

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

BRUNA CHERUBINI ALVES

**EQUAÇÃO DE PREDIÇÃO DE PESO SECO E MORTALIDADE EM
PACIENTES COM CIRROSE E ASCITE REFRACTÁRIA SUBMETIDOS A
PARACENTESE DE GRANDE VOLUME: ASSOCIAÇÃO COM INGESTÃO
DE SÓDIO E DESNUTRIÇÃO**

Porto Alegre

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO:
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

**EQUAÇÃO DE PREDIÇÃO DE PESO SECO E MORTALIDADE EM
PACIENTES COM CIRROSE E ASCITE REFRACTÁRIA SUBMETIDOS A
PARACENTESE DE GRANDE VOLUME: ASSOCIAÇÃO COM INGESTÃO
DE SÓDIO E DESNUTRIÇÃO**

Bruna Cherubini Alves

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientadora: Profa. Valesca Dall'Alba

Co-orientador: Prof. Antonio de Barros Lopes

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Cherubini Alves, Bruna
Equação de predição de peso seco e mortalidade em
pacientes com cirrose e ascite refratária submetidos a
paracentese de grande volume: associação com ingestão
de sódio e desnutrição / Bruna Cherubini Alves. --
2022.

43 f.

Orientadora: Valesca Dall'Alba.

Coorientador: Antonio de Barros Lopes.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. cirrose hepática. 2. ascite. 3. peso corporal.
4. cloreto de sódio. 5. desnutrição. I. Dall'Alba,
Valesca, orient. II. de Barros Lopes, Antonio,
coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a cada paciente que se disponibilizou a participar dessa pesquisa. A profa. Valesca Dall'Alba, que, com competente orientação, me acompanha em mais esta jornada acadêmica! Agradeço a confiança e a motivação, tão necessária nestes últimos anos! A Moiséli Luchi da Cruz, sempre dedicada e comprometida, obrigada pela parceria na coleta de dados! Ao estimado Prof. Antonio de Barros Lopes, também agradeço por ter nos acompanhado e por todas as contribuições do início ao fim deste trabalho. A todos os colegas do nosso Grupo de Estudos em Nutrição e Gastro-Hepatologia (GENGH), pelo apoio e amizade. À UFRGS, ao PGG Gastro/Hepato, a CAPES, ao FIPE-HCPA e em especial ao GPPG-HCPA, por propiciarem consultorias estatísticas remotas com tamanha eficiência. Da mesma forma, agradeço o estatístico Rogerio Boff de Borges sempre bem disposto a me auxiliar nas análises estatísticas, e prof. Vivian Luft pelas sugestões de análises.

Também agradeço àqueles são a minha base: minha família! Principalmente a minha mãe exemplar Beatriz, meu amado esposo Arthur, meus queridos irmãos André e Rubens, agradeço muito o apoio e incentivo!

Por fim, agradeço a banca examinadora, professoras Rosângela Passos de Jesus, Gabriela Corrêa Souza e Dvora Joveleviths pela disponibilidade em ler com atenção este trabalho.

Esta Tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada na forma de revisão de literatura, seguido dos dois manuscritos confeccionados sobre o tema da tese, constituindo-se dos seguintes elementos textuais:

1. Revisão da literatura
2. Justificativa
3. Questões de pesquisa e Hipóteses
4. Objetivos
5. Artigos:

Artigo 1: Predicting dry weight in patients with cirrhotic ascites undergoing large-volume paracentesis.

Artigo 2: Nutritional and dietary sodium assessment, ascites formation, and mortality in patients with decompensated cirrhosis submitted to large-volume paracentesis.

6. Conclusões
8. Perspectivas Futuras
9. Outras Produções
10. Referências Bibliográficas

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1 Cirrose.....	10
2.2 Ascite na Cirrose.....	13
2.3 Restrição de Sódio na Ascite.....	15
2.4 Desnutrição na Cirrose.....	16
2.5 Triagem e Avaliação Nutricional na Cirrose.....	18
3. JUSTIFICATIVA.....	23
4. QUESTÕES DE PESQUISA E HIPÓTESES.....	24
5. OBJETIVOS.....	25
5.1 Objetivo Geral.....	25
5.2 Objetivos Específicos.....	25
6. CONCLUSÕES.....	26
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	27
8. OUTRAS PRODUÇÕES.....	28
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
10. ANEXOS.....	40

RESUMO

A ascite, definida como o acúmulo patológico de líquido livre na cavidade peritoneal, indica o desenvolvimento de descompensação hepática na cirrose, e está associada à desnutrição e mortalidade. Sua presença prejudica o correto diagnóstico e conduta nutricional, pois comumente o peso, medida necessária para avaliação nutricional e cálculo das necessidades nutricionais, está superestimado. A restrição de sódio dietético é indicada no manejo da ascite, no entanto, ela pode levar a redução da ingestão alimentar e piora do estado nutricional do paciente. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo desenvolver uma equação preditiva para estimar com mais confiabilidade e menos subjetividade o peso seco, definido como o peso corporal do paciente na ausência de ascite, e também avaliar o sódio dietético e sua relação com formação de ascite, desnutrição e mortalidade em pacientes com cirrose descompensada e ascite refratária.

Este estudo incluiu pacientes com cirrose descompensada submetidos à paracentese de grande volume. Os pacientes passaram por avaliação clínica e laboratorial, triagem de risco nutricional pela *Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)*, e avaliação nutricional, que incluiu a *Royal Free Hospital–Global Assessment (RFH-GA)*, avaliação nutricional subjetiva global (ASG), ângulo de fase (PhA) pela impedância bioelétrica, e medidas antropométricas. Foram aferidos peso corporal, circunferência abdominal (antes e após a paracentese), altura, circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricípital para cálculo da circunferência muscular do braço (CMB).

Equações preditivas para peso seco foram desenvolvidas a partir de modelos de regressão linear, cujas variáveis preditoras foram altura, peso pré-paracentese,

circunferência abdominal ou circunferência do braço, e a variável resposta o peso pós-paracentese. A confiabilidade das equações preditivas foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e pelo erro quadrático médio (EQM) que foram comparados com os ajustes de peso atualmente utilizados, com os quais se reduz de 2,2 a 14 kg ou 5 a 15% do peso pré-paracentese de acordo com o grau de ascite.

A ingestão alimentar e a de sódio foram avaliados por registro alimentar de 3 dias e questionário de frequência alimentar de sódio (QFA-Só). Durante 6 meses os pacientes foram acompanhados por prontuário eletrônico, e o número de paracentese, volumes de ascite drenados e ocorrência de óbito foram verificados.

As equações preditivas desenvolvidas neste estudo demonstraram maior confiabilidade que os ajustes de peso atualmente utilizados, e poderão ser melhores opções para estimativa de peso seco em pacientes com cirrose e ascite refratária. Sódio dietético maior que 2,5 g/d foi associado à formação de ascite, mas não à desnutrição e nem à mortalidade. Além disso, a maioria dos pacientes apresentou um consumo elevado de sódio, bem como de sal. Sendo assim, orientar escolhas alimentares mais saudáveis e uma dieta livre de alimentos processados que contém alto teor de sódio, substituindo-os por alimentos *in natura* ou minimamente processados parece ser melhor que as dietas muito restritivas em sódio e livres de sal.

Palavras-chave: cirrose hepática; ascite; peso corporal; cloreto de sódio na dieta; avaliação nutricional, desnutrição.

ABSTRACT

Ascites, defined as the pathological accumulation of fluid within the peritoneal cavity, indicates the development of liver decompensation in cirrhosis and is associated with malnutrition and mortality. Its presence impairs the correct diagnosis and nutritional management, as the body weight, an important measure for nutritional assessment and calculation of nutritional needs, is overestimated. Dietary sodium restriction is indicated in the management of ascites, however, it can lead to reduced food intake and worsening nutritional status. Therefore, this study aimed to develop a predictive equation to estimate with more reliability and less subjectivity the dry weight, defined as the patient's body weight in the absence of ascites, and to evaluate dietary sodium and its relationship with ascites formation, malnutrition, and mortality in patients with decompensated cirrhosis and refractory ascites.

This study included patients with decompensated cirrhosis undergoing large-volume paracentesis. Patients underwent nutritional risk screening by the Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool, and nutritional assessment, which included the Royal Free Hospital-Global Assessment (RFH-GA), subjective global nutritional assessment (ASG), phase angle (PhA) by bioelectrical impedance, and anthropometric measurements, which included height, body weight, waist circumference (both measured before and after paracentesis), mid-upper arm circumference (MUAC) and triceps skinfold thickness to calculate mid-arm muscle circumference (MAMC).

Predictive equations for dry weight were developed by linear regression models, whose predictor variables were height, pre-paracentesis weight, abdominal circumference, or arm circumference, and the response variable was post-

paracentesis weight. The reliability of the predictive equations was evaluated by the intraclass correlation coefficient (CCI) and by the mean square error (MSE) that were compared with the weight adjustments currently used when the weight is reduced from 2.2 to 14 kg or 5 to 15% of pre-paracentesis weight according to the degree of ascites.

Food and sodium intake was evaluated by a 3-day food record and a sodium food frequency questionnaire (FFQ-Na). During 6 months, patients were followed up using electronic medical records, and the number of paracentesis, volumes of ascites drained, and the occurrence of death was verified.

The predictive equations developed in this study demonstrated greater reliability than the currently used weight adjustments and may be better options for estimating dry weight in patients with cirrhosis and refractory ascites. Dietary sodium greater than 2.5 g/d was associated with ascites formation, but not with malnutrition or mortality. In addition, most patients had a high consumption of sodium as well as salt. Therefore, guiding healthier food choices and a diet free of processed foods that contain high sodium content, replacing them with natural or minimally processed foods seems to be better than very restricted sodium and salt-free diets.

Keywords: liver cirrhosis; ascites; body weight; dietary sodium, nutritional assessment, malnutrition.

LISTA DE ABREVIATURAS

3dFR – *3-day Food Record*

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

AC – *Abdominal circumference*

BIA – *Bioelectrical impedance analysis*

BMI – *Body mass index*

CAAE – *Certificado de Apresentação para Apreciação Ética*

CB – *Circunferência do braço*

CMB – *Circunferência muscular do braço*

CT – *Computed tomography*

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

FFQ-Na – *Food Frequency Questionnaire for Sodium*

HCPA – *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

HCV – *Hepatitis C Virus*

ICC – *Intraclass Correlation Coefficient*

INR – *International Normalized Ratio*

MAMC – *Mid-arm muscle circumference*

MAFLD – *Metabolic associated fatty liver disease*

MELD-Na – *Model for End-Stage Liver Disease-Sodium*

MSE – *Mean squared error*

MUAC – *Mid-upper arm circumference*

NAFLD – *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*

PBE – *Peritonite bacteriana espontânea (PBE)*

PhA – *Phase angle*

R – *Resistance*

RFH-GA – *Royal Free Hospital-Global Assessment*

RFH-NPT – *Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool*

SGA – *Subjective Global Assessment*

TSF – *Triceps skinfold thickness*

Xc – *Reactance*

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. História natural da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Tabela 1. Classificação da Ascite

Tabela 2. Guia de desconto de peso conforme grau de ascite

Tabela 3. Guia de desconto de peso conforme grau de edema

1. INTRODUÇÃO

A cirrose é uma das principais causas de mortalidade, responsável por mais de 1 milhão de mortes ao ano no mundo (1). É caracterizada pela formação de septos e nódulos fibrosos, colapso das estruturas hepáticas e distorção do parênquima e da arquitetura vascular hepática em consequência da inflamação hepática crônica, sendo o estágio final comum a diversas patologias do fígado, independente da etiologia, como etilismo, hepatites virais, autoimunes e de origem metabólica, biliar e vascular (1–3).

A presença de complicações da hipertensão portal e da insuficiência hepática, como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta, icterícia e infecções, marcam o curso da doença à cirrose descompensada (4–6). Dentre essas complicações, a ascite é uma das mais frequentes e tem sido associada ao aumento da morbimortalidade nos pacientes com doença hepática crônica (7).

As causas da ascite são multifatoriais e envolvem principalmente o mecanismo patogênico de hipertensão portal e disfunção hepatocelular. O aumento da resistência intra-hepática contribui para o aumento da pressão venosa portal que leva a disfunção endotelial na circulação esplâncnica e sistêmica. Isso causa hipovolemia central e hipotensão arterial, com posterior ativação de sistemas vasoconstritores, como renina-angiotensina-aldosterona. Assim, ocasiona o aumento renal de reabsorção de sódio, contribuindo para a retenção de fluidos e sódio, com consequente desenvolvimento da ascite e/ou edema (8,9).

O manejo desses pacientes com ascite requer uma abordagem gradual, iniciando com restrição dietética de sódio e terapia diurética (10,11). Porém, a restrição de sódio ainda é controversa, pois a restrição excessiva de cloreto de sódio

(sal) pode contribuir para menor ingestão alimentar e, conseqüentemente, piora do estado nutricional (12).

A sobrecarga hídrica, em função da ascite e do edema, pode prejudicar o diagnóstico e monitoramento nutricional, por superestimar o peso aferido, subdiagnosticando a desnutrição (13). Além disso, tais fatores podem comprometer a prescrição adequada das necessidades proteico-calóricas dos pacientes com cirrose, uma vez que as recomendações dietéticas de energia e proteína são baseadas considerando o peso seco obtido por meio de ajustes relacionados com o nível de gravidade de edema e ascite.

A partir destas considerações, avaliar o impacto do sódio dietético em pacientes com cirrose e ascite bem como estabelecer uma forma confiável de obtenção do peso seco desses pacientes é fundamental para auxiliar no delineamento de uma terapia nutricional específica e no adequado diagnóstico nutricional. O presente estudo teve como objetivo desenvolver uma equação preditiva para estimar peso seco e avaliar o sódio dietético e sua relação com formação de ascite, desnutrição e mortalidade em pacientes com cirrose descompensada e ascite refratária.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Cirrose

A cirrose representa a fase final e irreversível da doença hepática crônica, resultante de diferentes mecanismos de lesão hepática, que causam morte celular dos hepatócitos, e, que levam a inflamação e fibrogênese (14,15). Apesar das diferentes etiologias, histologicamente, a cirrose é caracterizada pela regeneração nodular difusa cercada de septos fibrosos densos com subsequente extinção parenquimatosa e colapso de estruturas hepáticas, que leva a distorção pronunciada da arquitetura vascular hepática (1,2,14). Esse processo de cicatrização anormal é estimulado por citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (16). A cirrose representa o desfecho de décadas de doença hepática crônica, e, à medida que progride, a distorção vascular resulta em congestão hepática, fluxo venoso deficiente e aumento da pressão portal (16,17).

Clinicamente, a cirrose cursa da sua forma compensada para descompensada, de acordo com a presença de complicações da hipertensão portal e insuficiência hepática. Na fase compensada, os pacientes são frequentemente assintomáticos e podem se manter estáveis durante anos. Já a fase descompensada é marcada pelo aparecimento de complicações como ascite, hemorragia digestiva alta, encefalopatia hepática, icterícia e infecções como peritonite bacteriana espontânea (PBE) (18–20). A taxa de descompensação da cirrose é de 5% ao ano, e, em consequência dessas complicações, ela é um marco no prognóstico do paciente, cuja sobrevida reduz de uma média de 12 anos, na fase compensada, para 2 anos (16,21,22).

Em relação as etiologias da cirrose, historicamente, as hepatites virais são as principais etiologias, embora as estratégias de vacinação da hepatite B e de tratamento da hepatite C já contribuam na redução dessas prevalências (23,24). Em

contrapartida, atualmente observa-se o aumento dos casos de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) também, mais recentemente identificada como doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) (25), que já tem se tornado a doença hepática crônica mais comum, com uma prevalência de 25% da população adulta (26,27). A Figura 1 apresenta o espectro da NAFLD, nítido reflexo da epidemia global de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, afetando o fígado (27,28).

Não menos importante, a doença hepática alcoólica (ALD) também continua sendo uma das principais causas de cirrose, e é comum coexistir com outra etiologia de cirrose, o que pode exacerbar ainda mais a disfunção hepatocelular (29). As causas de cirrose mais frequentes variam nas diferentes regiões do mundo. Enquanto na China e em países asiáticos, a hepatite B continua sendo a principal causa de cirrose, no Ocidente e em países industrializados, NAFLD e ALD ultrapassaram as hepatites virais como principais causas de cirrose (29,30). O estudo de coorte de Fleming et al., projetando a incidência da cirrose, demonstrou que para 2040, no Canadá, é esperado que 90% dos novos diagnósticos de cirrose serão por NAFLD e ALD (31). Outras etiologias comuns de cirrose são: hemocromatose, deficiência de alfa-1 antitripsina, hepatite autoimune, colangite biliar primária e colangite esclerosante primária (1).

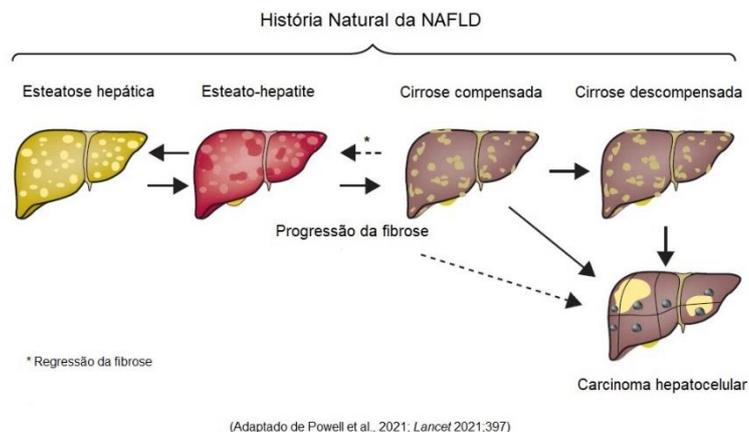


Figura 1. História natural da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

A cirrose é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, sendo a 11ª causa de morte, responsável por 2,2% dos óbitos, e, a 15ª entre as principais causas de morbidade (29). É descrito que mais de 1 milhão de mortes ao redor do mundo são causadas devido à cirrose (1,29), e este número vem aumentando consideravelmente (24). Apesar de ser um grave problema de saúde pública global, em muitas regiões os dados de morbimortalidade por cirrose são pouco disponíveis (24). Além disso, acredita-se que a prevalência verdadeira de cirrose seja muito mais alta que as descritas, já que é muito comum a fase compensada da doença ser assintomática, colaborando para o subdiagnóstico (14,24). No Brasil, 853 mil internações hospitalares foram atribuídas à doença hepática nos anos de 2001 a 2010, correspondendo a 0,72% de todas as admissões (32).

Como forma de classificar a gravidade da disfunção hepática e avaliar o prognóstico dos pacientes com cirrose são utilizados os escores de Child-Pugh e o *Model for end-stage liver disease* (MELD) (33–35). O escore de Child-Pugh classifica os pacientes de acordo com os níveis séricos de bilirrubina e albumina, a presença de ascite e distúrbio neurológico e o tempo de protrombina, enquanto que o escore MELD utiliza na sua predição, apenas os níveis de bilirrubina, de creatinina e o tempo de protrombina. Posteriormente, foi proposta a inclusão dos níveis de sódio sérico ao escore MELD, melhorando seu desempenho, por predizer com mais acurácia a sobrevivência dos pacientes (36). O escore MELD é amplamente utilizado como critério de alocação dos pacientes em lista de transplante hepático, como forma de priorizar os pacientes mais graves (37).

2.2. Ascite na Cirrose

A ascite é definida como o acúmulo fisiopatológico de fluido no espaço peritoneal da cavidade abdominal (9). Aproximadamente, 80% dos casos de ascite são devido a cirrose (38), sendo considerada uma das complicações mais frequentes em paciente com cirrose, já indicando o desenvolvimento de descompensação hepática(5,7).

A formação de ascite está associada a um pior prognóstico, com o aumento da morbimortalidade (7). Dados apontam que 50-70% dos indivíduos com diagnóstico recente de cirrose desenvolvem ascite dentro de 10 anos e aproximadamente 20% dos pacientes com cirrose já apresentam ascite no diagnóstico (38,39). A expectativa de vida é de aproximadamente 2 anos para 50% dos pacientes com doença hepática crônica e de 6 meses para aqueles com excreção urinária de sódio inferior a 10 mEq/L (39). As taxas de mortalidade variam de 15-20% em 1 ano a aproximadamente 50-60% em 5 anos desde o primeiro sintoma (22,40). A redução da taxa de sobrevivência desses pacientes se deve em parte pela propensão a complicações adicionais, como infecções bacterianas, distúrbios eletrolíticos, síndrome hepatorenal, desequilíbrios nutricionais e consequente declínio clínico (41). Além da redução da taxa de sobrevivência, é importante ressaltar que a ascite reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes (42).

As causas da ascite são multifatoriais, mas envolvem principalmente o mecanismo patogênico de hipertensão portal. O aumento da resistência intra-hepática contribui para hipertensão portal ocasionando disfunção endotelial na circulação esplâncnica, bem como anormalidades renais que favorecem a retenção de sódio e água, com consequente formação da ascite e edema (8,9,43). Acima do limiar da hipertensão portal clinicamente significativa (≥ 10 mmHg), varizes esofágicas e sinais

evidentes de descompensação hepática, incluindo ascite, sangramento, encefalopatia e icterícia podem ocorrer (43). A partir da análise do fluido ascítico pode-se confirmar a hipertensão portal como etiologia da cirrose. O gradiente de albumina soro-ascite deve ser superior a 1,1 g/dL, ademais quando a proteína total for inferior a 2,5 g/dL exclui-se também a etiologia cardíaca (41,44).

De acordo com a *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)*, a ascite pode ser classificada de acordo com a quantidade de fluido acumulado na cavidade abdominal e a resposta ao tratamento conforme a Tabela 1 (41). A partir da classificação da ascite, pode-se definir a melhor terapêutica.

Tabela 1. Classificação da Ascite

De acordo com a quantidade de fluido acumulado		De acordo com a resposta ao tratamento	
Grau 1. Leve	Somente detectado por ultrassom	Responsiva	Pode ser completamente mobilizada ou limitada ao grau 1 com terapia diurética associada ou não a restrição moderada de sódio
Grau 2. Moderada	Moderada e simétrica distensão do abdome	Recorrente	Recorre em ao menos 3 ocasiões em 12 meses apesar da restrição de sódio e adequada terapia diurética
Grau 3. Grande	Marcada distensão do abdome	Refratária	Não pode ser mobilizada ou a recorrência precoce não pode ser satisfatoriamente prevenida pela terapia médica.

[adaptado de Biggins et al., *Hepatology* 2021;74(2)]

A menos que o paciente seja candidato a *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular ou transplante hepático, o tratamento para ascite refratária consiste em

paracenteses de grande volume (com infusão de albumina se o fluido drenado for maior que 5 litros), uso contínuo de diuréticos e restrição de sódio da dieta (e restrição hídrica se hiponatremia). Paracentese é o procedimento de drenagem do fluido ascítico da cavidade peritoneal através de punção abdominal com agulha, e é realizado para reduzir a pressão intra-abdominal e aliviar os sintomas da ascite, como a distensão abdominal severa, dor e dispneia (45,46). Considerando que a ascite refratária é aquela que não pode ser mobilizada ou recorre após a paracentese de grande volume apesar da restrição de sódio da dieta e da terapia diurética, ela pode ser também definida como resistente a diuréticos, quando persiste apesar das doses máximas de diuréticos, e intratável a diuréticos, quando os efeitos colaterais dos diuréticos impedem o uso de doses máximas (41).

2.3. Restrição de Sódio na Ascite

Pacientes com cirrose descompensada e ascite apresentam excesso de sódio corporal total, sendo assim, a redução de sódio da dieta, incluindo restrição de sal, pode ajudar no balanço negativo de sódio (42,47). Atualmente, a maioria das diretrizes orientam a restrição moderada de sódio da dieta. A quantidade recomendada geralmente varia entre 1,8 a 2,8 gramas ao dia de sódio, que corresponde ao uso de 4,6 a 7,0 gramas ao dia de sal (21,36,48–50). E, ainda, para pacientes com ascite refratária encontra-se recomendações de dieta mais restritiva em sódio, constituída de menos de 2 gramas de sódio ao dia (41,51). No entanto, dietas muito restritas em sódio e até mesmo isentas de cloreto de sódio (sal) também têm sido contraindicadas, pois podem induzir à redução da ingestão alimentar pela piora da palatabilidade dos alimentos, favorecendo a desnutrição, e também contribuir para a hiponatremia e complicações da doença hepática crônica (21,52,53).

A revisão sistemática de Baki et al (54). que incluiu ensaios clínicos randomizados de intervenções nutricionais para ascite demonstrou que até o momento as conclusões sobre a restrição de sódio são contraditórias e que estratégias nutricionais específicas neste contexto ainda são limitadas pela heterogeneidade dos estudos. Dos poucos estudos que avaliaram o efeito da restrição de sódio, a maioria mostra um efeito positivo na redução da ascite, no entanto, a relevância clínica desta conduta ainda é discutida (12,55). Sendo assim, ainda há muito questionamento sobre o quanto restritiva em sódio pode ser a dieta desses pacientes, com vistas a reduzir a ascite, melhorar o estado nutricional e aumentar a sobrevida.

2.4. Desnutrição na Cirrose

Conforme a *European Association for the Study of the Liver* (EASL), a desnutrição é definida como a desordem relacionada à nutrição resultante da falta de ingestão ou absorção de nutrientes que leva à alteração da composição corporal (diminuição da massa livre de gordura) e da massa celular corporal. Essa condição leva à diminuição da função física e mental e ao resultado clínico prejudicado da doença (48).

Na cirrose a desnutrição é uma complicação bastante prevalente, que se agrava conforme a severidade da doença. Estima-se que a desnutrição afeta mais de 80% dos pacientes com cirrose descompensada, sendo a complicação mais comum dentre as reconhecidas disfunções relacionadas a cirrose, como encefalopatia, ascite refratária, sangramento de varizes esofágicas, entre outros (56–58). Os dados de prevalência de desnutrição na cirrose variam substancialmente, devido a diferentes

ferramentas, metodologias e valores de referências utilizados na avaliação nutricional (58,59).

A etiologia da desnutrição na cirrose é complexa e multifatorial. Diminuição da ingestão alimentar, má absorção, metabolismo alterado de nutrientes, hipermetabolismo, distúrbios hormonais, inflamação e alteração da microbiota intestinal são aspectos da cirrose que contribuem para a desnutrição (60). Além disso, a presença de ascite pode agravar ainda mais a desnutrição, por dificultar a ingestão alimentar, já que leva à saciedade precoce e à dispneia em decorrência dos efeitos da pressão intra-abdominal secundária ao fluido peritoneal (60).

A desnutrição é bastante preocupante, pois além de aumentar a incidência e gravidade das complicações decorrentes da descompensação da cirrose, reduz massa muscular, piora estado funcional, reduz a qualidade de vida, compromete a função imune, o que pode aumentar risco de infecções e dificultando a cicatrização (56). O comprometimento do estado nutricional é considerado um importante preditor de morbimortalidade e inclusive pode implicar na seleção de pacientes ao transplante hepático, já que a desnutrição se correlaciona com mais complicações pós-operatórias (58,61). Ademais, já é bem descrito que a sarcopenia e a fragilidade, disfunções relacionadas à desnutrição, são comuns na cirrose e também impactam negativamente o curso da doença, pioram o prognóstico e estão associados a maior mortalidade (62–66). Sendo assim, é de fundamental importância avaliar o estado nutricional e iniciar as devidas intervenções precocemente para minimizar a descompensação hepática e o óbito.

2.5. Triagem e Avaliação Nutricional na Cirrose

Considerando a alta prevalência de desnutrição na cirrose e o seu impacto na sobrevida, idealmente esses pacientes devem passar pela triagem nutricional, que determina o risco de desnutrição. Assim, aqueles pacientes em risco, devem ser priorizados à completa avaliação nutricional (67,68). Entende-se que a triagem nutricional deva ser realizada através de ferramenta simples, que possa ser aplicada por qualquer profissional não treinado e até mesmo pelo próprio paciente, e que tenha uma aceitável sensibilidade e especificidade (68). Sendo assim, ferramentas validadas para pacientes com cirrose, como a *Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool* (RFH-NPT) (69) são indicadas. O uso da RFH-NPT (anexo 1) tem sido recomendado pelas principais diretrizes clínicas de nutrição na doença hepática (48,66,70). Essa ferramenta contempla a presença de hepatite alcoólica aguda, uso de nutrição enteral, sobrecarga hídrica, redução da ingestão alimentar e perda de peso.

Todos os pacientes em risco nutricional devem passar por uma avaliação nutricional detalhada, fundamental para realização do diagnóstico nutricional e para determinação da conduta dietética mais assertiva (58). A avaliação nutricional apresenta como objetivo identificar os distúrbios nutricionais para possibilitar uma intervenção nutricional adequada de forma a auxiliar na recuperação e manutenção do estado de saúde do paciente (71).

Na prática clínica, a avaliação nutricional deve envolver um processo sistemático de obtenção e interpretação de informações clínicas, incluindo anamnese nutricional, história clínica, exames físico e laboratorial dos pacientes, a fim de também investigar sinais de deficiências nutricionais (72,73).

A avaliação nutricional objetiva é baseada em parâmetros antropométricos, como peso, altura, índice de massa corporal (IMC), dobras cutâneas, circunferência do braço, circunferência muscular do braço (CMB), circunferência da cintura, entre outros. Métodos de avaliação funcional também podem integrar a avaliação nutricional, como força do aperto de mão e espessura do músculo adutor do polegar (57,74). Sobretudo na cirrose, tem-se preconizado pela avaliação da massa muscular para rastreio de sarcopenia e fragilidade (66). Na ausência de métodos de imagem, que são padrão-ouro para avaliação de composição corporal, a CMB, medida derivada da circunferência do braço e da dobra cutânea tricúspita, parece ser uma boa alternativa, por apresentar valor prognóstico em estudos nessa população (48).

A avaliação nutricional de pacientes com cirrose ainda é um desafio até mesmo para profissionais treinados, devido às diversas complicações, incluindo a presença de edema e ascite que interferem e prejudicam a confiabilidade dos métodos antropométricos, por superestimar o peso e as circunferências da cintura, da panturrilha e com menos intensidade, do braço. Assim, o uso de diferentes ferramentas, incluindo métodos não antropométricos, é recomendado como forma de avaliação nutricional até que se valide um padrão ouro de diagnóstico nutricional nessa população (67).

Atualmente, uma ferramenta validada para avaliação nutricional nessa população é a *Royal Free Hospital – Global Assessment* (RFH-GA), que determina o estado nutricional com base no IMC, CMB e ingestão alimentar (anexo 2) (75). No entanto, a RFH-GA apresenta algumas limitações, uma vez que requer o peso corporal sem sobrecarga hídrica (peso seco) para cálculo do IMC e além disso não estabelece de forma objetiva como classificar a ingestão alimentar.

Muito tem se tratado a respeito do ângulo de fase (AF) como um promissor marcador de estado nutricional na doença hepática (76–78). O AF é o arco-tangente da reactância/resistência obtido através da bioimpedância elétrica, que é uma corrente elétrica imperceptível, de baixa amplitude e alta frequência capaz de gerar resistência e reactância aos tecidos não condutores de energia. Assim, o AF é uma conhecida medida que reflete a vitalidade e integridade celular (67). Além de estar associado ao estado nutricional, os estudos apontam o papel prognóstico do AF, que também demonstra ser um preditor independente de mortalidade em paciente com cirrose (76,77,79) .

Ainda neste cenário, é clinicamente relevante ter uma estimativa previsível do peso seco, ou seja, do peso corporal na ausência de ascite, de pacientes com retenção hídrica, inclusive para se calcular as necessidades nutricionais dos pacientes. Existem algumas recomendações de ajustes de peso (Tabela 2 e Tabela 3) que costumam ser bastante utilizadas como referência na estimativa de peso seco dos pacientes com edema e ascite (80,81). No entanto há pouca evidência científica que baseie esses valores de descontos de peso para estabelecer o peso seco. Essas tabelas não são atuais e não se tem certeza de como elas foram desenvolvidas. Já existem algumas equações para predição de peso, no entanto, não são validadas para pacientes com cirrose, e, utilizam medidas antropométricas que normalmente sofrem influência de edema e ascite (82,83).

Tabela 2. Guia de desconto de peso conforme grau de ascite (68,80,81).

Grau de ascite	Desconto de peso (kg)	Desconto de peso (%)
Leve	-2,2	-5%
Moderada	-6,0	-10%
Severa	-14,0	-15%

Adaptado de Mendenhall, 1992 e Tandon et al., 2017

Tabela 3. Guia de desconto de peso conforme grau de edema(80,81).

Grau de edema	Desconto de peso (kg)
Leve	-1,0
Moderado	-5,0
Severo	-10,0

Adaptado de Mendenhall, 1992 e James, 1989.

Até o presente momento, observa-se pouca disponibilidade de estudos clínicos que buscaram avaliar e estimar peso seco de pacientes com cirrose a ascite. As tentativas de estimar o peso seco dos pacientes com cirrose variam entre estudos. Ney et al., consideraram como peso seco de pacientes cirróticos candidatos a transplante hepático, aquele obtido após a paracentese. Quando isso não fosse possível, o peso do paciente foi corrigido, pela subtração de 5% do peso na presença de ascite leve, 10% ascite moderada e 15% ascite grave a fim de estimar o peso seco (84). Esta correção do peso foi criada por um consenso de profissionais (68) e é uma estimativa subjetiva, o que pode comprometer o delineamento de uma terapia nutricional adequada, que possa retardar futuras deficiências nutricionais advindas da história natural da doença.

Já no estudo de McHugh et al.,(85) os pesquisadores desenvolveram uma fórmula por regressão linear multivariada para estimar o peso seco de pacientes com cirrose candidatos a transplante hepático, baseada nas medidas de gordura linear e

volumétrica, obtidas por tomografia computadorizada abdominal, peso e altura no pré-transplante e do líquido ascítico drenado no transplante. No entanto, este método apresenta limitações importantes para a utilização na prática clínica, uma vez que nem todos os pacientes têm indicação para realizar tomografia computadorizada, além de ser um procedimento caro. Em outro estudo, que teve como objetivo avaliar o impacto da obesidade pré-transplante na mortalidade, o cálculo do peso seco foi realizado com o peso medido antes do transplante, subtraído do líquido ascítico drenado durante o transplante, considerando 1L igual a 1 kg (86).

3. JUSTIFICATIVA

Apesar do peso corporal ser um parâmetro importante para o diagnóstico e conduta nutricional, sabe-se que a obtenção dessa medida em pacientes com ascite não apresenta boa acurácia. Além disso, sabe-se que existe relação entre a ingestão excessiva de sódio dietético com a formação de ascite, o que estimula a manutenção de estratégias nutricionais para redução da ingestão de sódio pelos pacientes com doença hepática crônica. Considerando essas informações, torna-se necessário estabelecer uma estimativa segura de predição de peso seco, verificando a adequação dos valores sugeridos na literatura de descontos de peso corporal, e avaliar a relação da ingestão de sódio com desnutrição e mortalidade em pacientes com cirrose e ascite.

4. QUESTÕES DE PESQUISA E HIPÓTESES:

1) A equação preditiva para estimativa de peso seco utilizando volume drenado na paracentese apresenta confiabilidade superior às propostas utilizadas na prática clínica?

H0: A equação preditiva para estimativa de peso seco utilizando volume drenado na paracentese não apresenta confiabilidade superior às propostas utilizadas na prática clínica.

H1: A equação preditiva para estimativa de peso seco utilizando volume drenado na paracentese apresenta confiabilidade superior às propostas utilizadas na prática clínica.

2) Maior consumo de sal está associado com formação de ascite, desnutrição e mortalidade?

H0: Maior consumo de sal não está associado com formação de ascite, desnutrição e mortalidade.

H1: Maior consumo de sal está associado com formação de ascite, desnutrição e mortalidade.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral:

Desenvolver uma equação preditiva com elevada confiabilidade para estimar peso seco, e, avaliar o sódio dietético para identificar a relação com a formação de ascite, desnutrição e mortalidade em pacientes com cirrose descompensada e ascite refratária.

5.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar a confiabilidade dos métodos de ajustes de peso corporal atualmente utilizados na prática clínica em pacientes com cirrose descompensada.
- Acompanhar a frequência de paracenteses e os volumes de ascite drenados durante 6 meses, calculando a quantidade de formação de ascite diária.
- Avaliar a relação entre o sódio dietético com a ingestão calórica, formação de ascite, estado nutricional e mortalidade;

6. CONCLUSÕES

O presente estudo desenvolveu novas equações preditivas que apresentaram maior confiabilidade e, portanto, podem ser melhores opções para estimar o peso seco dos pacientes com cirrose e ascite refratária do que os descontos de peso atualmente utilizados. O sódio dietético foi associado à menor formação de ascite, mas não foi associado à desnutrição e nem à mortalidade em 6 meses. Considerando que grande parte dos pacientes apresentaram uso de sal em quantidade elevada bem como uma alta ingestão de sódio dietético, orientar escolhas alimentares mais saudáveis e uma dieta livre de alimentos processados que contém alto teor de sódio, substituindo-os por alimentos *in natura* ou minimamente processados pode ser uma melhor opção às dietas muito restritivas em sódio e livres de sal.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Ainda existem dados a serem analisados deste projeto. Pretendemos validar as equações preditivas de peso seco em uma amostra maior de pacientes. Iremos avaliar os dados de bioimpedância, especialmente analisar e comparar os dados pré e pós-paracentese. Também pretendemos analisar as amostras de líquido ascítico que estão armazenadas a -80°C quanto às vesículas extracelulares.

8. OUTRAS PRODUÇÕES

Além dos artigos apresentados ao longo desta tese, outras produções científicas, citadas abaixo, foram elaboradas, desenvolvidas e divulgadas a partir dos dados deste projeto.

- Malnutrition in patients with refractory ascites: is sodium restriction associated with ascites and mortality? Trabalho de Conclusão do curso de nutrição de Moiséli Luchi da Cruz, 2021.

- A New Predictive Equation for Estimating Body Weight in Cirrhotic Patients With Refractory Ascites, apresentação oral no Nutrition 2021 (Congresso da American Society of Nutrition), e publicado nos anais em *Current Developments in Nutrition 2021;5(Suppl 2):868*. Também apresentado no EASL Interational Liver Congress. Trabalho classificado entre os “Best of ILC” na *categoria Nurses and allied health professionals*, 2021.

- Equação de predição para estimar peso seco em pacientes cirróticos com ascite”, apresentado no apresentado como Tema Livre concorrendo a premiação, no Congresso Ganepão 2021.

- Desnutrição em pacientes com ascite refratária: a restrição de sódio está associada à ascite? 40ª Semana Científica Científica do HCPA. Publicado em *Clin Biomed Res* 2020; 40 (Supl.).

- Marcadores de desnutrição e suas associações com gravidade da cirrose, ingestão de sódio e frequência de paracentese, poster apresentado no XXV Congresso Brasileiro de Hepatologia, 2019.

- Associação do ângulo de fase com marcadores de estado nutricional, funcional e prognóstico da doença em pacientes com cirrose descompensada:

resultados preliminares, Trabalho apresentado a 39ª Semana Científica do HCPA, 2019. Publicado em *Clin Biomed Res* 2019; 39 (Supl.).

Outras produções científicas foram realizadas na área de nutrição e hepatologia:

- Lesão hepática induzida por ervas e suplementos alimentares: uma análise agrupada de estudos de caso, Co-orientadora do Trabalho de Conclusão do curso de nutrição de Michelle Hoff de Assis.

- Efeitos da suplementação de probióticos na estrutura e enzimas hepáticas e perfis lipídico, glicêmico e inflamatório na doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão sistemática, Co-orientadora do Trabalho de Conclusão do curso de nutrição de Cláudia Belchior Cervi

- Effect of probiotic supplementation in nonalcoholic steatohepatitis patients: PROBILIVER TRIAL protocol, publicado em *Trials*, 2019;20(1):580.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–76.
2. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759–70.
3. Iida VH, Silva JA, Silva ASF, Silva LF, Alves VA. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necrópsias. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(1):29–36.
4. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):937–47.
5. Al-Osaimi A, Manne V, Sundaram V. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: Recommendations from two United States centers. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(5):279.
6. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of The International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–66.
7. Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Gastroenterology Rep*. 2017;5(2):104–12.
8. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2012;32(2):199–213.
9. Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2013;5(5):251–63.

10. Pose E, Cardenas A. Translating our current understanding of ascites management into new therapies for patients with cirrhosis and fluid retention. *Dig Dis*. 2017;35(4):402–10.
11. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(1):11–20.
12. Haberl J, Zollner G, Fickert P, Stadlbauer V. To salt or not to salt ? - That is the question in cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(7):1148–59.
13. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol*. 2006;41(5):476–82.
14. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749–61.
15. Maurice J, Pinzani M. The stratification of cirrhosis. *Hepatol Res*. Blackwell. 2020;50(5):535–41.
16. Perez I, Bolte FJ, Bigelow W, Dickson Z, Shah NL. Step by Step: Managing the Complications of Cirrhosis. *Hepat Med*. 2021;13:45–57.
17. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75:S14–26.
18. Zipprich A, Garcia-tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2013;32(9):1407–14.
19. Wilson R, Williams DM. Cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2022;106(3):437–46.

20. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S49–66.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–60.
22. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
23. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2021;17(5):365–70.
24. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245–66.
25. 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.* 2020;158(7):1999-2014.e1.
26. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
27. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212–24.

28. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605–16
29. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151–71.
30. Zhai M, Long J, Liu S, Liu C, Li L, Yang L, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging*. 2021;13(1):279–300.
31. Flemming JA, Djerboua M, Groome PA, Booth CM, Terrault NA. NAFLD and Alcohol-Associated Liver Disease Will Be Responsible for Almost All New Diagnoses of Cirrhosis in Canada by 2040. *Hepatology*. 2021;74(6):3330–44.
32. Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, et al. Burden of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis in Brazil - The Brazilian global burden of disease study. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):893–900.
33. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
34. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9.
35. Atiemo K, Skaro A, Maddur H, Zhao L, Montag S, VanWagner L, et al. Mortality Risk Factors Among Patients With Cirrhosis and a Low Model for End-Stage Liver Disease Sodium Score (≤ 15): An Analysis of Liver Transplant Allocation Policy Using Aggregated Electronic Health Record Data. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2410–9.

36. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652–60.
37. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries lessons learned from São Paulo, Brazil. *einstein (São Paulo)*. 2012;10(3):278–85.
38. Baiges A, Hernández-Gea V. Management of Liver Decompensation in Advanced Chronic Liver Disease: Ascites, Hyponatremia, and Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Clin Drug Investig*. 2022 [Online].
39. Caly WR, Abreu RM, Bitelman B, Carrilho FJ, Ono SK. Clinical Features of Refractory Ascites in Outpatients. *Clinics*. 2017;72(7):405–10.
40. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1385–94.
41. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014–48.
42. Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):293–305.
43. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Portal Hypertension and Ascites: Patient-and Population-centered Clinical Practice Guidelines by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2021;53(9):1089–104.

44. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):122–34.
45. Machado DO, Lagni VB, Kalil MB, Mestriner RJ de S, Coelho RP, Mahmud SJ. Home relief paracentesis: a possible care practice. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2020;15(42):2278.
46. Robinson G. How to care for patients undergoing paracentesis for the drainage of ascites. *Nurs Stand.* 2019; doi: 10.7748/ns.2019.e11344.
47. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397–417.
48. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172–93.
49. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70(1):9–29.
50. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;51(7):725–49.
51. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Refractory ascites—the contemporary view on pathogenesis and therapy. *PeerJ.* 2019;7:e7855.
52. Thuluvath PJ, Alukal JJ, Zhang T. A model to predict in-hospital mortality in patients with cirrhosis, ascites and hyponatremia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(6):591–7
53. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. *Am J Gastroenterol;* 2020;115(11): 1775–85.

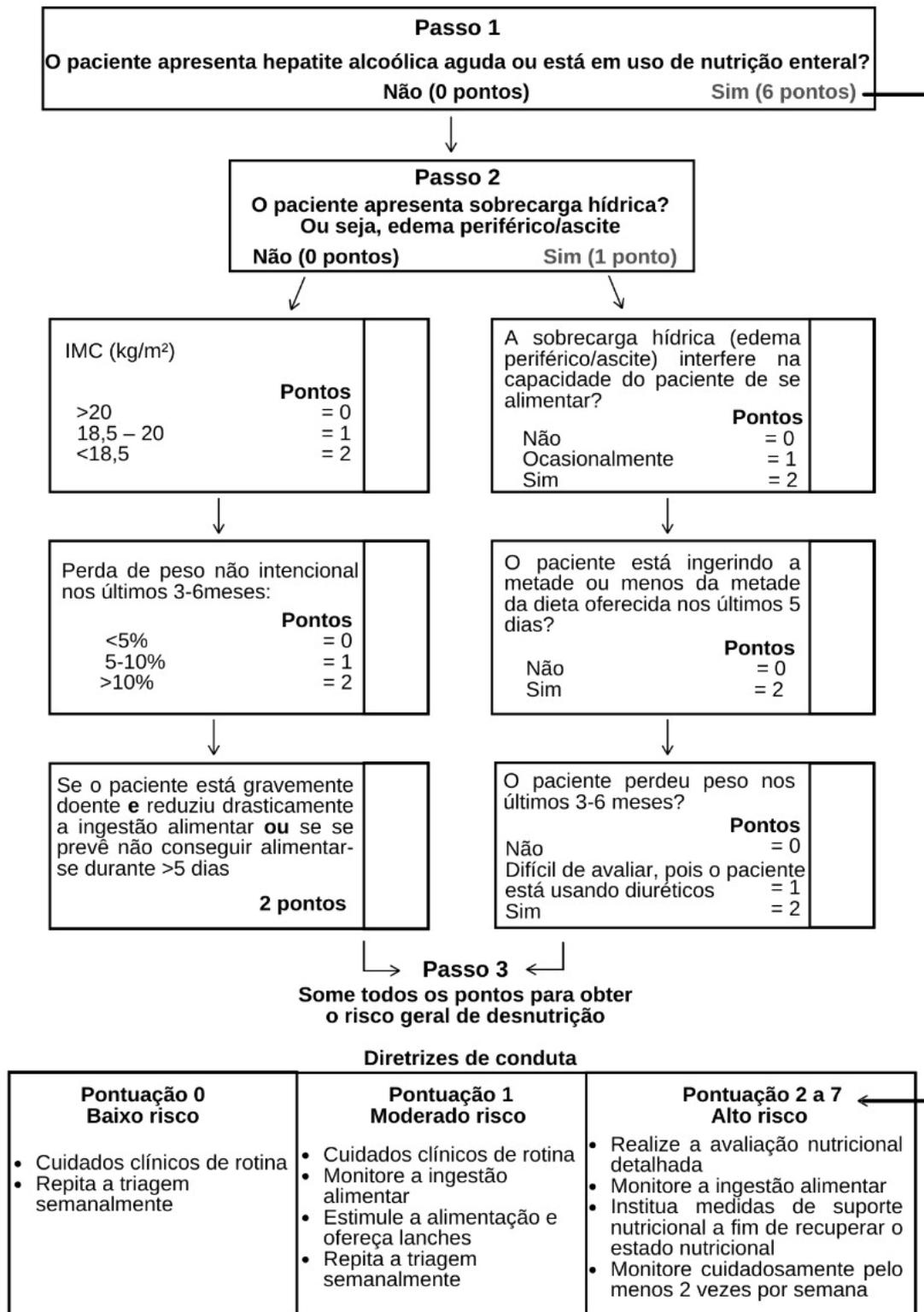
54. Baki J, Brown P, Tapper EB. Do Nutritional Interventions Improve the Outcomes of Patients with Cirrhosis and Ascites: a Systematic Review of Randomized Trials. *Curr Hepatol Rep.* 2020;19(2):71–7.
55. Egtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in Liver Cirrhosis: The Influence of Protein and Sodium. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(2):65–75.
56. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J Hepatol.* 2020;12(11):883–96.
57. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, Dibaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):15–29.
58. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):117–25.
59. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology.* 2013;58(1):325–36.
60. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients.* 2021;13(2):540.
61. Palmer LB, Kuftinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21:38.
62. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S147–62.
63. Fox R, Stenning K, Slee A, Macnaughtan J, Davies N. Sarcopenia in liver cirrhosis: Prevalence, pathophysiology and therapeutic strategies. *Anal Biochem.* 2022;647:114581

64. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice. *Nutrients*. 2020;12(1):186.
65. Crisan D, Procopet B, Epure A, Stefanescu H, Suciu A, Fodor A, et al. Malnutrition and non-compliance to nutritional recommendations in patients with cirrhosis are associated with a lower survival. *World J Hepatol*. 2020;12(10):829-40.
66. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611–44.
67. Molfino A, Johnson S, Medici V. The challenges of nutritional assessment in cirrhosis. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(3):274–80.
68. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A Practical Approach to Nutritional Screening and Assessment in Cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:1044–57.
69. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1735-43.
70. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3533–62.
71. Cuppari L. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Nutrição - Nutrição Clínica No Adulto. 3rd ed. São Paulo: Manole; 2014:369–390.

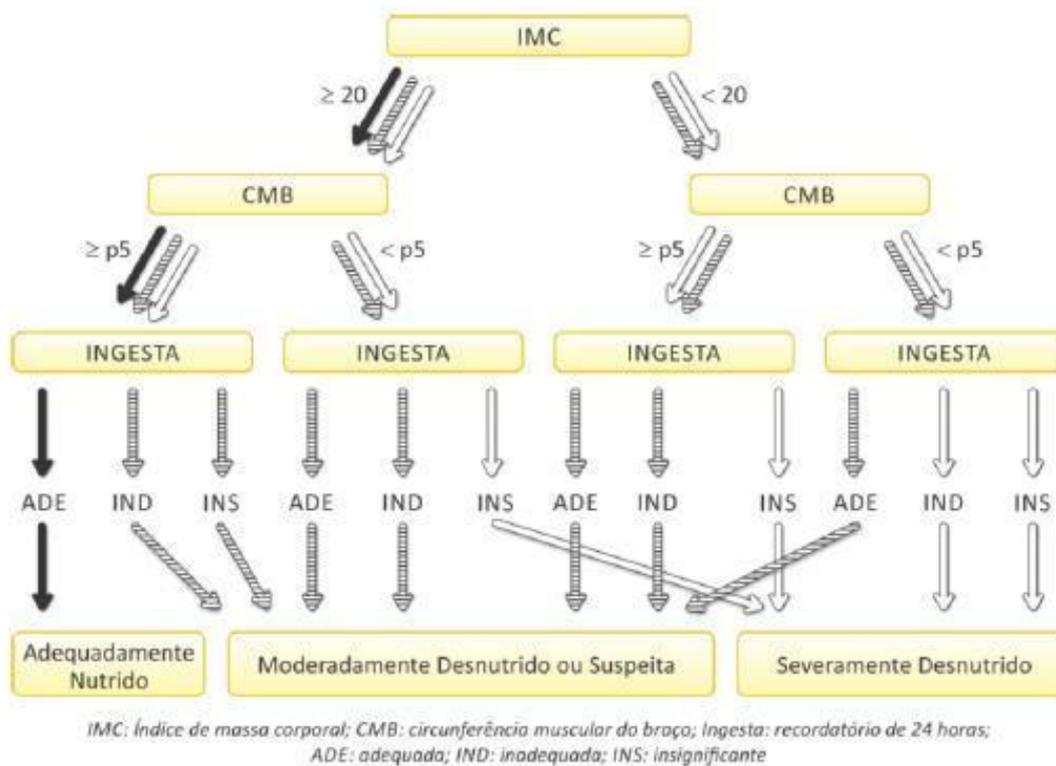
72. Ritter L, Gazzola J. Nutritional evaluation of the cirrhotic patient: na objetctive, subjective or multicompartmental approach? *Arq Gastroenterol.* 2006;43(1):66–70.
73. Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):619–29.
74. Cicho H, Michalak A. A comprehensive review of bioelectrical impedance analysis and other methods in the assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:6765856.
75. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44(4):823–35.
76. 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;70:110607.
77. 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 Liv Dis.* 2015;47(4):309–14.
78. Peres W, Lento D, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutri Hosp.* 2012;27(6):2072–8.
79. Saueressig C, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, et al. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(6):1061–9.

80. James R. Nutritional support in alcoholic liver disease: a review. *J Hum Nutr Diet.* 1989;2(5):315–23.
81. Mendenhall C. Protein-calorie malnutrition in alcoholic liver disease. In: Warts R, Watz I, editors. *Nutrition and Alcohol.* 1992. p. 363–84.
82. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc.* 1988;88(5):564–8.
83. Rabito EI, Vannucchi GB, Marques V, Suen M, Lopes L, Neto C, et al. Weight and height prediction of immobilized patients. *Rev Nutr.* 2006;19(6):655–61.
84. Ney M, Abrales JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al. Insufficient protein intake is associated with increased mortality in 630 patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(4):530–6.
85. McHugh PP, Shah SH, Johnston TD, Gedaly R, Ranjan D. Predicting dry weight in patients with ascites and liver cirrhosis using computed tomography imaging. *Hepato-Gastroenterology.* 2010;57(99–100):591–7.
86. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients - results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant.* 2008;8(3):667–72.

ANEXO I – Royal Free Hospital – Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT)



ANEXO II – Royal Free Hospital – Global Assessment (RFH-GA)



Adaptada de Morgan et al. *Hepatology*. 2006;44(4):823–35.

ANEXO III – Questionário de Frequência Alimentar de Sódio (QFA-Só)

QFASÓ-Questionário de Frequência Alimentar de Alimentos com alto Teor de Sódio

Paciente n°: _____

Este instrumento avalia a frequência com que você consome alimentos que são ricos em sal (sódio) e também a quantidade de sal que você usa por mês em sua casa, no preparo de suas refeições.

A quantidade dos alimentos se refere ao que você costuma consumir habitualmente. Hoje vamos registrar a frequência e a quantidade usual que você consumiu desses alimentos NOS ÚLTIMOS SEIS MESES.

Vamos lá:

1ª Parte: Consumo de sódio (sal) in natura

1. Quantos pacotes de sal são gastos na sua casa por mês? _____
2. Quantas pessoas moram com você em sua casa? _____
3. Quantas pessoas fazem as principais refeições (almoço e jantar) em sua casa pelo menos cinco vezes por semana? _____

2ª Parte: Consumo de alimentos com alto teor de sódio (sal)

Agora, vou apresentar para você uma lista de alimentos. Para cada um deles você deve responder a frequência e a quantidade que costuma consumir.

Para a frequência vamos usar essa classificação:

1	Nunca como
2	Como menos de uma vez por mês
3	Como uma a três vezes por mês
4	Como uma vez por semana
5	Como duas a quatro vezes por semana
6	Como uma vez ao dia
7	Como duas vezes ou mais ao dia

Para descrever a quantidade, você pode escolher entre uma porção pequena, média ou grande, conforme descrito nas colunas abaixo. Escolha a coluna que mais se adequar ao seu consumo habitual.

Ferreira-Sae MC, Gallani MC, Nadruz W, Rodrigues RC, Franchini KG, Cabral PC, Sales ML. Reliability and validity of a semi-quantitative FFQ for sodium intake in low-income and low-literacy Brazilian hypertensive subjects Public Health Nutr. 2009 Nov;12(11):2168-73. Epub 2009 May 28.

Alimento	Porção			Sua porção	1	2	3	4	5	6	7
	P	M	G								
Presunto magro	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Mortadela	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Lingüiça de porco	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade média	2 unid								
Lingüiça de frango	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade média	2 unid								
Salsicha	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade média	2 unid								
Hambúrguer bovino	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade média	2 unid								
Bacon	$\frac{1}{2}$ colher de sopa	1 colher de sopa	2 colheres de sopa								
Feijoada	1 concha média	2 conchas médias	3 conchas médias								
Sardinha enlatada	1 unidade	2 unidades	3 unidades								
Tempero pronto tipo alho e sal (Tipo Arisco)	$\frac{1}{2}$ colher de chá	1 colher de chá	2 colheres de chá								
Caldo em tablete	$\frac{1}{2}$ tablete	1 tablete	2 tabletes								
Salgadinhos de pacote industrializado	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade	2 unidades								
Macarrão instantâneo (tipo Mijo)	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade	2 unidades								
Lanche/Hambúrguer (tipo Fast Food)	$\frac{1}{2}$ unidade	1 unidade	2 unidades								
Pizza	1 fatia	2 fatias	3 fatias								

Ferreira-Sae MC, Gallani MC, Nadruz W, Rodrigues RC, Franchini KG, Cabral PC, Sales ML. Reliability and validity of a semi-quantitative FFQ for sodium intake in low-income and low-literacy Brazilian hypertensive subjects Public Health Nutr. 2009 Nov;12(11):2168-73. Epub 2009 May 28.