

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa**



**O ângulo de fase e o estado nutricional como fatores prognósticos do carcinoma
hepatocelular**

Rita Mendes Schäller Dias

**Professora Doutora Helena Cortez Pinto
Investigador e Assistente Convidado João Vasques**

**Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em
Nutrição Clínica**

Lisboa, 2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa**



**O ângulo de fase e o estado nutricional como fatores prognósticos do carcinoma
hepatocelular**

Rita Mendes Schäller Dias

**Professora Doutora Helena Cortez Pinto
Investigador e Assistente Convidado João Vasques**

**Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em
Nutrição Clínica**

Lisboa, 2022

Sumário

Objetivos: Avaliar a relação entre o estadio do CHC e o PhA, e a relação entre o estadio do CHC e o estado nutricional.

Métodos: Avaliação dos doentes com carcinoma hepatocelular monitorizados no Centro Hospitalar de Lisboa Norte, em regime de ambulatório. Realizaram-se 4 avaliações: 1 avaliação do PhA, e do estado nutricional através do PG-SGA. Nos 3 meses seguintes avaliou-se mensalmente o prognóstico: internamentos hospitalares e sobrevida, através de chamada telefónica.

Resultados: Foram avaliados 17 doentes, com idade média de 63,82 anos \pm 8,10, tendo 70,6% função hepática compensada (*Child-Pugh A*) e 88,2% cirrose hepática. Do total, 52,9% (n=9) estavam bem nutridos e 47,1% (n=8) moderadamente malnutridos e nenhum gravemente malnutrido. Nenhum doente teve internamentos hospitalares e todos sobreviveram durante o período do estudo. Observou-se tendência para estadios mais avançados do CHC (BCLC B e BCLC C) terem valores de PhA ligeiramente mais baixos; e tendência de doentes bem nutridos apresentarem valor de PhA mais elevado.

Conclusão: Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas do PhA entre doentes bem nutridos e moderadamente malnutridos, nem em relação ao estadiamento do CHC. Contudo, existe uma tendência para o valor de PhA ser mais elevado nos doentes bem nutridos, e estadios mais avançados do CHC (BCLC B e BCLC C) apresentarem valores de PhA ligeiramente mais baixos.

Palavras chave: Carcinoma hepatocelular; ângulo de fase; estado nutricional; PG-SGA. Hepatocellular carcinoma; phase angle; nutritional status; PG-SGA.

Abstract

Objective: Evaluate the relation between hepatocellular carcinoma (HCC) stages and PhA, and the relation between HCC stages and nutritional status.

Methods: Evaluation of HCC ambulatory patients monitored in the Hospital Center of North Lisbon. Four evaluations took place: one to evaluate PhA, and nutritional status with PG-SGA. In the next 3 months, prognosis according to hospital admissions and survival, was evaluated monthly by phone calls.

Results: 17 patients were evaluated, with an average age of 63,8 years old \pm 8,1. 70,6% had preserved liver function (*Child-Pugh A*) and 88,2% hepatic cirrhosis. 52,9% (n=9) were well-nourished, 47,1% (n=8) had moderate malnutrition and none was severely malnourished. Not a single patient had hospital admissions and all of them survived over the study. More advanced HCC stages (BCLC B and BCLC C) showed a tendency of slightly lower PhA value; and well-nourished showed a tendency to have higher PhA value.

Conclusions: No statistical differences were found in PhA, between well-nourished and moderately malnourished patients, neither relatively to HCC stages. However, a tendency of higher PhA values in well-nourished patients was observed, and slightly lower PhA values were found in more advanced HCC stages (BCLC B and BCLC C).

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC); phase angle; nutritional status; PG-SGA.

Agradecimentos

À Professora Doutora Helena Cortez Pinto e ao Investigador e Assistente Convidado João Vasques pelas opiniões e correções ao longo da investigação, e à professora Elisabete Carolino pelo auxílio na análise estatística de extrema importância para a presente investigação.

Índice

Sumário.....	4
Abstract.....	5
Agradecimentos.....	6
Índice.....	7
1. Introdução.....	8
1.1 Objetivos.....	14
2. Métodos e amostra.....	15
2.1 Protocolo.....	15
2.2 Antropometria.....	16
2.3 Impedância bioelétrica.....	16
2.4 Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA).....	16
2.5 Monitorização nutricional em consulta de dietética e nutrição.....	16
2.6 Prognóstico clínico.....	16
3. Análise estatística.....	17
4. Resultados.....	17
4.1 Composição corporal.....	19
4.2 Ângulo de fase.....	20
4.3 Avaliação do estado nutricional.....	20
4.4 Monitorização nutricional em consulta de dietética e nutrição.....	21
4.5 Internamentos hospitalares e sobrevida.....	21
5. Discussão.....	27
6. Conclusão.....	32
7. Referências bibliográficas.....	33

1. Introdução

O cancro hepático é o quinto cancro mais prevalente no mundo(1), mantendo-se um problema de saúde global, com a sua incidência a aumentar(2). A sua forma mais comum é o carcinoma hepatocelular (CHC) com aproximadamente 90% dos casos(3).

A patogénese molecular do CHC varia de acordo com diferentes lesões genotóxicas e etiologias(4).

Têm sido demonstrados mecanismos específicos do fígado, através dos quais a doença do fígado gordo não alcoólico (NAFLD) ou a esteatohepatite não alcoólica (NASH) promovem CHC. Mecanismos esses que envolvem *stress* metabólico e oxidativo, função imune alterada, respostas inflamatórias e patológicas, sinalização endócrina ou adipocinas alteradas(5,6), e também recentemente descrito, a microbiota intestinal e a barreira intestinal podem sofrer alterações por fatores alimentares, favorecendo a ocorrência de endotoxemia metabólica e inflamação de baixo grau(7,8).

Em muitos casos de CHC a etiologia é multifatorial, envolvendo infeções, comorbilidades e exposição ambiental(9).

Etiologia

Os principais fatores de risco para o CHC são as doenças hepáticas associadas ao consumo de álcool, a infeção pelo Vírus da Hepatite B (HBV) e C (HCV), a NAFLD e a exposição a aflatoxinas(10).

O elevado consumo de álcool é um dos fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de doença hepática alcoólica, cirrose hepática e CHC(11). Contudo, nos países industrializados a NAFLD está muito relacionada com fatores nutricionais e tem-se tornado cada vez mais prevalente, sendo já a principal etiologia de CHC em algumas regiões da Europa(12). Muito recentemente um grupo de especialistas reuniu-se propondo um consenso internacional para renomeação da NAFLD a MAFLD - *Metabolic associated fatty liver disease* - doença do fígado gordo associado a fatores metabólicos(13), nomenclatura ainda não adotada neste documento. Globalmente a NAFLD, também está a aumentar e em breve pode ultrapassar fatores virais como a maior causa de CHC, devido à prevalência de infeção por HBV e HCV dever diminuir nos próximos anos, não só pela vacinação HBV dos recém-nascido, como também pelos tratamentos mais eficazes aos portadores de HBV e HCV(14).

Segundo o grupo de trabalho da *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, a obesidade ou o excesso de adiposidade está bem estabelecida no aumento do risco de cancro hepático em adultos(15). Para além disso, a adiposidade abdominal em particular, confere um risco aumentado de desenvolver CHC, parecendo estar relacionado com as adipocinas produzidas pelo tecido adiposo(16). A acumulação de gordura visceral aumenta os níveis de adipocinas pro-inflamatórias (fator-alfa de necrose tumoral, interleucina-6 e *monocyte chemoattractant protein-1*, e diminui o nível de adipocinas anti-inflamatórias, (adiponectina)(17). Adicionalmente, o aumento de leptina e do seu recetor associam-se com angiogénese e progressão tumoral em doentes com CHC, podendo assim esta adipocina através da neovascularização desempenhar um papel promotor do desenvolvimento de CHC(18).

Em doentes com NAFLD, um estudo de coorte reportou que a incidência de CHC é significativamente mais elevada que em pessoas sem NAFLD(19). Outro estudo indicou que o risco de CHC foi 2,6 vezes mais elevado em doentes com NAFLD com diabetes, obesidade, dislipidemia e hipertensão, comparado com doentes com NAFLD sem nenhuma destas comorbilidades(20). Devido ao aumento da prevalência da obesidade, a NASH tornou-se a causa mais comum de cirrose na maioria das regiões do mundo. A proporção de CHC atribuída a NASH tem aumentado rapidamente desde 2010, representando 15 a 20% dos casos no ocidente, associando-se também com a síndrome metabólica ou com a diabetes mellitus(21). Segundo uma revisão sistemática e meta análise de 121 coortes em diversas populações, a diabetes está associada a um risco 2 a 3 vezes mais elevado para o CHC(22). A NASH associa-se também a um aumento do risco de CHC comparativamente com indivíduos com NAFLD(21).

É estimado que 20 a 30% dos doentes com NAFLD progride para NASH, e posteriormente 10 a 20% dos casos progride para cirrose(23,24). Na maioria dos casos, o CHC surge a partir da cirrose com uma incidência anual a variar de 2 a 5%(9). Outro fator de risco para o desenvolvimento do CHC é a contaminação de determinados alimentos por aflatoxinas, que são um grupo de micotoxinas produzidas pelos fungos *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*, por armazenamento impróprio(25). A aflatoxina B1 é carcinogénica sobretudo ao ocorrer em conjunto com a infeção por HBV e esta combinação tem um efeito sinérgico no risco(26).

O tabaco também está associado a um risco de CHC aumentado, quer em fumadores quer em ex-fumadores(27), e existe uma interação entre fumar, obesidade, diabetes e álcool que é relevante no aumento desse risco(28).

Como fatores de risco menos comuns no desenvolvimento do CHC e com distribuição entre os doentes altamente variável, dependente de região geográfica, raça e grupo étnico, são a hemocromatose hereditária, a deficiência da Alfa₁-Antitripsina, a hepatite autoimune, algumas porfirias e a doença de Wilson(29).

Destacar que o envelhecimento é um fator de risco, com a incidência de CHC a ter o seu maior pico em indivíduos acima dos 70 anos(30). Existe ainda uma predominância masculina de 2 a 3:1(1), sendo que a incidência de CHC, em Portugal no ano de 2018, foi de 8,1/100000 habitantes nos homens para 1,7/100000 habitantes nas mulheres(1).

Estadiamento, tratamento e prognóstico

O prognóstico do CHC é mau em todo o mundo(31) e como resultado, as taxas de incidência e de mortalidade são aproximadamente equivalentes(1) Em 2018, a estimativa da taxa de incidência global de cancro hepático foi de 9,3/100000, enquanto que a taxa de mortalidade correspondente foi de 8,5(1).

Alguns estudos reportam que o prognóstico dos doentes com CHC está muito relacionado com a dimensão do tumor, função hepática, estado imunitário do organismo(32,33) e o estado nutricional(34).

Para estabelecer o prognóstico e o tratamento é crucial a avaliação do estadiamento, que deve incluir estadio do tumor, severidade da doença hepática base e *performance status* do doente, seguindo o sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)(35), bem como incluir os benefícios esperados das intervenções(36–38). O sistema BCLC classifica os doentes em cinco estadios e categoriza-os em CHC precoce (estadio 0 e A), CHC intermédio (estadio B), CHC avançado (estadio C) e CHC estadio terminal (estadio D). Os doentes com CHC em fase precoce são os candidatos preferenciais para resseção, transplante e ablação local, enquanto os doentes em fases intermédias são candidatos primeiro para quimioembolização e os com doença avançada poderão receber terapias sistémicas, como *Atezolizumab+Bevacizumab*, *Lenvatinib* ou *Sorafenib*, como “primeira linha” e *Regorafenib* ou *Cabozantinib* ou *Ramucirumab*, como “segunda linha”. De notar que as possibilidades de utilização destas terapêuticas sistémicas, dependem da função hepática relativamente preservada (*Child-Pugh* A ou B até 7 pontos)(35).

A taxa de sobrevivência dos doentes em fase precoce pode ser superior a 50% aos 5 anos, enquanto nos doentes em fase intermédia a avançada podem ser de 20 a 50% aos 3 anos.

Por último, os que se encontram em fase terminal podem apresentar uma média de tempo de sobrevivência inferior a 6 meses(39).

A cirrose hepática, e particularmente a cirrose hepática descompensada (*Child-Pugh B e C*)(40), é o maior fator de risco para o desenvolvimento de CHC. A cirrose hepática tem várias etiologias, e sabe-se que está presente no momento do diagnóstico em 85 a 95% dos doentes com CHC(41). Desta forma fica perceptível que o prognóstico do CHC não é apenas influenciado por fatores relacionados com o tumor, mas também com fatores relacionados à cirrose(42).

Uma meta análise e revisão sistemática em doentes com cancro, incluindo com CHC, demonstrou que alterações na composição corporal destes doentes também estão associadas a mau prognóstico(43).

Avaliação nutricional

A avaliação nutricional é de grande importância em doentes com cirrose e CHC, sendo o seu objetivo estabelecer uma avaliação inicial da composição corporal e avaliações subsequentes frequentes de modo a monitorizar a resposta à terapêutica nutricional. A avaliação nutricional torna-se complexa nos doentes com doença hepática prévia, por estes terem muitas complicações a considerar na escolha da ferramenta mais fiável.

Especificamente na cirrose, a fisiopatologia é determinada por diversos fatores importantes como *stress* oxidativo, inflamação sistémica e disfunção orgânica(44).

Consequentemente, proteínas como a albumina não são parâmetros fiáveis pela diminuição da síntese hepática. O peso corporal, o índice de massa corporal e a impedância bioelétrica para avaliação da massa gorda, massa livre de gordura e massa muscular esquelética, por serem diretamente influenciados pelo excesso de líquidos, decorrentes de complicações como a ascite/edema não são igualmente parâmetros fiáveis. Outro fator a considerar na avaliação é a presença de encefalopatia hepática que dificulta a utilização do teste de força de prensão palmar, teste de caminhada de 6 minutos e a avaliação da fragilidade(45).

Pelo contrário, têm sido largamente utilizados e validados métodos antropométricos tais como a circunferência muscular braquial, área muscular braquial e medição da prega cutânea tricípital, que refletem o conteúdo muscular e adiposo(46). Na ausência de encefalopatia hepática podem ser utilizados testes funcionais, como a força de prensão palmar, para medir a força muscular(47). Igualmente o índice de fragilidade hepática, tem sido validado em doentes com cirrose e inclui os testes: força de prensão palmar,

tempo despendido a levantar-se cinco vezes de uma cadeira e execução de três posições de equilíbrio(48). Já a tomografia computadorizada (CT) é o método mais fiável, considerado como o *gold standard* para a avaliação da composição corporal(49). Através do índice muscular esquelético, obtido por CT, é quantificada a área muscular total ao nível da terceira vértebra lombar e detetada a presença de ascite e de mioesteatose. Apesar deste método ser difícil de incluir na prática clínica diária, doentes com CHC necessitam de vários estudos imagiológicos para o diagnóstico e monitorização da resposta ao tratamento. Pode assim recorrer-se a CT ou a ressonância magnética realizadas anteriormente com o intuito de avaliar e monitorizar a composição corporal destes doentes(49).

Independentemente do método escolhido para a avaliação nutricional dos doentes com CHC, a massa muscular esquelética diminuída é associada com um pior prognóstico, incluindo pior resposta ao tratamento e menor sobrevida(50).

Ângulo de fase

Mais recentemente, tem sido proposto como um marcador do estado nutricional o ângulo de fase (PhA), que é obtido através de impedância bioelétrica (BIA)(51,52).

O PhA é um indicador global da composição corporal e tem a vantagem do equipamento que o mede ser portátil, a medição ser rápida e não envolver radiação ionizante como a técnica de imagem CT(53–55). As leituras de resistência e reactância podem ser utilizadas para calcular o PhA ou massa celular corporal como uma medição da massa e função celular(56), refletindo a integridade das membranas celulares, homeostase tecidual e integridade muscular(52,53). Nesse seguimento, o PhA pode ser considerado como um indicador do estado nutricional, uma vez que a malnutrição é caracterizada por alterações no equilíbrio hídrico e alterações na integridade da membrana celular(57), sendo que um valor de PhA reduzido parece ser consistente com reactância reduzida, morte celular ou com rutura na permeabilidade seletiva da membrana celular(58).

O valor do PhA prevê complicações e mortalidade em idosos(59) e em doentes com cirrose(52,56,60), assim como se associa nestes doentes a risco mais elevado de encefalopatia hepática(61). Ainda em doentes com cirrose em ambulatório é um marcador preditivo para hospitalizações, quedas e mortalidade(62).

Em diferentes tipos de cancro, um valor de PhA reduzido foi associado significativamente com menor sobrevida(63,64), bem como nos doentes com CHC, tem sido proposto ser utilizado para prever o tempo de sobrevida(65).

Malnutrição

Outro fator independente de mau prognóstico que tem sido identificado nos doentes com CHC é a malnutrição(65).

A prevalência de malnutrição em doentes oncológicos pode variar de 20% a mais de 70%(66). No CHC existem poucos estudos, sendo que os que existem utilizam os mais diversos métodos de avaliação de malnutrição. Dados de 2019, demonstram que quando a malnutrição foi avaliada com recurso ao PG-SGA, metade dos doentes se apresentavam malnutridos(67).

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda seguir a sugestão recente do *Global Leadership Initiative in Malnutrition* (GLIM), segundo a qual a malnutrição é definida através da presença de 3 critérios: risco de malnutrição, um critério fenotípico relacionado com perda ou diminuição de massa corporal/muscular e um critério etiológico relacionado com disponibilidade alimentar reduzida e/ou catabolismo aumentado(68).

Os doentes com CHC estão em risco elevado de malnutrição, por a progressão do tumor poder afetar diretamente a função hepática, que tem um papel central no metabolismo dos nutrientes(69). Por outro lado, a cirrose subjacente que ocorre na maioria dos casos de CHC(41) pode levar a uma deterioração do estado nutricional, o que é uma complicação comum(70).

Também muito associada com o estado nutricional, a resposta inflamatória sistémica afeta o prognóstico e o *stress* oxidativo aumentado pode promover a anorexia e caquexia relacionadas com o cancro(71).

A caquexia é uma condição que pode estar presente em aproximadamente metade dos doentes com cancro avançado(72). Esta condição é complexa e inclui componentes “objetivos” como ingestão alimentar inadequada, perda ponderal, inatividade, perda de massa muscular e alterações metabólicas, que induzem a catabolismo(73,74), e componentes “subjetivos” como anorexia, saciedade precoce, alterações no paladar, náusea crónica, cansaço e perda de concentração(72). A ESMO define a caquexia como um subtipo de malnutrição relacionada com a doença, baseada na definição do GLIM

que compreende a presença de risco de malnutrição, um critério fenotípico e inflamação sistêmica como critério etiológico(72).

Da totalidade dos doentes oncológicos, mais de 10% morre em caquexia ou devido à mesma(75).

Vários estudos têm demonstrado a importância da malnutrição no prognóstico do cancro, estando associada com um aumento da incidência de comorbilidades, hospitalizações mais longas e conseqüente custo hospitalar mais elevado, redução do tempo de sobrevivência e da qualidade de vida e aumento da mortalidade(76–79). Para além disso, a malnutrição tem sido mencionada na literatura científica pelo seu impacto negativo na eficácia da terapia oncológica, resultando em resposta e tolerância reduzidas e elevada toxicidade(78,80).

A monitorização contínua do tempo de sobrevivência ao cancro, deve ser uma fonte importante de informação para os profissionais de saúde e um estímulo para melhorar o sistema político e de cuidados de saúde(81).

Nesse seguimento e apesar da sua importância na evolução clínica, não existe atualmente, um método de avaliação da malnutrição considerado como *gold standard*(65).

Com este trabalho pretende-se confirmar o ângulo de fase como um indicador do estado nutricional, com o objetivo de avaliar e referenciar precocemente os doentes malnutridos ou em risco de malnutrição e monitorizá-los durante o decurso da sua doença. Como método de avaliação do estado nutricional sem necessidade de participação ativa do doente, sem riscos para a saúde e de utilização rápida, torna-se fácil incluir em contexto de consulta externa ou de internamento, permitindo aos nutricionistas a realização de intervenções nutricionais dirigidas e adaptadas às necessidades específicas de cada doente, atempadamente, evitando a progressão da deterioração do seu estado nutricional e conseqüente agravamento do seu prognóstico.

1.1 Objetivos

- Avaliar a relação entre o estadió do carcinoma hepatocelular e o ângulo de fase.
- Avaliar a relação entre o estadió do carcinoma hepatocelular e o estado nutricional.
- Avaliar a prevalência de malnutrição nos doentes com carcinoma hepatocelular.
- Caracterizar a relação entre o ângulo de fase e o estado nutricional.

- Avaliar as diferenças no valor de ângulo de fase entre adultos e idosos de acordo com o estado nutricional e de acordo com a classificação BCLC (0, A, B, C e D).
- Avaliar a prevalência de monitorização nutricional em consulta de dietética e nutrição dirigida a doentes com carcinoma hepatocelular.

2. Métodos e amostra

Estudo longitudinal prospetivo, de coorte, com duração de 4 meses.

Foram selecionados trinta e nove doentes provenientes da consulta de gastroenterologia em regime de ambulatório, de março a junho de 2022, a partir da reunião médica multidisciplinar semanal realizada pelo Centro Hospitalar de Lisboa Norte. A seleção da amostra foi realizada de acordo com os critérios de inclusão: diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) confirmado, idade compreendida entre os 18 e os 90 anos, capacidade de assumir a posição supina e ortostática e assinar o consentimento informado. Estipularam-se como critérios de exclusão: possuírem dois membros amputados de lados opostos, apresentarem dispositivos médicos metálicos e/ou *pacemaker* cardíaco.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa a 8 de Fevereiro de 2022, estando de acordo com as Declarações de Helsínquia e de Tóquio.

2.1 Protocolo

Foram recolhidos dados provenientes dos registos médicos eletrónicos dos doentes, tais como idade, sexo, condições clínicas presentes, presença de cirrose e de complicações associadas à patologia hepática como encefalopatia hepática e ascite, tipo de tratamento, classificação segundo *Child-Pugh* (A, B ou C) ou realizado cálculo através de exames sanguíneos (concentração de albumina e de bilirrubina, tempo de protrombina) e da presença de ascite e/ou encefalopatia hepática, realizados num período inferior a um mês da primeira avaliação presencial. A classificação BCLC (0,A,B,C ou D), definida através do estadio do tumor, severidade da doença hepática base avaliada através do *Child-Pugh* e *performarnce status* clínico do doente, foi também avaliada.

Foram realizadas 4 avaliações. A primeira avaliação, a única presencial, foi realizada de manhã ou ao início de tarde, no Centro de Investigação Clínica (CIC) no Hospital de

Santa Maria ou num gabinete da Faculdade de Medicina de Lisboa no edifício Reynaldo dos Santos. As restantes 3 avaliações foram realizadas através de chamada telefónica.

2.2 Antropometria

Foi pedido aos doentes para que no momento da avaliação vestissem roupas leves e estivessem descalços. A avaliação foi realizada por uma nutricionista, que avaliou os parâmetros antropométricos: altura com estadiómetro *Seca 213* e peso corporal através de pesagem numa balança *TANITA BC-545N*, ambos em posição ortostática.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado e classificado segundo os *cut-off* da Organização Mundial de Saúde (OMS)(82).

2.3 Impedância bioelétrica

Além dos cuidados mencionados anteriormente, foi pedido aos doentes para que no dia anterior não praticassem exercício físico, nem ingerissem bebidas alcoólicas e que no momento da avaliação estivessem com a bexiga vazia e não tivessem adereços metálicos. A análise por BIA multifrequência foi medida com o equipamento *Bodystat QuadScan 4000*. Para isso foi pedido ao doente que assumisse a posição supina com pernas afastadas e braços sem tocar o torso, com os 4 elétrodos (tetrapolar) colocados no lado direito do corpo.

2.4 Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

O PG-SGA, desenvolvido por Ottery(83,84)(84) a partir do questionário certificado *Subjective Global Assessment* (SGA) de Detsky, foi igualmente aplicado por uma nutricionista. Foi utilizada a versão traduzida e validada para a língua portuguesa(85).

2.5 Monitorização nutricional em consulta de dietética e nutrição

Por último questionou-se o doente sobre se estava a ser monitorizado por um profissional da área da nutrição em contexto de consulta dirigida ao CHC. Caso negativo, questionou-se se era monitorizado em consulta de dietética e nutrição dirigida a outra condição clínica.

2.6 Prognóstico clínico

O grupo de doentes incluído foi acompanhado e avaliado ao longo dos 3 meses (ou 90 dias) seguintes à avaliação presencial, com três avaliações por chamada telefónica, uma em cada mês, para avaliação do prognóstico clínico. Para isso foram contabilizados o

número de internamentos no 1º, 2º e 3º mês e o total (excetuando internamentos para tratamento ao CHC), e o tempo de sobrevivência geral, no período decorrente entre a primeira avaliação (presencial) e a última chamada telefónica.

3. Análise estatística

Os dados foram analisados no *software* estatístico SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 26.0 para Windows.

Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5%.

Para a caracterização da amostra utilizou-se a análise de frequências (n,%) para os dados qualitativos e para os dados quantitativos, utilizou-se o mínimo, máximo, média e desvio padrão.

Para a comparação de dois grupos, foi utilizado o Teste *Mann-Whitney*, tendo em consideração a dimensão reduzida dos grupos e em simultâneo o coeficiente da associação η^2 , para avaliar a influência da variável independente na variável dependente.

Para comparação entre $k > 2$ grupos independentes, recorreu-se unicamente às medidas descritivas adequadas, tendo em consideração a dimensão muito reduzida dos grupos.

Para estudar a associação entre variáveis qualitativas, recorreu-se unicamente a tabelas de frequência de dupla entrada, tendo em consideração a dimensão muito reduzida dos grupos.

4. Resultados

Dos 39 doentes contactados, 17 doentes foram incluídos no estudo. Do total desta amostra de pequena dimensão, 14 (82,4%) doentes eram do sexo masculino e 3 (17,6%) do sexo feminino. A média de idades foi de 63,8 anos \pm 8,10 (intervalo de 51 a 76 anos), com um total de 10 (58,8 %) adultos.

Algumas condições clínicas podiam coexistir no mesmo doente além do CHC. A mais prevalente foi a hipertensão arterial (HTA) que estava presente na maioria da amostra (58,8%; n=10). A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) também se apresentava em 47,1%, próximo de metade da amostra (n=8). Tanto a doença cardiovascular (DCV) como a

doença respiratória (DRespiratória) estavam presentes em 35,3% dos doentes (n=6). A Dislipidemia apresentava-se em 17,6% da amostra.

A grande maioria dos doentes, 88,2 % (n=15) apresentava cirrose hepática, mas nenhum apresentava complicações associadas à doença hepática como ascite ou encefalopatia hepática. Em relação às situações hepáticas prévias, verificou-se que 3 doentes (17,6% da amostra) tinham infecção por VHC curada, em 11,8% (n=2) havia evidência VHC presente, e um doente (5,9%) Hemocromatose (HH).

De acordo com a gravidade da doença hepática, 70,6% (n=12) dos doentes foram classificados com *Child-Pugh* A ou com função compensada e 23,5% (n=4) como *Child-Pugh* B. Nenhum foi classificado como *Child-Pugh* C. Um dos doentes da amostra não tinha informação clínica suficiente e atualizada no seu processo clínico, necessária para a sua classificação (5,9%), considerando-se como “valor omissio”.

Parâmetros	n(%)	Média ± Desvio padrão	Parâmetros	n(%)
Amostra	17		Child Pugh	
Sexo			A	12(70,6)
Homens	14(82,4)		B	4(23,5)
Mulheres	3(17,6)		C	0
			Valor omissio	1(5,9)
Idade (anos)		63,82± 8,10	BCLC	
Mínima	51		0	3(17,6)
Máxima	76		A	6(35,3)
≤65 anos	10(58,8)		B	4(23,5)
>65 anos	7(41,1)		C	4(23,5)
			D	0
Condições clínicas presentes			Tipo de tratamento	
DM2	8(47,1)		Hepatectomia	2(11,8)
HTA	10(58,8)		Pré-transplante	3(17,6)
DCV	6(35,3)		Ablação local	
Dislipidemia	3(17,6)		(por micro-ondas)	2(11,8)
VHC	2(11,8)		TACE	5(29,4)
“Tratado”	3(17,6)		Sistémico	3(17,6)
DRespiratória	6(35,3)		Sem decisão terapêutica	2(11,8)
HH	1(5,9)			
Presença de complicações hepáticas				
Cirrose	15(88,2)			
Encefalopatia hepática	0			
Ascite	0			

Tabela 1- Caraterísticas base da coorte de n=17.

Em relação à classificação do estadiamento do CHC segundo BCLC, o estadio mais prevalente da amostra foi um dos estadios mais precoces, o A com 35,3% (n=6). Os estadios B e C, correspondentes a doença avançada, apresentaram-se ambos em 23,5% (n=4) dos doentes e o estadio 0, o mais precoce de todos, foi o com menor frequência (17,6%; n=3). Nenhum doente foi classificado como BCLC D (gráfico 1 e tabela 1).

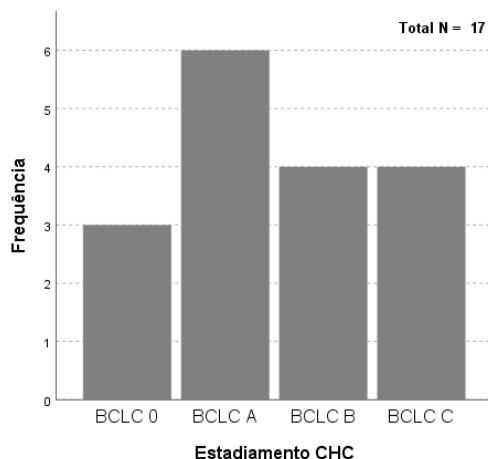


Gráfico 1 - Número de doentes por estadiamento do CHC.

Do total de doentes, 11,8% (n=2) não estavam a receber qualquer tratamento por ainda não terem uma decisão terapêutica à data. Da restante parte da amostra (88,2%; n=15), o tratamento mais frequente foi a quimioembolização (TACE) com 29,4% (n=5). Por ordem decrescente, 17,6% (n=3) dos doentes recebeu tratamento sistémico e número idêntico estava na lista de espera para transplante hepático. Os tratamentos a que menos doentes foram submetidos, e também em igual frequência, foram a hepatectomia com 11,8% da amostra (n=2) e a ablação local (por micro-ondas).

Os dados referentes às características de base da coorte estão expostos na tabela 1.

4.1 Composição corporal

O valor médio de IMC do total da amostra foi de $28,94\text{Kg/m}^2 \pm 5,60$ (intervalo de 18,2 a $36,7\text{Kg/m}^2$), coincidente com categoria de excesso de peso. A categoria com maior prevalência nesta amostra, 47,1% (n=8) foi a da obesidade. Já o excesso de peso estava presente em 29,4% (n=5) dos doentes. As categorias a que pertenciam menos doentes foram a da eutrofia com 17,6% (n=3) da amostra e por último a de baixo peso corporal com um único doente (5,9%).

Já na amostra dividida por grupos etários, a média do IMC dos adultos não idosos foi de $26,98\text{ Kg/m}^2 \pm 1,85$ (categoria do excesso de peso) e nos idosos foi de $31,75\text{Kg/m}^2 \pm 1,53$ (categoria da obesidade).

Os resultados da avaliação da composição corporal da amostra encontram-se na tabela 2.

Parâmetros	n(%)	Média ± Desvio padrão	Parâmetros	n(%)
IMC (Kg/m²)		28,94±5,60	PG-SGA	
Mínimo	18,2		A Bem nutrido	9(52,9)
Máximo	36,7		B Moderadamente malnutrido	8(47,1)
<65 anos		26,98±1,85	C Gravemente malnutrido	0
≥65 anos		31,75±1,53		
Categorias			Pontuação numérica PG-SGA	
Baixo Peso	1(5,9)		0 a 1 pontos	0
Eutrofia	3(17,6)		2 a 3 pontos	4(23,5)
Excesso de peso	5(29,4)		4 a 8 pontos	9(52,9)
Obesidade	8(47,1)		≥9 pontos	4(23,5)
Ângulo de fase (graus)		5,46±0,78		
Mínimo	4,3			
Máximo	7,0			

Tabela 2 - Avaliação da composição corporal, ângulo de fase e do estado nutricional.

4.2 Ângulo de fase

O valor de PhA médio do total dos doentes foi de 5,46° ±0,78 (intervalo de 4,3° a 7,0°).

Os dados referentes ao valor do ângulo de fase estão expostos na tabela 2 e gráfico 2.

4.3 Avaliação do estado nutricional

A maioria dos doentes desta amostra foi avaliada como estando bem nutrido, ou seja, PG-SGA A (52,9%; n=9). Os restantes foram classificados como estando moderadamente malnutridos, PG-SGA B (47,1%; n=8). Não existiram doentes avaliados como estando gravemente malnutridos com PG-SGA C (tabela 2 e gráfico 3).

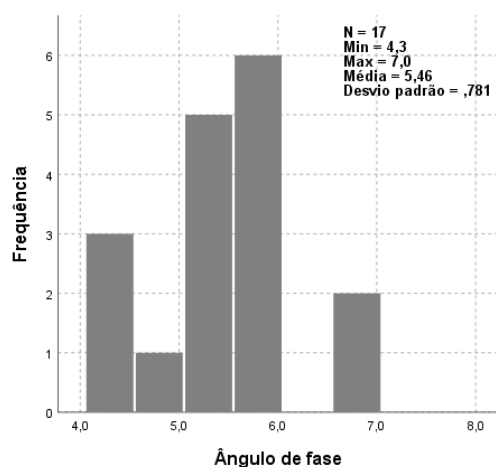


Gráfico 2 - Valor do PhA da amostra.

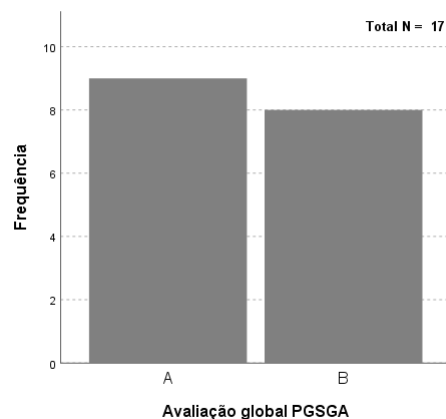


Gráfico 3 - Estado nutricional da amostra.

Em relação à pontuação numérica do PG-SGA que define recomendações de triagem, todos os doentes totalizaram >2 pontos, ou seja, necessitavam de uma intervenção específica por parte de um profissional de saúde. Especificamente, mais de metade (52,9%; n=9) foi categorizada entre 4 a 8 pontos: “Requer intervenção nutricional por nutricionista em conjunto com o enfermeiro ou médico conforme indicado”. Dos restantes doentes, próximo de $\frac{1}{4}$ (23,5%; n=4) foram categorizados com 2 a 3 pontos: “Aconselhamento ao doente e família por um nutricionista, enfermeiro ou outros clínicos, com intervenção farmacológica”, e por último próximo de $\frac{1}{4}$ (23,5%; n=4) foram categorizados ≥ 9 pontos: “(...) necessidade crítica para um melhor controlo dos sintomas e/ou intervenção nutricional” (tabela 2).

Parâmetros	n(%)
Monitorização nutricional	
Em consulta dirigida ao CHC	0
Em consulta dirigida a outra patologia	3(17,6)
Não monitorizados nutricionalmente	14(82,4)

Tabela 3 - Monitorização nutricional dos doentes.

4.4 Monitorização nutricional em consulta de dietética e nutrição

Nenhum dos doentes da amostra (0%; n=17) afirmou estar a ser monitorizados por um profissional da área de nutrição em contexto de consulta dirigida ao CHC e a grande maioria 82,4% (n=14) reportou não ser acompanhada em consulta de nutrição para qualquer outra patologia ou condição clínica que apresentasse. Pelo contrário, 17,6% (n=3) dos doentes informou estar a ser monitorizado por um profissional desta área em consultas dirigidas a DM2. Os resultados estão expostos na tabela 3.

4.5 Internamentos hospitalares e sobrevida

Por impossibilidade de tempo de estudo necessário para completar todas as avaliações na totalidade da amostra, neste documento serão apresentados os resultados parciais possíveis à data da análise estatística. Assim, a maioria da amostra foi avaliada em relação ao seu prognóstico na totalidade do tempo, durante 3 meses (9 doentes) e a restante foi avaliada durante 2 meses (5 doentes) ou 1 mês (3 doentes).

Durante o período de avaliação deste estudo, nenhum doente teve internamentos hospitalares. Perdeu-se o contato com um doente quando se ia realizar a segunda avaliação, um mês após a avaliação presencial.

O total dos doentes avaliados durante os 3 meses teve sobrevida geral máxima de 90 dias, o total dos 3 meses. Os doentes avaliados durante 2 meses e 1 mês também apresentaram sobrevida máxima de 60 dias (2 meses) e de 30 dias (1 mês), respetivamente. Tal como nos internamentos, também não foi possível avaliar o mesmo doente quanto à sobrevida. Os resultados estão expostos na tabela 4.

Parâmetros	n(%)	Parâmetros	n(%)
Internamentos hospitalares		Sobrevida	
Nos 3 meses (9 doentes)	0	Nos 3 meses (9 doentes)	90
Nos 2 meses (5 doentes)	0	Nos 2 meses (5 doentes)	60
Num mês (2 doentes)	0	Num mês (2 doentes)	30
Valor omissio (1 doente)	-	Valor omissio (1 doente)	-

Tabela 4 - Número de internamentos hospitalares e dias de sobrevida.

Não foi possível avaliar o valor prognóstico de PhA e do estado nutricional, por nenhum doente da amostra até à data da análise estatística ter tido internamentos hospitalares ou falecido.

Segundo o teste U de *Mann-Whitney*, nesta amostra não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas do PhA entre as categorias de avaliação global do PG-SGA (U=25.000, p=0,288), isto é, entre os doentes bem nutridos (PG-SGA A) e moderadamente malnutridos (PG-SGA B). Contudo, existe uma tendência de o valor de PhA ser mais elevado nos doentes bem nutridos (PG-SGA A) (gráfico 4).

Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas do PhA entre as categorias de avaliação global do PG-SGA (U=25.000, p=0,288), revelando a avaliação global do PG-SGA uma influência fraca para o PhA (Eta=0,291).

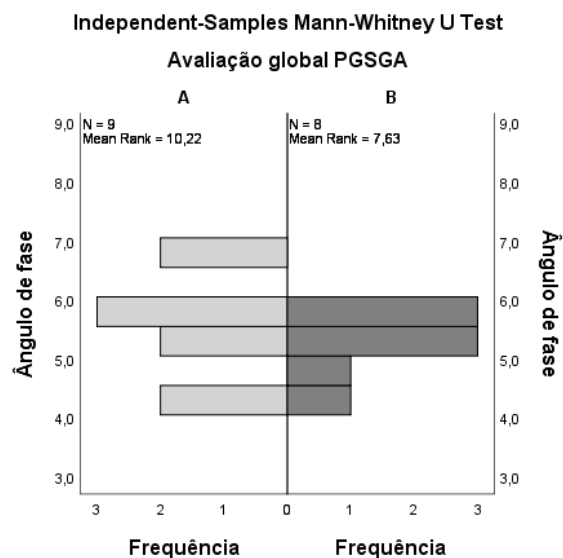


Gráfico 4 – Análise de variância dos valores do PhA de acordo com o estado nutricional.

Não foi estudada a relação entre o PhA e o *Child-Pugh* pelo reduzido tamanho da amostra, bem como por existir um valor omissos nesta variável.

Os doentes classificados em estadios precoces do CHC, especificamente no estadio BCLC 0 tiveram como valor médio de PhA $5,7^\circ \pm 1,4$ (intervalo de 4,3 a 7,0°). Este foi o estadio com valor médio mais elevado e com o intervalo de maior amplitude. No estadio BCLC A os doentes apresentaram um valor de PhA ligeiramente mais baixo, $5,6^\circ \pm 0,8$ (intervalo de 4,5 a 6,9°). Em estadios mais avançados do CHC, como dos doentes no estadio BCLC B, o valor médio de PhA foi de $5,3^\circ \pm 0,5$ (intervalo de 4,6 a 5,8°), assim como nos doentes BCLC C ($5,3^\circ \pm 0,6$; intervalo de 4,4 a 5,9°) (tabela 5 e gráfico 5).

Estadio do CHC			Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
BCLC 0	PhA		4,3	7,0	5,7	1,4
BCLC A	PhA		4,5	6,9	5,6	0,8
BCLC B	PhA		4,6	5,8	5,3	0,5
BCLC C	PhA		4,4	5,9	5,3	0,6
BCLC D	PhA		-	-	-	-

Tabela 5 – Valores do PhA da amostra por estadio BCLC.

Segundo o Teste de *Kruskal-Wallis* não foram encontradas diferenças significativas no valor do PhA em relação ao estadiamento do CHC. Contudo nesta amostra existe uma tendência para estadios mais avançados do CHC (BCLC B e BCLC C) terem valores de PhA ligeiramente mais baixos (gráfico 5).

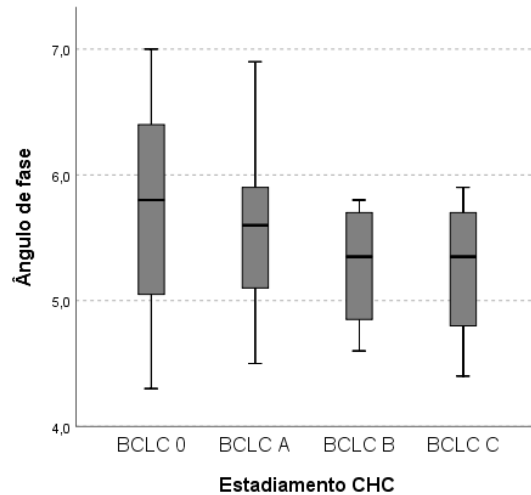


Gráfico 5 - Intervalo de valores de PhA por estadio BCLC (Kruskall-Wallis).

Verificou-se que 2/3 (66,7%) dos doentes classificados em estadios precoces BCLC 0 e em A estavam bem nutridos. Em comparação, os doentes em estadios mais avançados, respetivamente ¾ (75%) dos classificados em BCLC B e metade (50%) dos doentes em estadio C estavam moderadamente malnutridos (tabela 6).

		Avaliação global PG-SGA			
		A	B	Total	
Estadio do CHC	BCLC 0	Frequência	2	1	3
		% neste estadio	66,7%	33,3%	100%
	BCLC A	Frequência	4	2	6
		% neste estadio	66,7%	33,3%	100%
	BCLC B	Frequência	1	3	4
		% neste estadio	25,0%	75,0%	100%
	BCLC C	Frequência	2	2	4
		% neste estadio	50,0%	50,0%	100%
Total		Frequência	9	8	17
		% neste estadio	52,9%	47,1%	100%

Tabela 6 - Relação entre o estadio do CHC e estado nutricional.

Avaliou-se igualmente a amostra dividida por grupos etários, com idade maior ou menor que 65 anos. A distribuição por estadio do CHC foi muito idêntica entre grupos etários. Podemos apenas diferenciar dentro desta homogeneidade mencionada, que do total dos 10 doentes com idade inferior a 65 anos 40% (n=4) estavam classificados no estadio BCLC A, em contraste com a restante parte dos doentes neste grupo etário que estavam distribuídos igualmente pelos outros estadios (20% em cada; n=2). Nos 7 doentes com idade igual ou superior a 65 anos foi ainda mais difícil diferenciar,

podendo indicar apenas um doente (14,3%) no estadiio mais precoce de todos e os restantes distribuídos equitativamente pelos restantes estadios (28,6% em cada) (tabela 7).

		Estadiamento do CHC					
		BCLC 0	BCLC A	BCLC B	BCLC C	Total	
Idade	<65 anos	Frequência	2	4	2	2	10
		% neste grupo etário	20,0%	40,0%	20,0%	20,0%	100%
	≥65 anos	Frequência	1	2	2	2	7
		% neste grupo etário	14,3%	28,6%	28,6%	28,6%	100%
Total		Frequência	3	6	4	4	17
		% neste grupo etário	17,6%	35,3%	23,5%	23,5%	100%

Tabela 7 - Estadiamento do CHC por grupo etário.

Em relação a diferenças entre grupos etários no PhA, observou-se uma tendência dos doentes com idade inferior a 65 anos, apresentarem valores de PhA mais elevados em comparação com os doentes com idade igual ou acima dos 65 anos de idade (gráfico 6 e tabela 8).

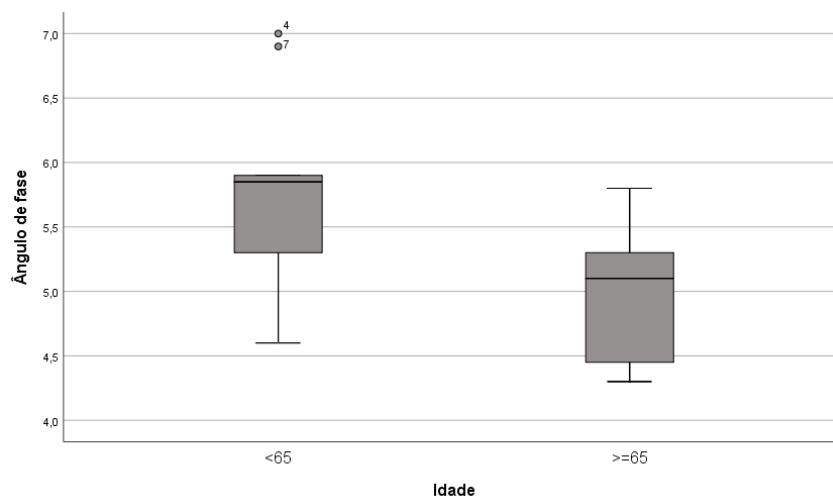


Gráfico 6 - Valores de PhA por grupo etário.

Os doentes adultos apresentaram valor médio de PhA de $5,81^\circ \pm 0,23$ (intervalo de 4,6 a $7,0^\circ$), superior ao apresentado pelos idosos de $4,95^\circ \pm 0,22$ (intervalo de 4,3 a $5,8^\circ$) (tabela 8).

		Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Idade	<65 anos	4,6	7,0	5,81	0,23
	≥65 anos	4,3	5,8	4,95	0,22

Tabela 8 - Valores de PhA por grupo etário.

Por último, o estado nutricional dos 10 doentes adultos com idade inferior a 65 anos, foi homogéneo, com 50% bem nutridos e 50% moderadamente malnutridos, acontecendo o mesmo nos idosos, onde a distribuição foi muito homogénea. Dos 7 doentes idosos mais de metade (57,1%; n=4) estavam bem nutridos e os restantes doentes estavam moderadamente malnutridos (42,9%; n=3) (tabela 7).

		Avaliação global PG-SGA			
			A	B	Total
Idade	<65 anos	Frequência	5	5	10
		% neste grupo etário	50,0%	50,0%	100%
	≥65 anos	Frequência	4	3	7
		% neste grupo etário	57,1%	42,9%	100%
Total		Frequência	9	8	17
		% neste grupo etário	52,9%	47,1%	100%

Tabela 9 - Estado nutricional por grupo etário.

5. Discussão

Este estudo foi realizado numa amostra de doentes com CHC em regime de ambulatorio, na sua grande maioria (88,2%) com presença de cirrose hepática, bem como com função hepática compensada (*Child- Pugh A*).

Existe evidência que a presença de malnutrição nos doentes com cirrose hepática, acarreta um pior prognóstico. Adicionalmente, a inacessibilidade de métodos que não sejam afetados pela presença de edema/ascite pode mascarar o diagnóstico de malnutrição nestes doentes(86).

Os doentes com CHC, que na sua grande maioria têm cirrose hepática(41), também vão ter um pior prognóstico associado à malnutrição(65).

Investigadores como Fernandes *et al* afirmaram que o PhA é um método apropriado para avaliar o estado nutricional dos doentes com cirrose(87). E anteriormente outros investigadores tiveram opinião igual ao dizer que a BIA, através da determinação do PhA ou da massa celular corporal, era um método fiável superior à antropometria, mesmo na presença de ascite(88).

O PhA ao refletir a relação entre as componentes resistência e reatância, em que a primeira é a oposição tecidular à passagem da corrente elétrica e a segunda o efeito da resistência produzido pela interface dos tecidos e membranas celulares(89), pode ser utilizado em condições instáveis de hidratação dos tecidos como edema/ascite(86).

Vários estudos têm utilizado diferentes *cut-offs* de PhA que não devem ser generalizados para todas as populações. Ainda se considera difícil prever como o PhA pode ser alterado pela doença, mesmo quando ajustado para fatores de confusão como o sexo, idade, peso e estado nutricional. Apesar de tudo, qualquer que seja o *cut-off* ou limite definido para o PhA, a diminuição dos seus valores medidos pode indicar sobrevida reduzida(90). O PhA parece ser também um fator prognóstico de sobrevida importante em doentes com cancro(91). De facto, o PhA e o PG-SGA foram considerados como fatores de prognóstico em doentes com cancro colorectal(92). No entanto existe uma grande variabilidade nos valores definidos de *cut-off* do PhA, tanto em doentes com cirrose como com CHC, com valores variando entre 4,4°(86), 4,6°(62), 4,77°(65), 4,88°(65), 4,9°(52,93), 5,1°(94), 5,18°(60) e 5,44°(70), dependendo da condição hepática da amostra estudada.

Neste estudo não foi possível definir um valor de PhA com valor prognóstico, devido ao curto prazo de seguimento e ao número reduzido da amostra.

Pôde-se avaliar que o total desta amostra de doentes com CHC teve um valor médio de PhA ($5,46^\circ \pm 0,78$) inferior aos valores de referência identificados por Barbosa *et al* numa população saudável, ($6,93^\circ \pm 1,15$)(95), como já era esperado de acordo com os estudos de Schütte *et al*(65) e Peres *et al*(60). O valor de PhA mais elevado da nossa amostra em relação a estes últimos, pode dever-se aos doentes terem na sua grande maioria função hepática compensada.

Com a amostra dividida por grupos etários, observaram-se valores mais elevados de PhA em doentes não idosos ($5,81^\circ \pm 0,23$), em comparação com os doentes idosos ($4,95^\circ \pm 0,22$). Esta relação inversa do PhA com a idade também já tinha sido estudada e descrita em estudos realizados tanto em população saudável(96) como em população idêntica à deste estudo(60).

O facto de não se terem encontrado diferenças significativas no valor de PhA em relação ao estadiamento do CHC, também era esperado pela reduzida dimensão desta amostra, contudo foi possível verificar que os doentes em estádios mais avançados do CHC (BCLC B e BCLC C) apresentaram valores de PhA ligeiramente mais baixos.

Peres *et al* obteve valores de PhA significativamente mais baixos em estádios mais avançados do CHC(60), tal como Schütte *et al*(65) e Pagano *et al*(94). Este último investigador explicou estes resultados pelas diferenças entre doentes com CHC e NAFLD. Mais em detalhe, Peres *et al*(60) refere que estádios mais avançados de CHC contribuem para a malnutrição, que pode ser agravada pela progressão da doença hepática.

No presente estudo, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas do valor de PhA entre doentes bem nutridos e moderadamente malnutridos avaliados através do PG-SGA, muito possivelmente devido ao número reduzido da amostra. Observou-se contudo, uma tendência de doentes bem nutridos apresentarem valor de PhA mais elevado. Peres *et al*(60) já tinha obtido valores com significância estatística a corroborar esta tendência, mas com avaliação do estado nutricional realizado através do SGA.

O PG-SGA, é o questionário mais utilizado globalmente para avaliar o estado nutricional de doentes oncológicos(97–100), por mostrar melhor sensibilidade, especificidade e valores com maior capacidade preditiva comparativamente com outras ferramentas(101). Foi por estas razões que recaiu a escolha da sua utilização neste

estudo, bem como por ser de simples aplicação com 10 a 15 minutos de preenchimento, como referido por Silva *et al*(67).

Este questionário, além da classificação global de bem nutrido (PG-SGA A), moderadamente malnutrido (PG-SGA B) ou gravemente malnutrido (PG-SGA C), totaliza uma pontuação numérica. Esta, por sua vez, resulta de sete domínios separados, nomeadamente perda de peso corporal, ingestão alimentar, sintomas, atividades e capacidade funcional, patologias e a sua relação com as necessidades nutricionais, necessidades metabólicas e o resultado do exame físico. O resultado desta última pontuação é organizado em 4 categorias, que têm definidas recomendações de triagem para pontuação acima de 2 pontos (<http://pt-global.org/>).

Mais em detalhe, segundo os resultados deste questionário todos os doentes deste estudo foram categorizados acima de 2 pontos, ou seja, como necessitando de um aconselhamento por um nutricionista, enfermeiro ou outros clínicos. Esta recomendação pode não ser sinónimo perentório de que o aconselhamento devia acontecer em contexto de consulta realizada por um profissional da área de nutrição. Porém pensa-se não haver dúvida que mais de metade do total de doentes, classificados nas duas últimas categorias, deviam ser submetidos a uma intervenção nutricional, preferencialmente em contexto de consulta de dietética e nutrição.

Infelizmente a realidade é contrastante com os resultados à questão realizada no nosso estudo. Nenhum doente (0%; n=0) era monitorizado em consulta de dietética e nutrição dirigida ao CHC/doença oncológica, facto que devia ser de grande preocupação, uma vez que a partir deste estudo se teve conhecimento que 47,1% destes doentes se encontram moderadamente malnutridos.

Ressalvo que os utentes não estarem a ter acompanhamento nutricional em contexto de consulta de dietética e nutrição ou de aconselhamento alimentar dirigida ao CHC, não é sinónimo de nunca terem sido avaliados por um profissional da área de nutrição. Isso não foi objeto de estudo nesta investigação. Pode até afirmar-se que alguns doentes comentaram terem tido aconselhamento alimentar ou de suplementos nutricionais orais durante um internamento hospitalar e/ou em ações personalizadas de educação alimentar na preparação para ambulatório, no âmbito desta patologia.

O que se pretendeu foi avaliar se durante a evolução da sua doença, esta população tinha acesso a uma monitorização nutricional frequente, quer para avaliação da composição corporal e do estado nutricional como também para aconselhamento e monitorização da dietoterapia adequada, como é habitual numa consulta de dietética e nutrição.

Ainda em relação ao estado nutricional, outros estudos identificaram diferentes valores de prevalência de malnutrição, contudo há que acautelar que os métodos utilizados também foram distintos em alguns deles. O estudo que utilizou o mesmo método que o utilizado no presente estudo teve prevalência superior (51,1%), somando os doentes moderadamente e gravemente malnutridos(67). Possivelmente resultante da função hepática estar menos compensada.

Neste estudo, onde a grande maioria apresentava função hepática compensada, mais de metade dos doentes encontravam-se bem nutridos (52,9%).

Alguns investigadores escolheram o IMC como um dos métodos de avaliação do estado nutricional. Tal não aconteceu neste presente estudo, onde o IMC por não refletir a composição corporal e não se considerar fiável com método único, foi apenas utilizado para caracterizar/categorizar a relação do peso com altura dos indivíduos.

A amostra deste estudo apresentou obesidade (47,1%) como categoria com maior prevalência. Categoria coincidente com patologia já considerada pela literatura científica como fator de risco para o desenvolvimento de CHC. Há-que salientar que esta amostra não apresentava ascite, que poder-se-ia considerar responsável pela maior prevalência de “obesidade” neste estudo, por maior peso corporal, comparando com os outros estudos já aqui mencionados, em que a ascite estava presente.

A média dos valores de IMC dos idosos ($31,75\text{Kg/m}^2 \pm 1,53$) da amostra deste estudo foi superior à dos não idosos ($26,98\text{ Kg/m}^2 \pm 1,85$). No seguimento desta diferença entre valores de IMC de população adulta e adulta idosa, na população geral, investigadores como Lipschitz, bem como da ESPEN(68) são da opinião que acima dos 65 anos de idade sejam necessários valores mais elevados de peso, por razões de saúde(68,102). Apesar disto, não foi escolhido para a avaliação do IMC categorizar os idosos da nossa amostra segundo estes investigadores, por se considerar confuso não se ter categoria de obesidade nos adultos idosos e estarmos a fazer comparações com os adultos desta amostra. É de notar que Lipschitz categoriza eutrofia entre 22 a $26,9\text{Kg/m}^2$ e apresenta o excesso de peso como categoria máxima(102). Similarmente a ESPEN recomenda o *cut-off* de eutrofia $>22\text{Kg/m}^2$ em idades acima dos 70 anos(68).

Limitações do estudo

Período de avaliação reduzido que só permitiu seleccionar um número reduzido de doentes. São necessários mais estudos com um período mais longo, para possibilitar

avaliar uma amostra de maior dimensão e poder acompanhar a evolução da doença e o desfecho clínico/prognóstico destes doentes.

O facto da avaliação por BIA não ter sido realizada em todos os doentes à mesma hora e em iguais condições de jejum, pode ter influenciado em certa medida a homogeneidade das condições entre doentes. Apesar disso, de modo a uniformizar as condições foi pedido aos doentes que não ingerissem alimentos e líquidos em grande volume antes da avaliação presencial, e para estarem de bexiga vazia.

A não atualização ou indisponibilidade de alguns registos médicos eletrónicos sobre a severidade da função hepática, não permitiu obter a classificação *Child-Pugh* da totalidade dos doentes. Em consequência não se pôde estudar a sua relação com o ângulo de fase e com o estado nutricional como outros estudos o fizeram.

Por último, não podemos extrapolar a nossa amostra para a totalidade da população com CHC, uma vez que a maioria dos doentes neste estudo se apresentava clinicamente compensada da doença hepática (função hepática preservada). Por outro lado, a grande maioria dos doentes que declinaram participar, informaram ter maior dificuldade funcional, debilidade física, sintomatologia e/ou idade avançada, tendo por isso mais dificuldade ou cansaço associado à deslocação para o local da avaliação presencial. Pode-se colocar a hipótese destes não participantes coincidirem com os doentes com a doença mais avançada e possivelmente com doença hepática mais descompensada. Havia todo o interesse de estes doentes terem sido incluídos neste estudo, por existir grande probabilidade de o seu estado clínico ter um agravamento com posteriores internamentos hospitalares e pior prognóstico.

São necessários mais estudos com maior tempo de monitorização da amostra e sugere-se a hipótese de uma colaboração com os profissionais médicos da consulta de gastroenterologia e de imagiologia. Ambas são consultas necessárias e frequentes para diagnóstico e monitorização da resposta ao tratamento, possibilitando mais facilmente abranger doentes de todos os estadios da doença, com ou sem função hepática compensada, e assim obter uma amostra mais representativa da totalidade desta população.

6. Conclusão

Em relação ao objetivo principal, não foi possível detetar diferenças significativas do ângulo de fase, nem em função da gravidade do CHC, ou do grau de malnutrição. Verificou-se, no entanto, uma tendência para um valor de PhA mais elevado nos doentes bem nutridos e com estadios menos avançados do CHC. Isto pode dever-se apenas à amostra reduzida, alertando para a necessidade de mais estudos em amostras de maior dimensão para se poder generalizar a utilização do ângulo de fase como um indicador principal nesta população de doentes.

7. Referências bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
3. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1;3(12):1683. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.3055>
4. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 Oct 30;15(10):599–616. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0073-4>
5. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jul 26;16(7):411–28. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41575-019-0145-7>
6. Sutti S, Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Feb 11;17(2):81–92. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41575-019-0210-2>
7. Longo M, Meroni M, Paolini E, Macchi C, Dongiovanni P. Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy-tale ending? *Metabolism* [Internet]. 2021 Apr;117:154708. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049521000081>
8. Longo M, Paolini E, Meroni M, Dongiovanni P. Remodeling of Mitochondrial Plasticity: The Key Switch from NAFLD/NASH to HCC. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 17;22(8):4173. Available from:

- <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4173>
9. Golabi P, Rhea L, Henry L, Younossi ZM. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* [Internet]. 2019 Nov 7;13(6):688–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-019-09995-8>
 10. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jun;56(6):1384–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827812001146>
 11. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcoholic Cirrhosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Jun 19;156(12):841. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004>
 12. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Jan;60(1):110–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813006053>
 13. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520301712>
 14. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2021 Jan 24;73(S1):4–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31288>
 15. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 25;375(8):794–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr1606602>
 16. ANDRIGHETTO LV, POZIOMYCK AK. SERUM LEPTIN LEVELS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA: REVIEW ARTICLE. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)* [Internet]. 2016 Dec;29(4):276–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000400276&lng=en&tlng=en
 17. Arano T, Nakagawa H, Tateishi R, Ikeda H, Uchino K, Enooku K, et al. Serum

- level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 1;129(9):2226–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25861>
18. Ribatti D, Belloni AS, Nico B, Di Comite M, Crivellato E, Vacca A. Leptin–leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides* [Internet]. 2008 Sep;29(9):1596–602. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196978108002258>
 19. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Dec;155(6):1828-1837.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518348893>
 20. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* [Internet]. 2020 Mar 26;71(3):808–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31014>
 21. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan;67(1):123–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29466>
 22. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia* [Internet]. 2018 Oct 20;61(10):2140–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4664-5>
 23. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Nov;13(12):2062–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235651500988X>
 24. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Aug;34(3):274–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
 25. Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin*

- Liver Dis [Internet]. 2013 Sep;22(3):305–10. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078988>
26. Liu Y, Chang C-CH, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Sep;48(14):2125–36. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804912001463>
 27. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General’s Report: Commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and Updating the Evidence on the Health Consequences of Cigarette Smoking. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014 Feb 15;179(4):403–12. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwt335>
 28. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* [Internet]. 2002 Nov;36(5):1206–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.36780>
 29. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Jun;132(7):2557–76. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508507007998>
 30. Rich NE, Yopp AC, Singal AG, Murphy CC. Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan;18(1):242-248.e5. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356519304331>
 31. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar;96(9):e5904. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248853>
 32. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* [Internet]. 2005 Apr;41(4):707–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795889>
 33. Gomaa AI, Hashim MS, Waked I. Comparing staging systems for predicting

- prognosis and survival in patients with hepatocellular carcinoma in Egypt. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(3):e90929. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603710>
34. Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2018;72(9):1255–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185853>
 35. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* [Internet]. 2022 Mar;76(3):681–93. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821022236>
 36. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jul;69(1):182–236. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302150>
 37. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology* [Internet]. 2021 Jan 9;73(S1):158–91. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31327>
 38. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis* [Internet]. 1999 Mar 17;19(03):329–38. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1007122>
 39. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 49(43):7–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941987>
 40. Jepsen P, Kraglund F, West J, Villadsen GE, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk of hepatocellular carcinoma in Danish outpatients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Nov;73(5):1030–6. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827820303639>
 41. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018;391(10127):1301–14. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29307467>
 42. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the

- European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 Jul;39(4):412–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703>
43. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Apr;57:58–67. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882087>
 44. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Aug;61(2):396–407. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827814002657>
 45. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montañó-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* [Internet]. 2018;24(1):122–39. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29024353>
 46. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* [Internet]. 2001 Jun;17(6):445–50. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11399401>
 47. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2000 Nov 15;70(9):1347–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11087151>
 48. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2017 Aug;66(2):564–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29219>
 49. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Feb;10(2):166-173.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511009165>
 50. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y-I, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2013 Sep 4;100(11):1523–30.

- Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/100/11/1523-1530/6138463>
51. Espirito Santo Silva D do, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, Oliveira LPM de, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019;32:56–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31221291>
 52. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2015 Apr;47(4):309–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618555>
 53. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, et al. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;19(9):1941-1949.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32890753>
 54. Ontanilla-Clavijo G, Ampuero J, Borreguero S, Rosell J, Romero-Gómez M. Usefulness of bioelectrical impedance analysis for monitoring patients with refractory ascites. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2018;111. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=730794158346-587160821259>
 55. Molfino A, Johnson S, Medici V. The Challenges of Nutritional Assessment in Cirrhosis. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2017 Sep 18;6(3):274–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13668-017-0216-8>
 56. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D’Albuquerque LAC, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*. 2017;9(7):401–8.
 57. HAUSSINGER D. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet* [Internet]. 1993 May;341(8856):1330–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0140673693908285>
 58. Ellis KJ, Bell SJ, Chertow GM, Chumlea WC, Knox TA, Kotler DP, et al. Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH technology assessment conference. *Nutrition* [Internet]. 1999 Nov;15(11–12):874–80. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900799001471>
59. Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber CC, Bauer JM. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 51(3):290–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044156>
 60. Peres WAF, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* [Internet]. 27(6):2072–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588459>
 61. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ampuero J, Cubero FJ, Chi-Cervera L, Ríos-Torres SL, et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec 7;22(45):10064–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28018114>
 62. Román E, Poca M, Amorós-Figueras G, Rosell-Ferrer J, Gely C, Nieto JC, et al. Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 14;11(1):20415. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-99199-8>
 63. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Sep;92(3):612–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631202>
 64. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2015 Dec 29;69(12):1290–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejcn2015126>
 65. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, Röhl F-WW, Feneberg A, Seidensticker R, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr* [Internet]. 2015 Dec;34(6):1122–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434576>
 66. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(5):1187–96. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>
67. Miranda da Silva D, Henz ACC, Fernandes SA, Marroni CA, Silva DM da, Henz ACC, et al. Nutritional diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma: what is the best method? *Nutr Hosp* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 22];36(4):884–9. Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02542/show>
 68. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 Feb;38(1):1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141831344X>
 69. Hsu W-C, Tsai AC, Chan S-C, Wang P-M, Chung N-N. Mini-Nutritional Assessment Predicts Functional Status and Quality of Life of Patients With Hepatocellular Carcinoma in Taiwan. *Nutr Cancer* [Internet]. 2012 May;64(4):543–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2012.675620>
 70. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos MED, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2012 Mar;49(1):19–27. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032012000100005&lng=en&tlng=en
 71. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015 May;19(2):223–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921660>
 72. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *ESMO Open* [Internet]. 2021 Jun;6(3):100092. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702921000491>
 73. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 4;10(2):90–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2012.209>
 74. Schcolnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, Dueñas-González A. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-

- associated cachexia. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2017;7(5):1107–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560061>
75. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Aug;25(8):1492–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419348033>
 76. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Mar 16;102(6):966–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160725>
 77. Aktas A, Walsh D, Galang M, O’Donoghue N, Rybicki L, Hullihen B, et al. Underrecognition of Malnutrition in Advanced Cancer: The Role of the Dietitian and Clinical Practice Variations. *Am J Hosp Palliat Care* [Internet]. 2017 Jul;34(6):547–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069100>
 78. French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP). Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary of recommendations for adults undergoing non-surgical anticancer treatment. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014 Aug;46(8):667–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794790>
 79. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016 Jan;24(1):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099900>
 80. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. [Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2006 May;21 Suppl 3:10–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16768026>
 81. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries

- (CONCORD-2). *Lancet* [Internet]. 2015 Mar;385(9972):977–1010. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614620389>
82. World Health Organization (WHO). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Tech Rep Ser. 2000;894(i–xii):1–253.
 83. OTTERY F. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* [Internet]. 1996 Jan;12:S15–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0899900796900118>
 84. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002 Aug;56(8):779–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>
 85. Gonzalez MC, Borges LR, Halpern Silveira D, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clínica*. 2010;25(2):102–8.
 86. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2002 Apr;86(6):509–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00421-001-0570-4>
 87. Fernandes SA, de Mattos AA, Tovo CV, Marroni CA. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol* [Internet]. 2016;8(29):1205. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v8/i29/1205.htm>
 88. PIRLICH M, SCHUTZ T, SPACHOS T, ERTL S, WEIS M, LOCHS H, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* [Internet]. 2000 Dec;32(6):1208–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270913900604494>
 89. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1988 Jul 1;48(1):16–23. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/48/1/16/4694857>
 90. Rinaldi S, Gilliland J, O'Connor C, Chesworth B, Madill J. Is phase angle an appropriate indicator of malnutrition in different disease states? A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2019 Feb;29:1–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457718303838>

91. Arab A, Karimi E, Vingrys K, Shirani F. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients' survival? A systematic review and meta-analysis of available literature. *Clin Nutr* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Aug 30];40(5):3182–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561421000510>
92. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association Between Nutrition Status and Survival in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2017 Oct 23;32(5):658–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533617706894>
93. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LAC, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* [Internet]. 2017;9(7):401. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v9/i7/401.htm>
94. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, et al. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition*. 2020 Feb 1;70:110607.
95. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 Jul 1;82(1):49–52. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/82/1/49/4649140>
96. Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr* [Internet]. 2012 Dec;31(6):875–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141200074X>
97. Maurício SF, Xiao J, Prado CM, Gonzalez MC, Correia MITD. Different nutritional assessment tools as predictors of postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer resection. *Clin Nutr* [Internet]. 2018;37(5):1505–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918167>
98. Nitichai N, Angkatavanich J, Somlaw N, Voravud N, Lertbutsayanukul C. Validation of the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in Thai Setting and Association with Nutritional Parameters in Cancer

- Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2019 Apr 29;20(4):1249–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31030501>
99. Wiegert EVM, Padilha P de C, Peres WAF. Performance of Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in Patients With Advanced Cancer in Palliative Care. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2017 Oct;32(5):675–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28850795>
100. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Oct 1;28(28):4376–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805456>
101. Mendes NP, Barros TA de, Rosa C de OB, Franceschini S do CC. Nutritional Screening Tools Used and Validated for Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutr Cancer* [Internet]. 2019;71(6):898–907. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31033348>
102. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* [Internet]. 1994 Mar;21(1):55–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8197257>