ângulo de Fase#	0,332	0,122 – 0,904	0,031

Ajustado por gênero, idade, HOMA, HDL e AST

HOMA-IR: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance*; HDL-c: HDL colesterol; AST: Aspartato Transaminase;

IC= Intervalo de Confiança

Com a Tabela 8 mostrou-se, pelo teste de Regressão Linear Múltipla, que o Ângulo de Fase não foi capaz de prever a progressão do índice de *HOMA*. O modelo quando ajustado por sexo, idade e CT não foi capaz de alcançar o resultado proposto, não apresentando diferença estatística entre nenhuma das variáveis.

Tabela 8. Regressão linear múltipla para prever o *HOMA-IR*

	Coeficiente	Erro padrão	Valor de p
Sexo	0,979	0,637	0,12
Idade (anos)	0,026	0,027	0,354
Ângulo de Fase (graus)	-0,373	0,422	0,38
CT (g/dL)	-0,006	0,008	0,41

*R²= 0,0518 CT: Colesterol Total; HOMA-IR: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance*

A Tabela 9 mostra as variáveis estudadas nos grupos Child A e Child B/C de pacientes portadores de cirrose hepática (estadiamento F4). Não houve diferença entre a idade média dos grupos Child A e Child B/C (p=0,18). No grupo Child A houve predominância do sexo masculino (59%) e em ambos os grupos

houve maior prevalência do genótipo 1 (69% e 90% respectivamente), apesar da diferença não ser estatisticamente significativa ($p>0,05$).

Tabela 9. Análise de associação referente à pacientes com vírus C, F4 ,classificados segundo Child (n=49)

Variáveis	Child A (39)	Child B ou C (10)	Valor de p
Idade (anos)	55,0 ± 9,7	60,1 ± 13,4	0,18
Masculino,% (nº)	59,0 (23)	50,0 (5)	0,73
Genótipo 1, % (nº)	69,2 (27)	90,0 (9)	0,41
Ângulo de Fase (graus)	6,3 (5,8-6,7)	5,8 (4,2-6,7)	0,23
HOMA-IR	3,96 (2,01-5,79)	4,99 (2,46-7,75)	0,42
CT (g/dL)	162,4 ± 32,1	128,2 ± 18,3	0,002
LDL (g/dL)	88,8 ± 27,3	68,1 ± 21,5	0,03
HDL (g/dL)	45,1 ± 13,2	36,7 ± 20,2	0,12
TG (g/dL)	130,0(92,0-157,0)	95,5(75,0-200,0)	0,46
IMC (Kg/m²)	26,9 ± 4,7	26,9 ± 3,5	0,97
CB (cm)	33,2 ± 4,1	33,5 ± 4,5	0,84
CMB (cm)	26,1 ± 3,0	27,1 ± 4,4	0,40
AMB (mm²)	47,3 ± 13,8	51,5 ± 16,8	0,42
DC (mm)	20,0(15,0-26,8)	20,5(11,0-23,0)	0,68
AST (nºxLSN)	1,58(1,14-2,72)	1,53(1,41-2,14)	1,00
ALT (nºxLSN)	1,46 ± 0,96	1,37 ± 0,77	0,79
GGT (nºxLSN)	1,97(1,09-3,39)	1,48(1,18-3,49)	0,76

Dados expressos em proporção, média, desvio-padrão, mediana e percentis 25 e 75 e nºxLSN (número de vezes do limite superior de normalidade).

HOMA-IR: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance*; CT: Colesterol Total; LDL: LDL-colesterol; HDL: HDL-colesterol; TG: Triglicerídeos; IMC: Índice de Massa Corporal; CB: Circunferência do Braço; CMB: Circunferência Muscular do Braço; DC: Dobra Cutânea Tricipital; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase ; GGT: Gama-Glutamil Transferase

Quando os pacientes cirróticos foram agrupados de acordo com o escore de Child, foi obtida diferença estatística apenas para os valores de Colesterol Total e LDL-colesterol, que foram menores no grupo Child B/C. A representação gráfica da diferença entre Colesterol Total e LDL-colesterol está presente nas Figuras 11 e 12.

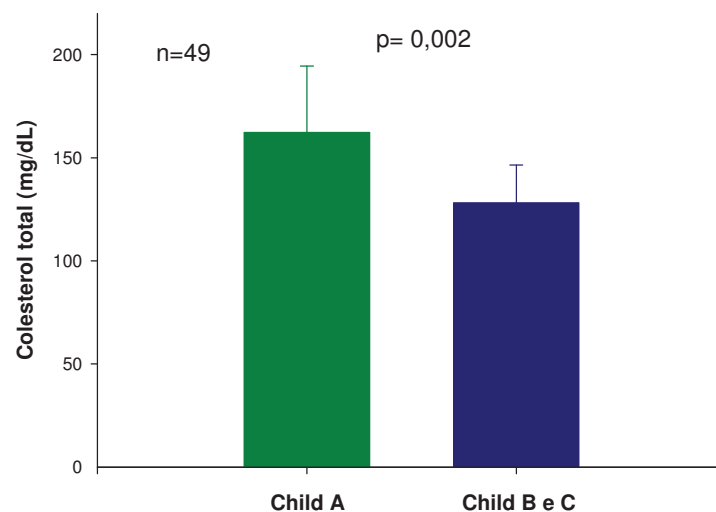


Figura 11. Diferença do Colesterol Total entre os pacientes portadores do escore Child A e Child B e C.

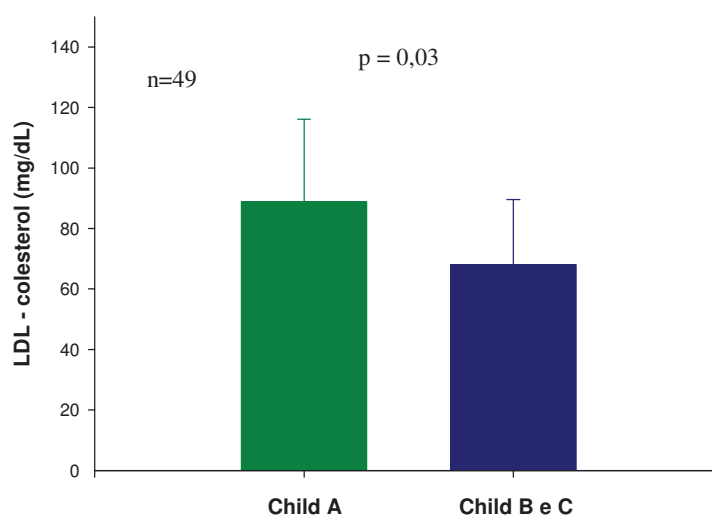


Figura 12. Diferença do LDL-colesterol entre os pacientes portadores do escore Child A e Child B e C.

A Tabela 10 apresenta os valores de Ângulo de Fase como preditores da gravidade da cirrose hepática. Observou-se que pelo modelo de

Regressão Logística, o $\hat{A}$ mesmo quando ajustado por gênero, idade e AST, não foi capaz de prever aumento do escore de Child (OR:0,455; IC: 95%; 0,148-1,404; $p=0,171$).

Tabela 10. Regressão logística para análise do Ângulo de Fase como preditor do aumento na pontuação do escore de Child. (n=49)

	Odds Ratio	95% IC	Valor de p
Ângulo de Fase	0,498	0,233 – 1,065	0,072
Ângulo de Fase#	0,455	0,148 – 1,404	0,171

Ajustado para gênero, idade e AST

CT: Colesterol Total; AST: Aspartato Aminotransferase; IC: Intervalo de Confiança

A Tabela 11 apresenta os dados referentes às análises de correlação de Spearman e Pearson de pacientes com estadiamento 4 de fibrose hepática em relação ao MELD. As Figuras 13 e 14 representam graficamente as análises de correlação, mostradas na Tabela 11, no que diz respeito aos valores de Colesterol Total e HDL-colesterol, evidenciando a correlação negativa obtida para esses parâmetros. Quanto a este escore, os pacientes do sexo masculino apresentaram maior gravidade (♂ n=28; 9,5(8,0-12,0; ♀ n=21; 7,0 (7,0-10,3) $p=0,002$). E, em relação aos genótipos, os portadores do genótipo não-1 apresentaram MELD maior, porém não estatisticamente diferentes (gtp-1 n=37; 8,0 (7,0-10,5); gtp não-1 n=12; 11,0 (8,0-11,5) $p=0,07$).

Tabela 11. Análises de correlação de pacientes portadores de cirrose hepática correlacionados com o MELD (n=49)

Variáveis	Coefficiente de correlação (r)	Valor de p
Idade (anos)	0,13	0,38
Ângulo de Fase (graus)	0,05	0,73
HOMA-IR	0,245	0,09
CT (g/dL)	-0,420	0,003
LDL (g/dL)	-0,255	0,08
HDL (g/dL)	-0,368	0,01
TG (g/dL)	-0,134	0,37
IMC (kg/m ²)	0,166	0,25
CB (cm)	0,026	0,86
CMB (cm)	0,139	0,34
AMB (mm ²)	0,072	0,62
DC (mm)	-0,191	0,19
AST (n ^o xLSN)	0,176	0,23
ALT (n ^o xLSN)	-0,065	0,66
GGT (n ^o xLSN)	-0,227	0,12

HOMA-IR: *Homeostasis Mode of Assessment of Insulin Resistance*; CT: Colesterol Total; LDL: LDL-colesterol; HDL: HDL-colesterol; TG: Triglicerídeos; IMC: Índice de Massa Corporal; CB: Circunferência do Braço; CMB: Circunferência Muscular do Braço; AMB: Área Muscular do Braço; DC: Dobra Cutânea Tricipital; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; GGT: Gama-Glutamil Transferase; n^oxLSN: número de vezes do limite superior de normalidade.

Não obstante, apesar dos valores de Colesterol Total e HDL estarem inversamente correlacionados com o MELD, o mesmo não ocorreu com o Ângulo de Fase. Isso aconteceu quando foi empregado o modelo de Regressão Linear Múltipla (Tabela 12), que quando ajustado por gênero, idade e Colesterol Total não conseguiu prever os valores de MELD.

Tabela 12. Regressão linear múltipla para prever o escore de MELD (n=49)

	Coefficiente	Erro padrão	Valor de p
Gênero	1,789	0,880	0,048
Idade (anos)	0,113	0,046	0,018
Ângulo de Fase (graus)	0,339	0,548	0,539
CT (g/dL)	-0,044	0,011	<0,001

* R² = 0,359 CT: Colesterol Total

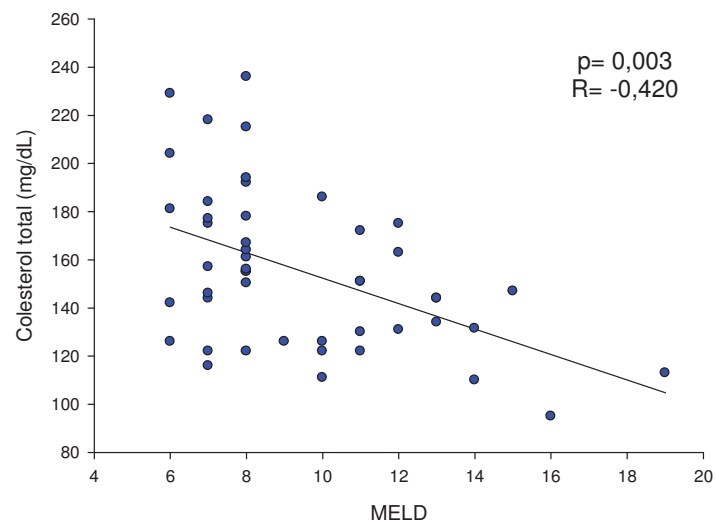


Figura 13. Análise de correlação entre MELD e Colesterol Total

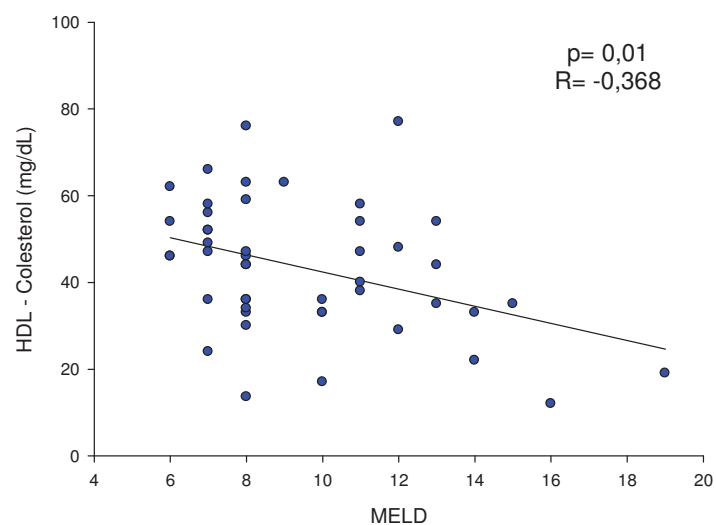


Figura 14. Análise de correlação entre MELD e HDL-colesterol

Para determinar quais valores do Ângulo de Fase seriam capazes de melhor separar os pacientes com maior e menor estadiamento de fibrose hepática foram utilizadas Curvas ROC (Tabela 13). Para totalidade da amostra, e para quando esta foi estratificada por sexo, menores valores de Ângulo de Fase e

foram associados com maior progressão de fibrose. Os valores dos pontos de corte e das áreas sob as curvas estão representados nas figuras 15, 16 e 17.

Tabela 13. Curvas ROC para predição de fibrose em pacientes com vírus da hepatite C

Variável	AUC	Erro padrão	95% IC	Cut-off	Sensibili.	Especifici.	Valor p
Â total (n=108)	0,676	0,055	0,579-0,763	≤ 6,4	62,12%	69,05%	0,001
Â ♂ (n=61)	0,687	0,079	0,555-0,800	≤ 7,0	86,49%	54,17%	0,017
Â ♀ (n=47)	0,737	0,077	0,588-0,854	≤ 6,4	82,76%	61,11%	0,002

Curva ROC: *Receiver Operating Characteristic*; AUC: Área sobre a curva; IC: Intervalo de Confiança; *CUT-off*: ponto de corte; ♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino; Â: Ângulo de Fase

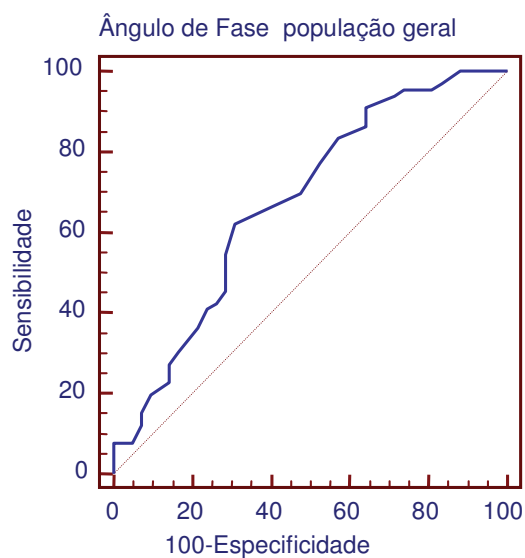


Figura 15. Curva ROC para representação do ponto de corte do Ângulo de Fase, para totalidade da amostra

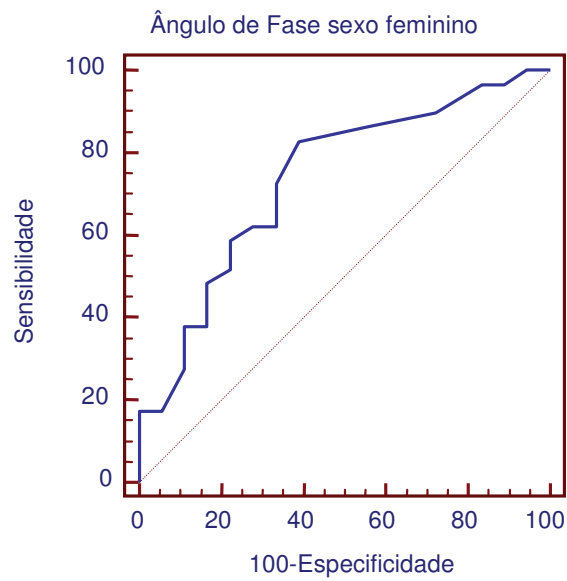


Figura 16. Curva ROC para representação do ponto de corte do Ângulo de Fase, para o sexo feminino

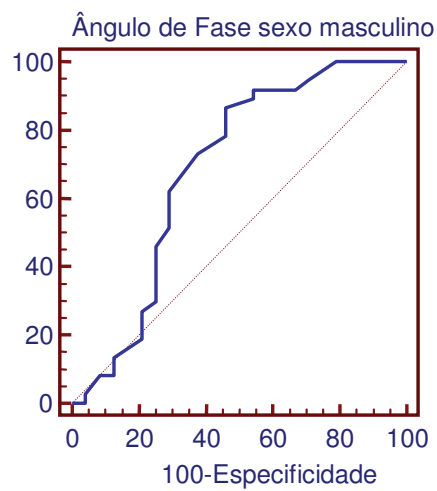


Figura 17. Curva ROC para representação do ponto de corte do Ângulo de Fase, para sexo masculino.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar se o Ângulo de Fase era capaz de prever o estadiamento da fibrose hepática, gravidade da cirrose hepática e a resistência à insulina dos pacientes portadores de hepatite C. No entanto, o principal achado dessa pesquisa foi que o Ângulo de Fase é capaz de prever a progressão da fibrose hepática, mas não da gravidade da cirrose hepática e do *HOMA-IR*.

A nossa amostra foi composta por 108 pacientes, sendo 56% do sexo masculino, com idade média de 53 anos e 76,85% sendo portadores do genótipo 1. Kershenovich, Homie, Razavi e colaboradores (2011) apresentaram dados epidemiológicos encontrados em países da América do Sul que são consistentes com nossos achados em relação ao genótipo e a idade. Em seu estudo, os autores mostraram que no Brasil há pico de prevalência entre 50-59 anos, bem como do genótipo 1(64,9%) seguido do genótipo 3(30,2%).

Quando nossa amostra foi estratificada pelos grupos de fibrose houve diferença estatística em relação a idade, Ângulo de Fase, *HOMA-IR*, IMC, marcadores inflamatórios (ALT,AST) e GGT (Tabela 4). Estudos na literatura mostram forte associação entre aumento dos valores dos marcadores inflamatórios e progressão de fibrose hepática (Pradat, Alberti, Poynard et al, 2002; Hui, Belaye, Montegrande et al, 2003). De posse desses dados, acreditamos que quando há presença de processo necro-inflamatório nos hepatócitos ocorreria, por consequência, diminuição de integridade celular e massa celular o que justificaria os baixos valores de Δ no grupo de fibrose avançada. Dados na literatura apontam diminuição dos valores do Δ com a idade (Barbosa-Silva, Barros, Wang et al, 2005; Guida, Laccetti, Gerardi et al, 2007), e que esse decréscimo pode significar que o Ângulo de Fase possa estar relacionado a função e estado geral de saúde, e não apenas como indicador de composição corporal ou de estado nutricional.

Já em relação ao Índice de Massa Corporal, apesar da diferença estatística entre os grupos, observamos que ambos encontram-se na faixa de sobrepeso. Este é um dado que se mostra divergente de parte da literatura que aponta forte tendência de desnutrição energético-proteica em pacientes com cirrose hepática (Campillo, Richardet, Scherman et al, 2003; Cabre e Gassul, 2005;

Tsiaousi, Hatzitolios, Trygonis et al, 2008). Contudo, estudos que trabalharam com composição corporal de pacientes cirróticos, independente da etiologia, mostraram resultados semelhantes aos nossos no que tange aos valores do IMC (Fontana, Dienstag, Bonkovsky et al, 2010; Antaki, French, Moonka et al, 2008; Morgan, Madden, Jennings et al, 2006; Peng, Lindsay, McCall et al, 2007).

Um achado interessante foi o fato do baixo valor do Δ no grupo de fibrose avançada associado ao resultado do IMC elevado desse mesmo grupo. Antaki, French, Moonka e colaboradores (2008) ao discutirem a possível interferência do IMC sobre o Δ explicitam que maiores valores do IMC geralmente estão correlacionados com maiores valores de Ângulo de Fase em razão dos efeitos do tecido adiposo na resistência a passagem da corrente elétrica. No entanto, creditamos nosso resultado a, possivelmente, dois fatores: os indicadores de massa magra foram significativamente maiores no grupo com fibrose avançada, além do pequeno número de pacientes com cirrose descompensada estudados (Tabela 6). A questão da interpretação de baixos valores de Ângulos de Fase como indicadores de desnutrição ainda é controversa na literatura (Barbosa-Silva e Barros, 2005). Os parâmetros de avaliação corporal como Circunferência do Braço (CB) e Área Muscular do Braço (AMB), indicadores de massa muscular, apresentaram diferença significativa entre os grupos, sendo menores entre o grupo de fibrose menos avançada. Para tentar avaliar melhor esse achado, utilizamos a Análise de Covariância (Tabela 5) e corrigimos esse resultado pelo gênero e idade. Após esse ajuste a diferença inicial existente do Ângulo de Fase entre os grupos desapareceu, mantendo-se apenas a existente entre a CB e a AMB. Outra justificativa possível foi levantada por Gunsar, Raimondo, Jones e colaboradores (2006) ao discorrerem sobre a utilização desse escore de Child como instrumento prognóstico em pacientes cirróticos pontuam que os tênues pontos de corte entre uma classe e outra resultam em habilidade discriminatória limitada.

O aumento das transaminases no grupo de fibrose avançada (Tabela 4) também é concordante com dados da literatura, como explicitado por Fink e Jacobson (2011), que mencionam aumento da ALT ou AST podem estar relacionados com a progressão de fibrose hepática em portadores de hepatite C.

Shlomai, Kariv, Leshno e colaboradores (2010), salientam que ALT é considerada o marcador mais sensível e específico para detecção da injúria hepática.

Outro ponto que merece destaque é o valor do *HOMA-IR* aumentado na população com fibrose avançada (Tabela 4). A RI pode ser definida como condição em que altas concentrações de insulina são necessárias para garantir metabolismo normal da glicose, ou situação em que concentrações normais de insulina não desempenham sua função normal no metabolismo da glicose (Bernsmeier e Heim, 2009). Sendo assim, há sugestão na literatura que a hiperinsulinemia presente em portadores de CH é decorrente da diminuição da extração hepática de insulina, como consequência da disfunção hepática, e não por hipersecreção pancreática (Del Campo e Romero-Gómez, 2009). Segundo esses mesmo autores, a infecção crônica pelo vírus C pode induzir a RI, que pode estar mais associada à carga viral, em especial do genótipo 3 e não à obesidade visceral. Estudos recentes mostraram que portadores do VHC possuem valores de *HOMA-IR* significativamente maiores que em controles saudáveis, além do fato da RI possuir papel crucial na progressão da fibrose, e impacto negativo na resposta ao tratamento anti-viral (Hung, 2010).

Há varias evidências associando VHC e esteatose hepática (Kawaguchi e Sata, 2010; Bernsmeier e Heim, 2009; Romero-Gómez, Castellano-Megias, Grande, et al., 2003). Asselah, Rubbia-Brandt, Marcellin e colaboradores (2005) discutem a idéia de que entre os portadores de VHC possam existir 2 possibilidades para o surgimento da esteatose hepática: 1) esteatose metabólica (comumente observada em pacientes portadores do genótipo 1), e 2) esteatose relacionada ao vírus (especialmente em pacientes portadores do genótipo 3). Como o objetivo do nosso estudo não foi avaliar a presença de esteatose hepática nos pacientes portadores de VHC, não foi possível concluir se os valores aumentados do *HOMA-IR* na população com fibrose avançada esteve relacionada ao aumento do valor do IMC, ou se esteve relacionada a carga viral desses pacientes.

Acredita-se que a prevalência de esteatose hepática, entre os portadores de hepatite C, esteja entre 50-80% (Alaei e Negro, 2008), dependendo da prevalência de diabetes, sobrepeso, consumo de álcool entre outros fatores de

risco para doença hepática gordurosa. Segundo essa autora, quando todos os maiores fatores de risco são excluídos, ainda assim a prevalência de esteatose é cerca de 40% dos pacientes, 2 vezes maior quando comparado com pacientes portadores de hepatite B. A autora ainda aponta que as 2 principais conseqüências da RI nos portadores de hepatite C são: maior rapidez de progressão de fibrose e redução da resposta medicamentosa.

Repetimos as mesmas análises contidas na Tabela 4 para população de pacientes cirróticos, de acordo com o escore de Child (Tabela 9). Entretanto, não foi possível observar diferença estatística entre nenhum parâmetro de avaliação de composição corporal, bem como dos marcadores inflamatórios e da RI. Houve diferença significativa apenas em relação ao perfil lipídico, com valores diminuídos entre os pacientes com Child B-C. Como discutido previamente, esse resultado era esperado já que nossa amostra apresentou poucos pacientes descompensados e apenas um paciente Child-C. Essas análises também foram feitas levando-se em consideração o escore de MELD (Tabela 11). As análises de correlação também não evidenciaram diferença estatística entre os parâmetros de composição corporal, marcadores inflamatórios e RI. Obtivemos correlação negativa apenas em relação aos valores de Colesterol Total e HDL-colesterol, ou seja, quanto maior o escore de MELD, menor os valores desses parâmetros bioquímicos.

Esses resultados nos chamam atenção para o fato de que o fígado desempenha papel fundamental no metabolismo de lipídeos, tanto da síntese quanto da manutenção do equilíbrio do colesterol no organismo. Acredita-se que, na doença hepática crônica, os níveis séricos de colesterol estejam reduzidos tanto pela diminuição da sua síntese, quanto pelo bloqueio de sua esterificação (Alaei e Negro, 2008). Esses autores mencionam ainda que o vírus da hepatite C pode comprometer o metabolismo dos lipídios por meio de 3 mecanismos: comprometimento da secreção de lipoproteínas; aumento da lipogênese; e comprometimento da degradação de ácidos graxos. Jiang e colaboradores (2010) mostraram, em pesquisa feita com 198 pacientes portadores de cirrose descompensada, que o aumento do MELD cursava com diminuição significativa dos níveis de colesterol sérico. Além disso, os autores pontuam que como cerca de

90% do HDL-colesterol é metabolizado pelo fígado, alterações séricas dos níveis dessa lipoproteína estariam intimamente ligadas à progressão da gravidade da doença hepática.

Existem outras teorias a respeito do papel do metabolismo de lipídeos nessa população e algumas, inclusive, relacionam o papel das lipoproteínas ao ciclo de vida viral. Apesar desses mecanismos não estarem muito esclarecidos, Negro (2010) levantou a hipótese de que a alteração de perfil lipídico, não só estaria relacionada a pacientes cirróticos, mas também em todos portadores de VHC. De acordo com seu estudo, as partículas do vírus da Hepatite C fariam uso de lipoproteínas para circular na corrente sanguínea, e, que em algumas situações grande acúmulo de triglicerídeos seria observado em pacientes com esteatose hepática. Outros estudos como o de Petit, Minello, Duvillard e colaboradores (2007) sugerem que vírus associados à lipoproteínas apresentam maior poder de infecção do que aqueles não associadas às lipoproteínas, em especial LDL-colesterol. Ramcharran, Wahed, Conjeevaram e colaboradores (2010) ainda trabalham com a idéia de que perfil lipídico antes do início do tratamento anti-viral poderia ser importante preditor de resposta ao tratamento, e que altos níveis séricos de LDL-colesterol pré-tratamento poderiam estar relacionados à maiores taxas de resposta virológica sustentada.

Um dos principais objetivos do nosso estudo foi avaliar se o Δ seria capaz de prever a gravidade da cirrose hepática, RI e progressão de fibrose. Os valores do Ângulo de Fase não foram preditores dos escores de Child (Tabela 10) e MELD (Tabela 12). Mais uma vez, creditamos os nossos resultados ao fato da amostra ser predominantemente composta por pacientes cirróticos compensados. Também não obtivemos resultado significativo para o Δ como preditor para HOMA-IR (Tabela 8).

Entretanto, ao utilizarmos o Ângulo de Fase como instrumento preditor de progressão de fibrose hepática (Tabela 7) obtivemos diferença estatística significativa mesmo quando foi feito o ajuste do modelo por gênero, idade, HOMA-IR, HDL-c e AST. Isso nos permite dizer que mesmo quando inseridas variáveis confundidoras, especialmente gênero e idade, não houve perda dessa diferença.

Há poucos estudos na literatura que trabalham com o Ângulo de Fase como preditor de fibrose hepática. Selberg e Selberg (2002) avaliaram 305 pacientes portadores de CH, de diversas etiologias, comprovada por biópsia hepática e observaram que aqueles que apresentaram valores de Ângulo de Fase inferiores a 5,4 tiveram menor sobrevida. Antaki, French, Moonka e colaboradores (2008) postularam a hipótese da utilização da Bioimpedância Elétrica para diferenciar fibrose menos e mais avançada de 20 pacientes portadores de hepatite C. Nesse estudo o uso do Ângulo de Fase não foi efetivo para diferenciar fibrose mais e menos avançada (7,0 e 7,1 respectivamente, $p > 0,05$). Kahraman, Wahed, Cojeevaram e colaboradores (2010) elaboram estudo para avaliar a composição corporal de 37 pacientes portadores de vírus C, antes e depois do tratamento antiviral. Os pesquisadores concluíram que não houve diferença estatística nos valores do Â pré e pós-tratamento entre os portadores de genótipo 1, mas que os valores do Â entre os portadores do genótipo 3 foram significativamente menores ($p < 0,001$).

Questiona-se nos dois últimos estudos mencionados acima o tamanho muito reduzido da amostra. No estudo de Antaki, French, Moonha e colaboradores (2008) não houve grupo controle, ao contrário do estudo de Kahraman, Wahed, Cojeevaram, et al (2010). Não obstante, ambas as pesquisas utilizaram como valores de referência, valores de Ângulo de Fase estipulados por Barbosa-Silva, Barros, Wang e colaboradores (2005) para população saudável. Por não entendermos pacientes portadores de hepatite C, sem estarem submetidos ao tratamento antiviral, como população sadia, fizemos uso das Curvas ROC na tentativa de estabelecer ponto de corte para fibrose avançada para essa população em especial.

Obtivemos resultados estatisticamente significantes para os 108 pacientes (Tabela 13, Figura 15), e quando a amostra foi estratificada por sexo feminino (Tabela 13, Figura 16) e masculino (Tabela 13, Figura 17). Para a nossa população, os valores de Ângulo de Fase que se apresentarem inferiores aos pontos de corte, significam maior chance de apresentar fibrose avançada.

Conclusões

De acordo com os resultados do nosso estudo, concluímos que:

- O Ângulo de Fase foi preditor de fibrose avançada;
- O Ângulo de Fase não foi capaz de prever a gravidade da cirrose hepática e do *HOMA-IR*.
- Observamos que nossa amostra é composta por pacientes que se encontram na faixa de sobrepeso, porém houve maior quantidade de massa magra no grupo com fibrose avançada;
- Houve correlação negativa entre Ângulo de Fase e CT, AST e GGT.

Referências

Alaei M, Negro F. Hepatitic C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes Metab.* 2008;34:692-700.

Antaki F, French MM, Moonka DK, et al. Bioelectrical impedance analysis for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1957-60.

Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marellin P, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut.* 2005;55:123-30.

Barbosa-Silva MC, 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; 8:311-317.

Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 49-52.

Bedossa P, Poynard T. An algorithm of the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996; 24(2): 289-93.

Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006.17(5):1481-7.

Bernsmeier C, Heim MH. Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relavance. *Swiss Med Wkly,* 2009;139(47-48):678-84.

Blackburn GL, Harvey KB. Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. *Postgrad Medicine.* 1982;71:46-63.

Boas PJFV, Ruiz T. Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(3): 372-8.

Brown Jr RS, Kumar SK, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Chil-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients. *Liver Transplant*. 2002; 3:278-84.

Cabre E, Gassul MA. Nutrition I liver cirrhosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8:545-51.

Campillo B, Richardet JP, Scherman E, et al. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: Results of a prospective study. *Nutrition*. 2003;19:515-21.

Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diab Metab*. 2008; 34:649-57.

Coppini LZ, Bottoni A, Teixeira Silva ML, et al. Aplicação da análise da impedância bioelétrica na avaliação nutricional. *Rev Bras Nutr Clin*. 1998; 132: 819-26.

Dai CY, Hwuang JF, Hsieh MY et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2009;50:712-8.

Del Campo JA, Romero-Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the vírus? *World J Gastroenterol*. 2009;15(40):5014-9.

Fink SA, Jacobson IM. Managing patients with hepatitis-B-related or hepatitis-C-related decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:285-95.

Fonseca JC. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. Relatório do grupo de estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Ged Gastroenterol Endosc Digest*.1999;18:53-8.

Fontana RJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum fibrosis markers are associated with liver disease progression in non-responder patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2010;59:1401-9.

Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to Meld? *Hepatology*. 2001;33:472-5.

Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: University of Michigan; 1990.

Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*.1981;34: 2540-5.

Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis c cronic infection: 2011 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2011;1433-44.

Ghany MG, Strader DB, Thomas D, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-73.

Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4300-8.

Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, et al. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol*.2011;17(18):2273-2282.

Grebely J, Matthews G, Dore GJ. Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:265-74.

Guida B, Laccetti R, Gerardi C, et al. Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(3):175-80.

Gunsar F, Raimondo ML, Jones N, et al. Nutritional status and prognosis in chirotoxic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:563-72.

Gupta D, Lammersfeld C, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1634-8.

Heyward VV, Stolarczyk LM. Métodos de dobras cutâneas. In: Heyward VV, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada: São Paulo:Manole; 2000. p. 23-45.

Hoffma D, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Composição corpórea. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu. 2001: 225-39.

Hui CK, Belaye T, Montegrande K et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol.* 2003;38:511-7.

Hung CH. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2265-71.

Iida VH, Silva TJA, Silva ASF, et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *J Brás Patol Med Lab.* 2005;41(1):29-36.

Jenkins M. Hepatite C: guia para o convívio diário com a doença. São Paulo: Madras; 2001.

Jiang M, Liu F, Xiong WJ, et al. Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(11):1397-401.

Kahraman A, Hilsenbeck J, Nyga M, et al. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. *Virol J*. 2010;7: 191-9.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.

Kawaguchi Y, Sata M. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Inter*. 2009;871-7.

Kershenobich D, Homie A, Razavi JFSA, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Inter*. 2011;31: 18-29.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis- part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23: 1226-43.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994; 21(1): 55-67.

Maio R, Dichi JB, Burini RC. Sensibilidade de indicadores de desnutrição protéico-energética em cirróticos com vários graus de disfunção hepatocelular. *Arq Gastroenterol*. 2004;2(41):93-9.

Melo ES, Alves VAF. Hepatite crônica pelo vírus C- Anatomia Patológica. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008.

Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes e terapêuticas para hepatite viral c e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011:1-104.

Morgan MY, Madden AM, Jennings G, et al. Two-component models are of limited value for assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84: 1151-62.

Negro F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut*. 2010; 59(9):1279-87.

Parise ER, Oliveira AC. Importância da resistência insulínica na hepatite C crônica. *Arq Gastroenterol*. 2017;44(2):178-84.

Peng S, Lindsay DP, McCall JL, et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1256-7.

Petit JM, Minello A, Duvillard L, et al. Cell surface of LDL receptor in chronic hepatitis C: correlation with viral load. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;93: 416-20.

Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive values of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*. 2002;36:973-7.

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60(8):646-649.

Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*. 2010; 53(3):854-63.

Ritter L, Gazzola J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicomportamental? *Arq Gastroenterol*. 2006;4(1):66-70.

Romero-Gómez M, Vilorio MDM, Andrade R, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol*. 2005;128:636-41.

Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, et al. Serum Leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1135-41.

Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in health human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86:509-516.

Shlomai A, Kariv R, Leshno M, et al. Large-scale population analysis reveals an extremely low threshold for “non-healthy” alanine aminotransferase that predicts diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1687-91.

Silva GF, Coelho KIR, Nishimura NF, et al. Progression of liver fibrosis in blood donors infected with hepatitis c virus. *Roman J Gastroenterol*. 2004;13(4):291-7.

Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre condutas nas hepatites virais b e c. 2005.

Sociedade Brasileira de Hepatologia. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil.[Internet]local: SBH;2002(20 ago 2009).disponível em www.sbhepatologia.org.br.

Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34: 69-82.

Teixeira AC, Souza FF, Mota GA, et al. Liver transplantation. Expectation with MELD score for liver allocation in Brazil. *Acta Cir Bras*. 2006;21(1):2006-13.

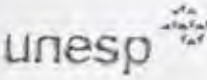
Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut*. 2011;60:837-45.

Tsiaousi IE, Hatzitolios AI, Trygonis SK et al. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendation and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 23:527-533.

World Health Organizatoin. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO;1998. Reports of WHO.

Anexos

Anexo 1



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: tsardeni@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997



Botucatu, 05 de abril de 2.010

OF. 129/2010-CEP

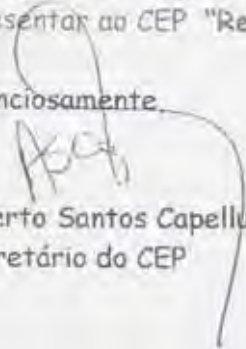
Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Giovanni Faria Silva
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu

Prezado Dr. Giovanni,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3501-2010) "Associação entre ângulo de fase, gravidade e cronicidade da doença hepática em pacientes portadores da hepatite C", a ser conduzido por Mariana de Souza Dorna, orientada por Vossa Senhoria, com a colaboração de Daniela Salate Biagioni Vulcano, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05 de abril de 2.010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Venho, por meio deste, convidá-lo a participar da pesquisa intitulada “Associação entre Ângulo de Fase, Gravidade e Cronicidade da Doença Hepática em Pacientes Portadores de Hepatite C”, realizada pela pesquisadora Mariana de Souza Dorna, nutricionista, sob a orientação do Prof. Dr. Giovanni Faria Silva, médico responsável pelo ambulatório de Hepatites Virais, com o objetivo de verificar a relação do Ângulo de Fase, Gravidade e Cronicidade da doença hepática.

Você será submetido a: 1) aplicação questionário com informações pessoais, obtidas pelo prontuário médico, com dados como idade, procedência e andamento da doença; 2) aplicação de Recordatório de 24 horas para obtenção de dados como hábitos alimentares (referentes à qualidade e a quantidade de alimentos); 3) realização de medidas corporais, com uso de fita métrica, para avaliação estado nutricional; 4) realização de avaliação de composição corporal por Bioimpedância Elétrica Unifrequencial (aparelho que mede a quantidade de gordura e água do organismo), exame este com duração de 2 a 3 minutos.

Este estudo não apresenta nenhum benefício direto ao paciente. Porém, em longo prazo, o estudo pode trazer avanços no tratamento desta doença.

Os resultados obtidos em análise serão arquivados e mantidos em sigilo conforme normas técnicas.

A pesquisadora está totalmente disponível para o esclarecimento de qualquer dúvida, responsabilizando-se pela retirada, a qualquer momento, dos dados do paciente, se assim ele desejar, sem nenhum dano ao seu tratamento.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

Eu, _____, tendo sido esclarecido pela nutricionista Mariana de Souza Dorna sobre a colaboração na pesquisa acima descrita, realizada sob a responsabilidade do Departamento de Clínica Médica, declaro que conheço os objetivos deste estudo e que estou ciente dos procedimentos a serem executados quanto a seus riscos e benefícios. Ciente, assino meu consentimento em participar da pesquisa.

Paciente

Pesquisadora responsável

Pesquisadora responsável: Mariana de Souza Dorna
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/Departamento de Clínica Médica
Tel.: (14) 8163.6890 ou (44)9102.8399

Anexo 3

Protocolo Coleta de Dados Hepatite C Data: ____/____/____

1) Dados Pessoais

Nome: _____ RG/HC: _____

DN: ____/____/____ Estado Civil: _____ Profissão: _____

Escolaridade: _____ Cidade: _____ Tel: () _____

Início do Tratamento: _____ Fibrose: _____ Genótipo Viral: _____

2) Diagnóstico Principal:

3) Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos e de Avaliação da Composição Corporal

Parâmetros	Pré- Tto	12 semana	24 semana	Observações
Child				
Meld				
Homa -IR				
Albumina Sérica (mg/dL)				
Peso (kg)				
Estatuta (m)				
IMC (Kg/m ²)				
Â (graus)				
Resistência (oms)				
Reactância (oms)				
CB (cm)				
CMB (cm)				
AMBc (cm ²)				
DC (mm)				