



TAÍS RIBEIRO FERNANDES

**ÂNGULO DE FASE ASSOCIADO AO MELD-NA PARA
PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM
CIRROSE DESCOMPENSADA**

**LAVRAS-MG
2026**

TAÍS RIBEIRO FERNANDES

**ÂNGULO DE FASE ASSOCIADO AO MELD-NA PARA PREDIÇÃO DE
MORTALIDADE EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

**PHASE ANGLE ASSOCIATED WITH MELD-NA FOR MORTALITY
PREDICTION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CIRRHOSIS**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Lavras, como parte
das exigências do Programa de Pós-
Graduação em Nutrição e Saúde, área de
concentração em Nutrição e Saúde, para
obtenção do título de Mestre.

Profa. Dra. Livia Garcia Ferreira
Orientadora

Profa. Dra. Bárbara Chaves Santos
Coorientadora

**LAVRAS-MG
2026**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Fernandes, Taís Ribeiro.

Ângulo de fase associado ao MELD-Na para predição de mortalidade em
pacientes com cirrose descompensada. / Taís Ribeiro Fernandes. - 2026.
54 p. : il.

Orientadora: Lívia Garcia Ferreira

Coorientadora: Bárbara Chaves Santos

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2026.
Bibliografia.

1. Cirrose hepática. 2. Sarcopenia. 3. Desnutrição. 4. Impedância Elétrica. 5.
Mortalidade. I. Ferreira, Lívia Garcia. II. Santos, Bárbara Chaves. III. Universidade
Federal de Lavras. IV. Título.

TAÍS RIBEIRO FERNANDES

**ÂNGULO DE FASE ASSOCIADO AO MELD-NA PARA PREDIÇÃO DE
MORTALIDADE EM PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA**

**PHASE ANGLE AS A MARKER OF SARCOPENIA ASSOCIATED WITH
MELD-NA FOR THE PREDICTION OF MORTALITY IN PATIENTS WITH
DECOMPENSATED CIRRHOSIS**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Lavras, como parte
das exigências do Programa de Pós-
Graduação em Nutrição e Saúde, área de
concentração em Nutrição e Saúde, para
obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 29 de abril de 2026

Dr. Fernando Gomes Romeiro

Dra Samanta Catherine Ferreira

Profª. Dra. Livia Garcia Ferreira
Orientadora

Profª. Dra. Bárbara Chaves Santos
Coorientadora

**LAVRAS-MG
2026**

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, aos meus pais, Regina Márcia Ribeiro Fernandes, Neuir de Souza Fernandes e minha irmã Maria Cecília Ribeiro Fernandes, que sempre estiveram ao meu lado.

Ao meu noivo, Raphael Lima Pereira, e a toda sua família, pelo incentivo e cuidado que têm comigo.

As minhas amigas, que sempre estiveram ao meu lado. E a todo corpo docente, funcionários do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde e a Universidade Federal de Lavras.

Ao consórcio Nutrihepato por ter disponibilizado os dados dos pacientes para a concretização do presente trabalho.

A minha orientadora, Livia Garcia Ferreira, e coorientadora, Bárbara Chaves Santos, pela paciência, dedicação e confiança confiada a mim.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo aqui os meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos, cujo apoio foi essencial para viabilizar a dedicação necessária ao desenvolvimento desta pesquisa.

Muito obrigada!

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade.”

(Frase atribuída a Albert Einstein)

RESUMO

O MELD-Na é utilizado para avaliar a gravidade da cirrose e priorizar a alocação para transplante hepático, e o ângulo de fase (AF) é um marcador nutricional e prognóstico. A inclusão do AF ao MELD-Na poderia melhorar seu poder preditivo. Objetivou-se avaliar o impacto prognóstico da associação entre MELD-Na e AF na predição de óbito em pacientes com cirrose descompensada. Trata-se de estudo observacional retrospectivo com uso do banco de dados de quatro centros de referência brasileiros. Foram incluídos adultos e idosos com diagnóstico de cirrose descompensada (Classificação Child-Pugh B e C) hospitalizados ou em acompanhamento ambulatorial, com dados de MELD-Na e bioimpedância (BIA) para obtenção do AF. A ocorrência de óbito foi considerada em até um ano após a avaliação por BIA. Foram propostos seis índices prognósticos utilizando o MELD-Na e o AF (contínuo e dicotomizados utilizando cinco pontos de corte descritos na literatura ($AF \leq 5.6^\circ$ para homens e $\leq 5.4^\circ$ para mulheres; AF padronizado ≤ -1.65 ; $AF \leq 4.9^\circ$, $\leq 5.52^\circ$ e $\leq 5.05^\circ$ para homens e mulheres). Foi calculada a probabilidade para predição de óbito do MELD-Na e dos índices propostos, sendo comparadas por meio da área sob a curva ROC. A interação entre os escores propostos subgrupos clínicos (MELD-NA (< 15 e ≥ 15), presença de ascite/edema, realização do transplante hepático, carcinoma hepatocelular e desnutrição) e presença de desnutrição também foi testada. Foram avaliados 452 pacientes, com mediana de 54,5 (48,0–62,0) anos, 73,0% do sexo masculino, 43,6% com cirrose etanólica e 71,9% Child-Pugh B. A mediana do MELD-Na foi de 17,0 (14,0-20,0) e a média de AF foi de $5,2^\circ \pm 1,1$ para homens e $4,9^\circ$ (4,3-5,6) para mulheres. A incidência de óbito em um ano foi de 21,7%. A comparação das áreas sob a curva entre o MELD-Na e o MELD-Na-AF utilizando o AF com o ponto de corte $\leq 5,05^\circ$ foi a única que demonstrou melhora na predição de óbito (AUC = 0,624 vs. 0,678; $p < 0,05$). Não houve interação significativa entre o MELD-Na-AF contínuo e categórico com as variáveis clínicas e nutricionais ($p > 0,05$). Conclui-se que a associação do AF ao MELD-Na melhorou a predição de óbito.

Palavras-chave: cirrose hepática; sarcopenia; desnutrição; impedância elétrica; mortalidade.

ABSTRACT

The MELD-Na score is used to assess the severity of cirrhosis and prioritize liver transplant allocation, while the phase angle (PhA) is a nutritional and prognostic marker. Incorporating PhA into the MELD-Na score may improve its predictive performance. This study aimed to evaluate the prognostic impact of the combined use of MELD-Na and PhA in predicting mortality among patients with decompensated cirrhosis. This retrospective observational study used a database from four Brazilian tertiary referral centers. Adults and older adults diagnosed with decompensated cirrhosis (Child-Pugh classes B and C), either hospitalized or followed in the outpatient setting, were included if MELD-Na and bioelectrical impedance analysis (BIA) data were available for PhA assessment. Mortality occurring within one year after the BIA evaluation was considered the primary outcome. Six prognostic indices combining MELD-Na and PhA were developed, using both continuous PhA values and dichotomized PhA values based on five cutoff points previously reported in the literature. Logistic regression was used to calculate the probability of death based on MELD-Na and the proposed indices. Predictive performance was compared using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) for the overall sample. Interactions between the continuous and categorical MELD-Na–PhA indices and clinical subgroups were also assessed, including MELD-Na (<15 and ≥ 15), presence of ascites/edema, liver transplantation, hepatocellular carcinoma, and malnutrition. A total of 452 patients were evaluated, with a median age of 54.5 (48.0–62.0) years; 73.0% were male, 43.6% had alcohol-related cirrhosis, and 71.9% were classified as Child-Pugh B. The median MELD-Na score was 17.0 (14.0–20.0), and the mean PhA was $5.2^\circ \pm 1.1$ in men and 4.9° (4.3–5.6) in women. The one-year mortality rate was 21.7%. Comparison of the AUCs between MELD-Na alone and the combined MELD-Na–PhA model using a PhA cutoff of $\leq 5.05^\circ$ demonstrated improved mortality prediction in the overall sample (AUC = 0.624 vs. 0.678; $p < 0.05$). No significant interactions were observed between the continuous or categorical MELD-Na–PhA indices and the clinical or nutritional variables evaluated ($p > 0.05$). In conclusion, the incorporation of PhA into the MELD-Na score improved the prediction of one-year mortality in the overall sample.

Keywords: liver cirrhosis; sarcopenia; malnutrition, electric impedance; mortality.

INDICADORES DE IMPACTO

A dissertação “Ângulo de fase associado ao MELD-Na para predição de mortalidade em pacientes com cirrose descompensada” originou o artigo “Incorporating phase angle into the MELD-Na score increases mortality prediction in decompensated cirrhosis”, que será submetido para publicação. Este trabalho espera gerar impactos sociais e tecnológicos no cuidado de pacientes com cirrose descompensada. Estudos prévios demonstraram que o MELD-sarcopenia, que incorpora a avaliação da massa muscular por tomografia computadorizada (TC) ao MELD, apresentou melhor capacidade de predição de mortalidade em comparação ao MELD isolado, demonstrando que a baixa massa muscular está associada na maior probabilidade de óbito. Diante disso, a proposta do presente estudo foi utilizar o ângulo de fase (AF), um marcador nutricional numérico obtido por bioimpedância elétrica, como complemento ao escore MELD-Na, com intuito de fornecer um indicador alternativo ao MELD-sarcopenia. Dessa forma, a proposta possui viabilidade econômica por ser um método menos dispendioso quando comparado aos métodos de avaliação da massa muscular, como a TC e a absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) e a ressonância magnética. Por meio desse estudo, nossos resultados indicaram que a incorporação do AF ao MELD-Na melhorou a capacidade preditiva de óbito em pacientes com cirrose descompensada utilizando o escore proposto com o ponto de corte de $AF \leq 5,05^\circ$ para homens e mulheres. Esses achados reforçam o potencial do AF como ferramenta complementar na avaliação prognóstica de pacientes com cirrose descompensada e podem contribuir para a tomada de decisões terapêuticas mais assertivas. Embora estudos adicionais sejam necessários para validar sua aplicação rotineira e/ou até mesmo definir uma faixa de valores de AF para a sua utilidade na clínica e em diferentes cenários. O desenvolvimento do estudo envolveu parcerias institucionais com docentes e estudantes de pós-graduação da UFLA e de quatro centros de referência no cuidado de pacientes com doença hepática (USP, UNESP, UFBA, UFMG e UFRGS), beneficiando diretamente pacientes acompanhados em serviços hospitalares e ambulatoriais. A iniciativa enquadra-se na área temática Saúde e contribui para o ODS 3 – Saúde e Bem-Estar da ONU, promovendo melhor monitoramento clínico e cuidado aos pacientes com doença hepática.

IMPACT INDICATORS

The dissertation entitled “Phase Angle Associated with MELD-Na for Predicting Mortality in Patients with Decompensated Cirrhosis” resulted in the manuscript “Incorporating Phase Angle into the MELD-Na Score Increases Mortality Prediction in Decompensated Cirrhosis,” which will be submitted for publication. This work is expected to generate both social and technological impacts on the care of patients with decompensated cirrhosis. Previous studies have demonstrated that the MELD-sarcopenia score, which incorporates muscle mass assessment by computed tomography (CT) into the MELD score, provides better mortality prediction than the MELD score alone, highlighting the association between low muscle mass and an increased risk of death. In light of these findings, the present study proposed the use of phase angle (PhA), a numerical nutritional marker obtained through bioelectrical impedance analysis (BIA), as a complement to the MELD-Na score, with the aim of providing an alternative indicator to MELD-sarcopenia. This approach is economically feasible because it is less costly than imaging methods used to assess muscle mass, such as CT, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and magnetic resonance imaging (MRI). The results of this study demonstrated that incorporating PhA into the MELD-Na score improved the prediction of mortality in patients with decompensated cirrhosis by using the proposed score with a PhA cutoff value of $\leq 5.05^\circ$ for both men and women. These findings reinforce the potential of PhA as a complementary tool for the prognostic assessment of patients with decompensated cirrhosis and may contribute to more accurate therapeutic decision making. Nevertheless, further studies are needed to validate its routine clinical application and to establish an optimal range of PhA values for use in clinical practice across different settings. The study was developed through institutional collaborations involving faculty members and graduate students from the Federal University of Lavras (UFLA) and four referral centers for the care of patients with liver disease (USP, UNESP, UFBA, UFMG, and UFRGS). The project directly benefited patients receiving care in both hospital and outpatient settings. This initiative falls within the thematic area of Health and contributes to United Nations Sustainable Development Goal (SDG) 3 – Good Health and Well-Being by promoting improved clinical monitoring and care for patients with liver disease

SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
2.1	Cirrose.....	4
2.2	MELD, MELD-Na e MELD-Sarcopenia	7
2.3	Aplicação do ângulo de fase como biomarcador de integridade e funcionalidade celular e definição de valores reduzidos em pacientes com cirrose	9
	REFERÊNCIAS	14
	SEGUNDA PARTE - ARTIGO CIENTÍFICO.....	22
	Artigo – Incorporating of phase angle to the MELD-Na score improves mortality prediction in decompensated cirrhosis	22
	ABSTRACT	23
	REFERÊNCIAS	37
	Supplementary Material.....	41

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A cirrose é considerada um importante problema de saúde pública (Marcellin; Kutala, 2018) devido ao seu potencial de evoluir para fase descompensada, associada à alta morbimortalidade e à indicação para o transplante hepático. A progressão da cirrose está frequentemente associada ao desenvolvimento de eventos de descompensação, que marcam a transição de uma fase compensada para um estado clínico mais grave da doença e estão associados ao pior prognóstico (Biggins *et al.*, 2021; Sepanlou *et al.*, 2020; Simonetto; Liu; Kamath, 2019).

Diante dessas complicações, torna-se necessário o uso de instrumentos capazes de avaliar com precisão a gravidade da doença. Nesse contexto, o *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) passou a ser amplamente utilizado tanto para estratificação de risco dos pacientes quanto como critério de alocação para transplante (Kamath, 2001). Com o objetivo de aprimorar a predição de óbito, Kim *et al.* (2008) analisaram dados da *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN), nos Estados Unidos, de pacientes com hiponatremia que foram avaliados por meio do escore MELD. O estudo estimou as probabilidades de transplante, demonstrando que a incorporação do sódio sérico ao escore original (MELD-Na) resultaria em um aumento incremental de 32 transplantes. Esse acréscimo poderia ter evitado aproximadamente 7% dos 477 óbitos registrados no período analisado. Dessa forma, a incorporação do sódio sérico ao MELD permitiu identificar os pacientes mais graves, favorecendo sua prioridade na lista de espera para o transplante hepático (Biggins *et al.*, 2006; Borroni *et al.*, 2000; Freitas *et al.*, 2019; Ruf *et al.*, 2005), já que os níveis reduzidos de sódio sérico foram associados ao pior prognóstico (Angeli *et al.*, 2006).

Apesar da melhora na capacidade preditiva, o MELD-Na ainda apresenta limitações, especialmente por não incluir variáveis nutricionais, apresentar um menor poder preditivo em pacientes do sexo feminino, além de depender de parâmetros laboratoriais suscetíveis a interferências (Atiemo *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2025; Trivedi, 2022; Wood *et al.*, 2021). Por isso, cresce o interesse por marcadores complementares que reflitam melhor o estado clínico geral de pacientes com cirrose. Entre eles, a sarcopenia destaca-se como um relevante preditor prognóstico (Lai *et al.*, 2021).

O diagnóstico da sarcopenia baseia-se na avaliação da massa muscular reduzida, da diminuição da força muscular e do comprometimento do desempenho físico (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). A tomografia computadorizada (TC) é o método padrão ouro indicado para a avaliação da massa muscular, sendo aceita para o diagnóstico de sarcopenia em indivíduos com cirrose, de acordo com as sociedades *European Association for the Study of the Liver* (EASL) (Merli *et al.*, 2019) e *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) (Dajti *et al.*, 2024; Lai *et al.*, 2021).

Diante da importância de avaliar a quantidade muscular em pacientes com cirrose, Montano-Loza *et al.* (2015) propuseram a inclusão da sarcopenia ao MELD, criando o MELD-Sarcopenia, com o intuito de melhorar a predição da mortalidade nesses pacientes. Tal método já foi testado por outros autores, que obtiveram resultados satisfatórios (Alsebaey *et al.*, 2021; Bai *et al.*, 2022; Kang *et al.*, 2018; Kim; Kim, 2022; Yang *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2020). Em todos os estudos, a sarcopenia foi identificada utilizando os valores de índice de massa muscular esquelética obtidos por meio da TC a nível da terceira vértebra lombar, para cálculo do MELD-sarcopenia, mas é importante destacar que esse parâmetro não está amplamente acessível na prática clínica.

Nesse contexto, o ângulo de fase (AF), obtido por meio da avaliação por bioimpedância elétrica (BIA), surge como marcador alternativo de sarcopenia, uma vez que apresenta correlação com a massa muscular (Ruiz-Margáin *et al.*, 2021) e reflete a integridade e a funcionalidade das membranas celulares (Selberg; Selberg, 2002). O AF é considerado um indicador prognóstico para mortalidade, maior risco nutricional e maior tempo de internação (Kyle; Genton; Pichard, 2013). Além disso, sua aplicação permanece válida mesmo na presença de distúrbios hidroeletrólíticos, como o edema e a ascite (Hasse *et al.*, 2025).

Estudos publicados previamente propuseram pontos de corte do AF como marcador de sarcopenia (Bozic *et al.*, 2023; Ruiz-Margáin *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2019), de desnutrição (Ruiz-Margáin *et al.*, 2015; Saueressig *et al.*, 2020) em indivíduos com cirrose. Nesses estudos, a TC (Bozic *et al.*, 2023; Ruiz-Margáin *et al.*, 2021) e a absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) (Silva *et al.*, 2019) foram utilizadas como padrão-ouro. Além disso, visto que os principais determinantes dos valores de AF são o sexo e a idade, Barbosa-Silva *et al.* (2005) propuseram a criação de um índice em que os valores são padronizados de acordo com essas variáveis, denominado AF padronizado.

Dessa forma, considerando que valores reduzidos de AF como marcador nutricional foram associados à mortalidade em pacientes com cirrose descompensada, esse parâmetro pode

ser promissor para ser utilizado em associação ao MELD-Na. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto prognóstico da associação entre MELD-Na e AF na mortalidade de pacientes com cirrose descompensada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Cirrose

A doença hepática crônica (DHC) ocorre quando o fígado sofre um dano crônico seguido de uma resposta compensatória, que é a reparação tecidual após o processo patológico (Nayak *et al.*, 2019). Como parte desse processo, ocorre a fibrose hepática, caracterizada pela ativação e pela proliferação excessiva das células de defesa do fígado, acompanhadas de um aumento da deposição de matriz extracelular. O acúmulo resultante de tecido fibroso modifica a estrutura hepática e reduz sua capacidade funcional, favorecendo o surgimento de complicações (Golfeyz; Lewis; Weisberg, 2018). A cirrose é frequentemente diagnosticada em sua fase descompensada, momento em que os pacientes normalmente procuram atendimento médico devido às complicações decorrentes da doença (Fleming *et al.*, 2010).

A cirrose representa o estágio final da doença hepática crônica (Wiegand; Berg, 2013) e é uma das principais indicações para o transplante hepático. No Brasil, segundo o Registro Brasileiro de Transplantes, entre janeiro e setembro de 2025, foram realizados 1.923 transplantes de fígado, correspondendo a uma taxa de 12,1 por milhão de habitantes (ABTO, 2025). O desenvolvimento da cirrose é progressivo e pode decorrer de diferentes etiologias, incluindo infecções virais e o acúmulo de gordura intra-hepática associado ao consumo excessivo de álcool e/ou ao excesso de peso (Wiegand; Berg, 2013). O diagnóstico baseia-se em exames clínicos, bioquímicos e de imagem (Machicao, 2017). A incidência da cirrose varia amplamente conforme região geográfica, sexo, etnia e condição socioeconômica (Asrani *et al.*, 2019).

Entre as primeiras manifestações clínicas que indicam a descompensação estão a ascite, caracterizada pelo acúmulo de líquido na cavidade abdominal, frequentemente associada à progressão da doença, e o edema (Biggins *et al.*, 2021), sendo impulsionada pela função hepática comprometida, disfunção vascular e inflamação sistêmica (Lan *et al.*, 2024) e pela hipertensão portal (Bernardi; Caraceni, 2018; Pinzani; Rosselli; Zuckermann, 2011). A presença de ascite, em particular, está associada a maior risco de óbito e à necessidade do transplante hepático (Bruno *et al.*, 2013). A ascite pode evoluir para ascite refratária, sobretudo em pacientes que já apresentem ascite em estágio 3 na avaliação inicial, independentemente da pontuação no escore MELD (Balcar *et al.*, 2022).

A hipertensão portal, causada pelo aumento da resistência do fluxo sanguíneo no fígado (Simonetto; Liu; Kamath, 2019), está intimamente relacionada ao desenvolvimento da ascite (Tonon; Piano, 2023). No contexto de disfunção hepática, as células disfuncionais apresentam menor capacidade de produção de óxido nítrico, que é um vasodilatador, aumentando o tônus vascular e a resistência ao fluxo sanguíneo (Alukal; John; Thuluvath, 2020; Iwakiri, 2014; Martell, 2010). A redução do volume sanguíneo desencadeia hipovolemia e ativa sistemas neuro-humorais que promovem a vasoconstrição e retenção renal de sódio e água, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (Madoff *et al.*, 2021; Zaccherini *et al.*, 2021).

A ascite ocorre quando a formação de líquido ascítico excede a capacidade de reabsorção peritoneal, associada ao desenvolvimento de complicações como hiponatremia e síndrome hepatorenal (Alukal; John; Thuluvath, 2020). Além disso, a disfunção ventricular esquerda e a cardiomiopatia ocasionada pela cirrose podem reduzir o débito cardíaco e o volume sanguíneo, favorecendo a retenção de sódio e água e agravando a ascite (Zaccherini *et al.*, 2021).

Além da ascite, outras complicações podem ocorrer, como a gastropatia hipertensiva portal, sangramento de varizes esofágicas (Tsochatzis; Bosch; Burroughs, 2014), esplenomegalia (Krasinskas *et al.*, 2005), supercrescimento bacteriano do intestino delgado (Kurniawan *et al.*, 2020; Pimentel *et al.*, 2020), peritonite bacteriana e, em alguns pacientes, aumento da concentração de bilirrubina (Fleming *et al.*, 2010; Moreau *et al.*, 2013). Podem ainda ocorrer a encefalopatia hepática (EH) (Sapanlou *et al.*, 2020), que é uma condição neuropsiquiátrica grave e progressiva que se manifesta em pacientes com insuficiência hepática aguda e crônica, devido à metabolização e excreção inadequadas de substâncias tóxicas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, caracterizada por alterações cognitivas, comportamentais e motoras decorrentes da disfunção hepática e do acúmulo de substâncias neurotóxicas (Bernal *et al.*, 2007; Sapanlou *et al.*, 2020). A presença de EH está associada ao pior prognóstico e menor sobrevida em pacientes com cirrose (Bajaj J. S., 2010; Córdoba, 2011).

Nesse contexto, sistemas de estratificação prognóstica têm sido amplamente utilizados na prática clínica. A classificação Child-Pugh é uma das ferramentas à beira do leito mais utilizadas para avaliar a gravidade da doença hepática e estimar a gravidade da cirrose e a sobrevida dos pacientes. O Child-Pugh incorpora parâmetros clínicos (gravidade da encefalopatia hepática e da ascite) e laboratoriais (níveis séricos de bilirrubina, albumina, protrombina ou razão normalizada internacional - RNI) e classifica os pacientes em baixo risco

que são aqueles que apresentam compensação hepática (classe A, 5-6 pontos) e o risco intermediário (classe B, 7-9 pontos) e o alto risco (classe C, 10-15 pontos) apresentam descompensação hepática (Pugh *et al.*, 1973).

Além disso, há o MELD-Na, que constitui modelo prognóstico amplamente utilizado para estimar a mortalidade em pacientes com doença hepática avançada e para a priorização na fila de transplante hepático. Esse escore baseia-se exclusivamente em parâmetros bioquímicos laboratoriais, o que confere maior objetividade em comparação com sistemas que incluem variáveis clínicas subjetivas, como o Child-Pugh (Hoteit, 2008). Na conferência de consenso Baveno IV (Garcia-Tsao *et al.*, 2006), foram propostos quatro estágios da cirrose que foram associados ao aumento progressivo e significativo no risco de mortalidade (D'Amico; Garcia-Tsao; Pagliaro, 2006): (1) cirrose compensada sem varizes esofágicas; (2) cirrose compensada com varizes; (3) presença de ascite com ou sem varizes; (4) ocorrência de sangramento com ou sem ascite. Entretanto, evidências demonstram que pacientes descompensados com ascite apresentam prognóstico significativamente pior em comparação àqueles sem ascite, o que sugere que essa condição deve ser considerada uma importante variável de estratificação nesse grupo de pacientes (Zipprich *et al.*, 2012).

Posteriormente, um documento de posicionamento da *American Association for the Study of Liver Disease* reformulou o conceito de cirrose de uma condição estática para uma condição dinâmica, com progressão por estágios biológicos, morfológicos e clínicos, incentivando pesquisas clínicas nessa direção (Garcia-Tsao *et al.*, 2010). Outros estudos confirmaram a existência de estágios clínicos (Salvino *et al.*, 2009; Gomez *et al.*, 2013) e morfológicos (Kim *et al.*, 2012), bem como a correlação entre eles (Kim *et al.*, 2011; Rastogi *et al.*, 2013).

Em 2014, D'Amico *et al.* propuseram um sistema de estadiamento prognóstico da cirrose baseado nas complicações clínicas da doença. A partir da análise de uma coorte prospectiva com 494 pacientes, foram definidos cinco estágios: (1) cirrose compensada sem varizes, (2) cirrose compensada com varizes, (3) sangramento isolado, (4) primeira descompensação não hemorrágica e (5) eventos recorrentes de descompensação. Observou-se que, à medida que os pacientes progridem entre os estágios, há aumento significativo tanto na transição da doença quanto na mortalidade, que varia de 1,5% no estágio inicial até 88% no estágio mais avançado.

Além disso, os modelos citados mostram-se potencialmente independentes, indicando que a progressão clínica da cirrose pode ser melhor compreendida a partir da utilização de

diferentes escores de gravidade e dos estágios também propostos. Nesse contexto, vale destacar que a classificação B e C do Child-Pugh correspondem, de modo geral, à cirrose descompensada, uma vez que incorporam a presença de complicações clínicas como ascite e encefalopatia hepática e, apesar de suas limitações, o Child-Pugh permanece como ferramenta amplamente utilizada na prática clínica para a classificação da descompensação, sendo, portanto, ainda o método para esse cenário (Kok; Abraldes, 2019).

2.2 MELD, MELD-Na e MELD-Sarcopenia

O escore *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) é utilizado para prever sobrevida nos pacientes com doença hepática avançada, no qual valores mais altos estão associados a maior gravidade e probabilidade de óbito (Hoteit, 2008). O escore MELD é considerado um índice preciso para funcionalidade hepática, utilizado para prever com precisão a morbimortalidade da doença hepática crônica (Navaneethan; Jayanthi, 2007). O objetivo é identificar pacientes que possam vir a ter descompensação da cirrose, sendo preditor de mortalidade em três meses. O MELD é calculado utilizando uma fórmula matemática ($MELD = (0,957 \times \ln [Cr]) + (0,378 \times \ln [bilirrubina]) + (1,120 \times \ln [INR]) + 0,643$, sendo o logaritmo na base e, $\log_e$) que considera os níveis de creatinina, bilirrubina total e o tempo de protrombina (Kamath, 2001). A pontuação varia de 6 a 40, sendo valores mais elevados associados a maior gravidade da disfunção hepática e maior prioridade para transplante hepático. Embora seja baseado em critérios objetivos, o MELD ainda apresenta limitações. A hiponatremia, por exemplo, é preditora independente de mortalidade (Biggins *et al.*, 2005; Huo *et al.*, 2008; Londono *et al.*, 2007) por refletir o desequilíbrio hemodinâmico característico da cirrose e o risco aumentado de síndrome hepatorenal (Arroyo *et al.*, 1988; Ginès *et al.*, 1993; Porcel *et al.*, 2002).

Nesse sentido, o sódio sérico foi incorporado ao MELD (MELD-Na) para melhorar a predição de mortalidade (Biggins *et al.*, 2005; Huo *et al.*, 2008). Esse modelo matemático ($MELD-Na = MELD + 1,32 \times (137 - Na) - [0,033 \times MELD \times (137 - Na)]$), com pontuação variável de 6 a 40, passou a ser utilizado para a alocação de pacientes na lista de transplante hepático no Brasil (Ministério da Saúde, 2019), e na região da Eurotransplant, que abrange países como Áustria, Bélgica, Croácia, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Países Baixos e Eslovênia (Goudsmit *et al.*, 2021). Embora o MELD-Na apresente melhor desempenho para prever mortalidade (Machicao, 2017; Porcel *et al.*, 2002), esse escore ainda possui limitações,

especialmente por não incorporar variáveis nutricionais, que estão associadas com o pior prognóstico nesses pacientes (Atiemo *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2025; Trivedi, 2022; Wood *et al.*, 2021). Com o intuito de melhorar a predição de mortalidade, Montano-Loza *et al.* (2015) propuseram a inclusão do diagnóstico de sarcopenia ao MELD, criando o MELD-Sarcopenia.

A sarcopenia pode ser uma complicação comum nos pacientes em estágio terminal, principalmente naqueles que estão em lista para o transplante hepático. A sarcopenia influencia negativamente os resultados pós-operatórios, como menor qualidade de vida, risco de infecção, maior tempo de internação hospitalar e mortalidade (Bischoff *et al.*, 2020; Lai *et al.*, 2021). A desnutrição, que pode acontecer concomitantemente à sarcopenia, pode ocorrer em pacientes devido à anorexia, náusea, vômito, efeitos colaterais de medicamentos e desequilíbrios hidroeletrólíticos causados por insuficiência renal (Cichoż-Lach; Michalak, 2017).

Segundo o primeiro guia prático sobre o manejo da desnutrição, fragilidade e sarcopenia em pacientes com cirrose da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), a sarcopenia foi definida como uma representação fenotípica da perda de massa muscular e é um fator prognóstico de desfechos clínicos desfavoráveis, como maior mortalidade, aumento do risco de complicações da cirrose e piores resultados antes e após o transplante hepático (Lai *et al.*, 2021). Dessa forma, Montano-Loza *et al.* (2015) avaliaram se a inclusão da avaliação da massa muscular ao MELD poderia melhorar a predição de mortalidade desses pacientes. Para isso, foi utilizado o índice de massa muscular esquelética avaliado no nível da terceira vértebra lombar (L3) em imagens de TC. A sarcopenia foi definida usando pontos de corte específicos para baixa massa muscular por sexo e índice de massa corporal (IMC) ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$: $< 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres e $< 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens, e $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$: $< 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres e $< 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens) de pacientes com câncer (Martin *et al.*, 2013). Os autores observaram que a inclusão da baixa massa muscular foi associada à melhora da predição de mortalidade, principalmente nos pacientes que apresentam escores MELD menores que 15 (Montano-Loza *et al.*, 2015).

Outros autores também avaliaram a inclusão da avaliação da sarcopenia ao escore MELD (MELD-Sarcopenia) e identificaram melhor desempenho prognóstico do que escores que incluíam albumina e o próprio MELD em pacientes com carcinoma hepatocelular na lista de espera para transplante hepático (Alsebaey *et al.*, 2021), pós-TIPS (Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular) (Bai *et al.*, 2022), com cirrose compensada e também nas fases iniciais da descompensação (Kang *et al.*, 2018). No estudo de Yang *et al.* (2023), o MELD-

Sarcopenia e a menor densidade mineral óssea foram identificados como fatores preditivos para readmissão hospitalar em curto prazo em pacientes com encefalopatia hepática. Além disso, os autores relataram que a sarcopenia esteve associada à maior incidência de óbito na lista de espera para transplante hepático, sobretudo entre pacientes com MELD mais baixo. Embora o MELD-Sarcopenia tenha apresentado resultados promissores, (van Vugt *et al.*, 2018) não observaram a melhora na predição da mortalidade de pacientes que aguardavam o transplante hepático.

Para o diagnóstico da sarcopenia, devem ser avaliadas a massa muscular, força muscular e o desempenho físico. Entretanto, o MELD-Sarcopenia foi desenvolvido a partir de dados de TC, avaliando somente a quantidade de massa muscular. Embora a TC seja considerada o padrão-ouro para avaliação da massa muscular (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019), trata-se de um método de alto custo, o que limita sua utilização apenas para esse propósito (Carey *et al.*, 2019). Em pacientes com DHC, a TC é frequentemente realizada para avaliação clínica e, neste caso, torna-se um método de conveniência para a avaliação da massa muscular (Paris *et al.*, 2020).

2.3 Aplicação do ângulo de fase como biomarcador de integridade e funcionalidade celular e definição de valores reduzidos em pacientes com cirrose

O AF é um parâmetro obtido por meio da avaliação por BIA a partir da impedância, ou seja, dos valores brutos de resistência e reatância, sendo a impedância o termo usado para descrever a combinação das duas. Esses valores são mensurados pela passagem de uma corrente elétrica de baixa intensidade pelo corpo. A resistência (resistência resistiva) está relacionada à quantidade de água corporal e à capacidade dos tecidos de conduzir corrente elétrica, enquanto a reatância (resistência capacitiva) é a oposição à passagem da corrente elétrica causada pelas membranas celulares, estando relacionada à integridade e à funcionalidade dessas estruturas. Esse parâmetro está associado à capacitância, ou seja, à capacidade das membranas celulares de armazenar carga elétrica, o que provoca um atraso na passagem da corrente elétrica pelas membranas celulares (Baumgartner *et al.*, 1991).

O AF é determinado pelo cálculo da arcotangente da razão entre a reatância e a resistência corporal obtidas pelo exame de bioimpedância (Baumgartner *et al.*, 1991). A partir da compreensão dos parâmetros de resistência e reatância, é possível entender como a bioimpedância se comporta em diferentes frequências, o que fundamenta a distinção entre as

técnicas de frequência única e de múltiplas frequências. A BIA de frequência única, geralmente realizada a 50 kHz com eletrodos posicionados na mão e no pé, não mede diretamente a água corporal total, mas reflete uma combinação das resistividades dos compartimentos intra e extracelular. Seus resultados baseiam-se em equações empíricas desenvolvidas para indivíduos saudáveis. Embora não seja adequada em situações de alteração do estado de hidratação, essa técnica é útil para estimar a massa livre de gordura e a água corporal total em indivíduos hidratados, porém não permite a diferenciação da água intracelular (Gudivaka *et al.*, 1999).

Por sua vez, a BIA de múltiplas frequências utiliza modelos empíricos de regressão linear e incorpora medições de impedância em diferentes frequências (0, 1, 5, 50, 100, 200 até 500 kHz), possibilitando a avaliação da massa livre de gordura, da água corporal total e dos compartimentos intra e extracelular. No entanto, observa-se baixa reprodutibilidade em frequências inferiores a 5kHz e superiores a 200 kHz, especialmente no que se refere à reatância em baixas frequências (Hannan *et al.*, 1994). A frequência de 50 kHz, geralmente utilizada na maioria dos equipamentos de BIA, é aquela em que o AF apresenta maior acurácia de mensuração (Ward; Brantlov, 2023). Em uma revisão sistemática que incluiu estudos com indivíduos de ambos os sexos e diferentes idades e etnias, foi demonstrado que os valores de AF são reduzidos na presença de sarcopenia (Di Vincenzo *et al.*, 2021). Especificamente em pacientes com cirrose, há estudos que relacionam o AF à desnutrição (Belarmino *et al.*, 2017; Ruiz-Margáin *et al.*, 2015; Saueressig *et al.*, 2020), caquexia (Ruiz-Margáin *et al.*, 2016) e sarcopenia (Bozic *et al.*, 2023; Ruiz-Margáin *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2019).

No estudo de coorte prospectivo conduzido por Ruiz-Margáin *et al.* (2015) com 249 pacientes (homens e mulheres) do ambulatório de gastroenterologia e hepatologia de um hospital de terceiro nível na Cidade do México, foi avaliada a associação entre desnutrição avaliada por meio do AF e mortalidade em pacientes com cirrose, utilizando o AF aferido pela BIA RJL Quantum IV (Clinton Township, MI, EUA) com correntes elétricas de 800 μ A a 50 kHz. A desnutrição foi estimada a partir de um estudo piloto que utilizou a área sob a curva ROC, obtendo um $AF \leq 4,9^\circ$ (dados não publicados). A análise de sobrevida demonstrou maior mortalidade no grupo com desnutrição em comparação ao grupo bem nutrido. Observou-se, ainda, maior mortalidade em pacientes com cirrose compensada, segundo as classificações de Child–Pugh ($p = 0,002$) e MELD ($p = 0,008$), quando a desnutrição estava presente. A desnutrição manteve associação independente com mortalidade ($HR = 2,15$; IC 95%: 1,18–3,92). Este foi o primeiro estudo a demonstrar maior mortalidade em pacientes com cirrose

descompensada e desnutrição, evidenciando que a desnutrição, estimada por $AF \leq 4,9^\circ$, constitui fator prognóstico independente nesse grupo.

Posteriormente, Ruiz-Margáin *et al.* (2016) conduziram um estudo de coorte prospectivo, cujo objetivo foi avaliar a associação entre o AF e a incidência de encefalopatia hepática, classificada de acordo com os critérios de West Haven, durante o acompanhamento de longo prazo de pacientes com cirrose. O AF foi mensurado por BIA, utilizando o equipamento RJL Quantum IV (Clinton Township, MI, Estados Unidos), aplicando corrente elétrica alternada de 800 μ A a 50 kHz. Neste estudo, eles associaram a maior incidência da encefalopatia à caquexia, que foi estabelecida quando o paciente apresentava $AF \leq 4,9^\circ$, ponto de corte específico para a população de estudo (Ruiz-Margáin *et al.*, 2015), junto à perda de massa muscular, de gordura e presença de inflamação (Plauth, 2002). Os resultados demonstraram que valores de $AF \leq 4,9^\circ$ foram associados a maior incidência de encefalopatia hepática e que o AF foi um marcador nutricional útil para avaliar a presença de caquexia. Demonstrando que o uso do AF pode constituir um marcador nutricional relevante e possível de ser incorporado à avaliação de pacientes com cirrose.

No estudo conduzido por Belarmino *et al.* (2017), foi avaliado o valor prognóstico do AF, obtido por análise de BIA, na predição de óbito em pacientes do sexo masculino com cirrose. A mensuração foi realizada a 50 kHz, utilizando o modelo Bodystat 4000 (Bodystat Ltd., Douglas, Ilha de Man, Ilhas Britânicas). O risco de óbito foi analisado com base no ponto de corte de $AF \leq 4,9^\circ$, previamente proposto por Ruiz-Margáin *et al.* (2015) como marcador de desnutrição. Os resultados demonstraram que valores de $AF \leq 4,9^\circ$ estiveram independentemente associados à maior mortalidade em pacientes masculinos com cirrose, reforçando seu potencial como marcador prognóstico possivelmente relacionado ao estado nutricional.

Em um estudo transversal e prospectivo conduzido por Silva *et al.* (2019), realizado com pacientes do sexo masculino com cirrose, investigou-se a associação entre valores reduzidos de AF para prever mortalidade em pacientes com cirrose, utilizando o valor de $\leq 4,9^\circ$ proposto por Ruiz-Margáin *et al.* (2015). Os pacientes foram avaliados por BIA a 50 kHz (Bodystat 4000, Bodystat Ltd., Douglas, Ilha de Man, Ilhas Britânicas) e alterações clínicas e nutricionais. O diagnóstico de sarcopenia foi definido por índice de massa muscular apendicular esquelética $< 7,0 \text{ kg/m}^2$, avaliado por DXA, e força de preensão manual não dominante $< 27 \text{ kg}$, mensurada por dinamometria (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). Os resultados demonstraram correlação entre $AF \leq 4,9^\circ$ e depleções clínicas e nutricionais, além de evidenciar, pela primeira

vez, associação com sarcopenia. Na análise da área sob a curva ROC, foi identificado um valor de corte de $AF \leq 5,05^\circ$ com sensibilidade de 73,3% e especificidade de 61,5% para o diagnóstico de sarcopenia ($p < 0,001$, IC 95% 0,598–0,872) em pacientes com cirrose.

No estudo de coorte prospectivo conduzido por Saueressig *et al.* (2020), avaliou-se o estado nutricional por meio da Avaliação Global Subjetiva (ASG) e sua associação com mortalidade em um período de 6 meses em pacientes do sexo masculino (63%) com cirrose descompensada. O melhor ponto de corte da AF para estimar o diagnóstico de desnutrição foi determinado por meio da análise da curva ROC, estabelecendo-se $AF \leq 5,52^\circ$. Além disso, observou-se que pacientes classificados como desnutridos segundo o AF (58,8%; $n = 57$) apresentaram maior risco de óbito em seis meses (HR = 3,44; IC 95%: 1,51–7,84; $p = 0,003$), e que cada aumento de 1° nos valores de AF esteve associado a uma redução de 53% no risco de óbito nesse período.

Em estudo observacional de Ruiz-Margáin *et al.* (2021), no qual a TC foi utilizada para obtenção do índice de massa muscular esquelética, foi identificada correlação moderada entre esse índice e o AF nos pacientes avaliados. O AF foi mensurado por BIA (Quantum IV - RJL Systems, Minneapolis, MN), baseado em corrente alternada de 800 μA a 50 kHz. Além disso, os autores demonstraram que os valores de AF não foram influenciados pela presença de ascite e estabeleceram pontos de corte de AF como marcador de sarcopenia para homens ($\leq 5,6^\circ$) e para mulheres ($\leq 5,4^\circ$).

Em outro estudo observacional e prospectivo conduzido por Bozic *et al.* (2023), foi avaliada a sarcopenia em pacientes com cirrose. A composição corporal foi avaliada por meio do índice de massa muscular esquelética a nível da terceira vértebra lombar e também foi mensurada por BIA multifrequencial (Tanita MC-780MA - Tanita Corporation, Tóquio, Japão), que opera com corrente de 90 μA em três frequências (5, 50 e 250 kHz). Foram avaliados indivíduos do sexo masculino (85%) e do sexo feminino (15%). Foi observada uma correlação razoável entre os parâmetros da BIA e o L3-índice de massa muscular esquelética. Diante disso, foram propostos pontos de corte de $\leq 5,05^\circ$ para AF na detecção de sarcopenia em pacientes caucasianos com cirrose. Embora o desempenho diagnóstico da BIA tenha sido considerado moderado, os achados evidenciaram seu potencial na prática clínica e o impacto negativo da perda de massa muscular nos desfechos desses pacientes.

Em indivíduos saudáveis, Barbosa-Silva *et al.* (2005) conduziram um estudo observacional com 1.967 adultos saudáveis (18–94 anos) para estabelecer médias populacionais e desvios-padrão de AF como valores de referência. Utilizando medidas de resistência e

reatância, bem como estimativas de composição corporal, os autores compararam o AF segundo sexo, idade, IMC e percentual de gordura. Diante dos resultados obtidos, os autores concluíram que o AF varia conforme sexo e idade, e que os valores obtidos podem servir como referência para uso clínico. Neste estudo, 58% eram mulheres e os autores verificaram que elas apresentaram idade significativamente maior do que os homens. O IMC médio da amostra foi de 25,9 kg/m², não havendo diferença significativa entre os sexos. O AF foi significativamente mais elevado nos homens em comparação às mulheres ($7,48^\circ \pm 1,10$ vs. $6,53^\circ \pm 1,01$, respectivamente; $p < 0,001$). Observou-se também uma correlação positiva entre o AF e o IMC ($R^2 = 0,17$), bem como correlação negativa com a idade e o percentual de gordura corporal ($R^2 = -0,49$ e $-0,32$, respectivamente), sendo todas as correlações estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Sendo o sexo e a idade os responsáveis pela maior variabilidade do AF.

Posteriormente, no estudo transversal de Gonzalez *et al.* (2016), que incluiu 1.442 participantes, dos quais 58,5% eram mulheres, cujo objetivo foi verificar de que maneira os componentes da composição corporal podem explicar o AF, demonstrou-se que a idade é o principal preditor do AF em homens e mulheres, seguida pela massa livre de gordura e pela altura. Maior idade, altura, IMC e relação água extracelular/água intracelular estiveram associados ao menor valor de AF, o que reforça a importância da padronização do AF em indivíduos saudáveis como marcador comparativo, pois a falta de valores de referência limita o uso do AF em determinadas situações, como clínicas e também epidemiológicas. O AF padronizado foi proposto como um índice ajustado para sexo e idade. Sua fórmula é expressa como: $AFP = \frac{AF \text{ medido} - AF \text{ médio (para idade e sexo)}}{\text{Desvio padrão da população (para idade e sexo)}}$. Esse indicador avalia a integridade celular e o estado nutricional, permitindo comparações mais adequadas entre indivíduos e diferentes condições clínicas (Barbosa-Silva *et al.*, 2005). Maiores valores de AF são esperados em indivíduos saudáveis, enquanto valores reduzidos são típicos de pacientes crônicos.

Diante disso, a associação dos valores de AF e dos valores reduzidos de AF propostos na literatura ao escore MELD-Na surge como um parâmetro promissor como marcador da qualidade muscular, estado nutricional e óbito em pacientes com cirrose descompensada.

REFERÊNCIAS

ABTO. **Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / SETEMBRO - 2025.** São Paulo, 2025.

ALSEBAEY, Ayman *et al.* MELD-Sarcopenia is Better than ALBI and MELD Score in Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, vol. 22, nº 7, p. 2005–2009, 2021.

ALUKAL, Joseph J.; JOHN, Savio; THULUVATH, Paul J. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. **American Journal of Gastroenterology**, vol. 115, nº 11, p. 1775–1785, 2020.

ALVES, Bruna Cherubini *et al.* Predicting dry weight in patients with cirrhotic ascites undergoing large-volume paracentesis. **Clinical Nutrition ESPEN**, vol. 54, p. 34–40, 2023.

ANGELI, Paolo *et al.* Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. **Hepatology**, vol. 44, nº 6, p. 1535–1542, 2006.

ARROYO, V. *et al.* Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, vol. 6, nº 2, p. 239–257, 1988.

ASRANI, Sumeet K. *et al.* Burden of liver diseases in the world. **Journal of Hepatology**, vol. 70, nº 1, p. 151–171, 2019.

ATIEMO, K. *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. **American Journal of Transplantation**, vol. 17, nº 9, p. 2410–2419, 2017.

BAI, Yao-wei *et al.* Inclusion of sarcopenia improves the prognostic value of MELD score in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, vol. 34, nº 9, p. 948–955, 2022.

BAJAJ J. S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, vol. 31, nº 5, p. 537–547, 2010.

BALCAR, Lorenz *et al.* Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. **JHEP Reports**, vol. 4, nº 8, p. 100513, 2022.

BARBOSA-SILVA, Maria Cristina G *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 82, nº 1, p. 49–52, 2005.

BAUMGARTNER, RN *et al.* Body composition in elderly people: effect of criterion estimates on predictive equations. **The American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 53, nº 6, p. 1345–1353, 1991.

BELARMINO, Giliane *et al.* Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. **World Journal of Hepatology**, vol. 9, n° 7, p. 401, 2017.

BERNAL, William *et al.* Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. **Hepatology**, vol. 46, n° 6, p. 1844–1852, 2007.

BERNARDI, Mauro; CARACENI, Paolo. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, vol. 15, n° 12, p. 753–764, 2018.

BIGGINS, Scott W. *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**, vol. 74, n° 2, p. 1014–1048, 2021.

BIGGINS, Scott W. *et al.* Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. **Gastroenterology**, vol. 130, n° 6, p. 1652–1660, 2006.

BIGGINS, Scott W. *et al.* Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. **Hepatology**, vol. 41, n° 1, p. 32–39, 2005.

BISCHOFF, Stephan C. *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. **Clinical Nutrition**, vol. 39, n° 12, p. 3533–3562, 2020.

BORRONI, G. *et al.* Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. **Digestive and Liver Disease**, vol. 32, n° 7, p. 605–610, 2000.

BOZIC, Dorotea *et al.* Detection of Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis Using the Bioelectrical Impedance Analysis. **Nutrients**, vol. 15, n° 15, 2023. Disponível em: Acesso em: 12 ago. 2024.

BRUNO, Savino *et al.* Mortality Risk According to Different Clinical Characteristics of First Episode of Liver Decompensation in Cirrhotic Patients: A Nationwide, Prospective, 3-Year Follow-Up Study in Italy. **American Journal of Gastroenterology**, vol. 108, n° 7, p. 1112–1122, 2013.

CAREY, Elizabeth J. *et al.* A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. **Hepatology**, vol. 70, n° 5, p. 1816–1829, 2019.

CICHOŹ-LACH, Halina; MICHALAK, Agata. A Comprehensive Review of Bioelectrical Impedance Analysis and Other Methods in the Assessment of Nutritional Status in Patients with Liver Cirrhosis. **Gastroenterology Research and Practice**, vol. 2017, p. 1–10, 2017.

CÓRDOBA, Juan. New assessment of hepatic encephalopathy. **Journal of Hepatology**, vol. 54, n° 5, p. 1030–1040, 2011.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, vol. 48, n° 1, p. 16–31, 2019.

DAJTI, Elton *et al.* Sarcopenia evaluated by EASL/AASLD computed tomography-based criteria predicts mortality in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. **JHEP Reports**, vol. 6, n° 8, p. 101113, 2024.

D'AMICO, G. *et al.* Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, vol. 39, n° 10, p. 1180–1193, 2014.

D'AMICO, Gennaro; GARCIA-TSAO, Guadalupe; PAGLIARO, Luigi. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, vol. 44, n° 1, p. 217–231, 2006.

DETSKY, AS *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, vol. 11, n° 1, p. 8–13, 1987.

DI VINCENZO, Olivia *et al.* Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. **Clinical Nutrition**, vol. 40, n° 5, p. 3052–3061, 2021.

FERREIRA, Livia G. *et al.* Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. **Clinical Transplantation**, vol. 25, n° 2, p. 248–254, 2011.

FERREIRA, Livia G. *et al.* Resting Energy Expenditure, Body Composition, and Dietary Intake. **Transplantation**, vol. 96, n° 6, p. 579–585, 2013.

FLEMING, K. M. *et al.* The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, vol. 32, n° 11–12, p. 1343–1350, 2010.

FREITAS, Alexandre Coutinho Teixeira de *et al.* IMPACT OF MELD SODIUM ON LIVER TRANSPLANTATION WAITING LIST. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, vol. 32, n° 3, 2019.

GARCIA-TSAO, Guadalupe *et al.* Now there are many (stages) where before there was one. **Hepatology**, vol. 51, n° 4, p. 1445–1449, 2010.

GARCIA-TSAO G *et al.* Portal hypertension IV : proceedings from the Fourth Baveno. 2006, Chennai, India. (ROBERTO DE FRANCHIS, Org.) **Anais [...]**. Chennai, India: Blackwell Publishing Ltd, 2006. p. 47–100.

GINÈS, Angels *et al.* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. **Gastroenterology**, vol. 105, n° 1, p. 229–236, 1993.

GOLFEYZ, Shmuel; LEWIS, Sara; WEISBERG, Ilan S. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, vol. 12, n° 8, p. 767–778, 2018.

GOMEZ, Eduardo Vilar *et al.* The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study. **Journal of Hepatology**, vol. 58, n° 3, p. 434–444, 2013.

GOUDSMIT, Ben F.J. *et al.* Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. **American Journal of Transplantation**, vol. 21, n° 1, p. 229–240, 2021.

GUDIVAKA, R. *et al.* Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. **Journal of Applied Physiology**, vol. 87, n° 3, p. 1087–1096, 1999.

HANNAN, W. J. *et al.* Evaluation of Multi-Frequency Bio-Impedance Analysis for the Assessment of Extracellular and Total Body Water in Surgical Patients. **Clinical Science**, vol. 86, n° 4, p. 479–485, 1994.

HARA, Nagisa *et al.* Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. **Internal Medicine**, vol. 55, n° 8, p. 863–870, 2016.

HASSE, Jeanette M. *et al.* Phase angle as a reproducible bedside tool to assess reduced muscle mass in patients with decompensated cirrhosis and ascites: An observational cross-sectional study. **Nutrition in Clinical Practice**, vol. 40, n° 5, p. 1107–1114, 2025.

HOTEIT, Maarouf-A. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 14, n° 11, p. 1774, 2008.

HUISMAN, Ellen J. *et al.* Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, vol. 23, n° 11, p. 982–989, 2011.

HUO, Teh-Ia *et al.* Comparison of four model for end-stage liver disease–based prognostic systems for cirrhosis. **Liver Transplantation**, vol. 14, n° 6, p. 837–844, 2008.

IWAKIRI, Yasuko. Pathophysiology of Portal Hypertension. **Clinics in Liver Disease**, vol. 18, n° 2, p. 281–291, 2014.

KAMATH, P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, vol. 33, n° 2, p. 464–470, 2001.

KANG, Seong Hee *et al.* Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, vol. 9, n° 5, p. 860–870, 2018.

KIM, Moon Young *et al.* Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. **Journal of Hepatology**, vol. 55, n° 5, p. 1004–1009, 2011.

KIM, W. Ray *et al.* Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. **New England Journal of Medicine**, vol. 359, n° 10, p. 1018–1026, 2008.

KIM, Seung Up *et al.* The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. **Journal of Hepatology**, vol. 57, n° 3, p. 556–563, 2012.

KIM, Sung-Eun; KIM, Dong Joon. Sarcopenia as a prognostic indicator of liver cirrhosis. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, vol. 13, n° 1, p. 8–10, 2022.

KOK, Beverley; ABRALDES, Juan. Child–Pugh Classification: Time to Abandon?. **Seminars in Liver Disease**, vol. 39, n° 01, p. 096–103, 2019.

KRASINSKAS, Alyssa M. *et al.* Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. **Liver Transplantation**, vol. 11, n° 6, p. 627–634, 2005.

KURNIAWAN, Alvin Hartanto *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO): Result of Altered Defensive Mechanism in Gastrointestinal – A Review. **The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy**, vol. 21, n° 1, p. 38–44, 2020.

KYLE, Ursula G.; GENTON, Laurence; PICHARD, Claude. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. **Clinical Nutrition**, vol. 32, n° 2, p. 294–299, 2013.

LAI, Jennifer C. *et al.* Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, vol. 74, n° 3, p. 1611–1644, 2021.

LAN, Tian *et al.* Recent developments in the management of ascites in cirrhosis. **United European Gastroenterology Journal**, vol. 12, n° 2, p. 261–272, 2024.

LLAMES, Lucía *et al.* Values of the phase angle by bioelectrical impedance: Nutritional status and prognostic value. **Nutricion Hospitalaria**, vol. 28, n° 2, p. 286–295, 2013.

LONDONO, M.-C. *et al.* MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. **Gut**, vol. 56, n° 9, p. 1283–1290, 2007.

MACHICAO, Victor Ilich. Model for End-Stage Liver Disease–Sodium Score. **Clinics in Liver Disease**, vol. 21, n° 2, p. 275–287, 2017.

MADOFF, David C. *et al.* Management of Refractory Ascites Due to Portal Hypertension: Current Status. **Radiology**, vol. 298, n° 3, p. 493–504, 2021.

MARCELLIN, Patrick; KUTALA, Blaise K. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. **Liver International**, vol. 38, n° S1, p. 2–6, 2018.

MARTELL, María. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. **World Journal of Hepatology**, vol. 2, n° 6, p. 208, 2010.

MARTIN, Lisa *et al.* Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 31, n° 12, p. 1539–1547, 2013.

MERLI, Manuela *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, vol. 70, n° 1, p. 172–193, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 2.049, de 9 de agosto de 2019.** 2019.

MIZUBUTI, Y. G. G. *et al.* Comparing the effects of whey and casein supplementation on nutritional status and immune parameters in patients with chronic liver disease: a randomised double-blind controlled trial. **British Journal of Nutrition**, vol. 125, nº 7, p. 768–779, 2021.

MONTANO-LOZA, Aldo J. *et al.* Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. **Clinical and Translational Gastroenterology**, vol. 6, nº 7, 2015.

MOORE, Oliver *et al.* The unwell patient with advanced chronic liver disease: when to use each score? **BMC Medicine**, vol. 23, nº 1, p. 413, 2025.

MOREAU, Richard *et al.* Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. **Gastroenterology**, vol. 144, nº 7, p. 1426-1437.e9, 2013.

NAVANEETHAN, U; JAYANTHI, V. Evaluation of MELD for Prediction of Mortality in Decompensated Chronic Hepatitis B. **The American Journal of Gastroenterology**, vol. 102, nº 2, p. 455–455, 2007.

NAYAK, Akash *et al.* Computer-aided diagnosis of cirrhosis and hepatocellular carcinoma using multi-phase abdomen CT. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, vol. 14, nº 8, p. 1341–1352, 2019.

PARIS, Michael T. *et al.* Automated body composition analysis of clinically acquired computed tomography scans using neural networks. **Clinical Nutrition**, vol. 39, nº 10, p. 3049–3055, 2020.

PIMENTEL, Mark *et al.* ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **American Journal of Gastroenterology**, vol. 115, nº 2, p. 165–178, 2020.

PINZANI, Massimo; ROSSELLI, Matteo; ZUCKERMANN, Michele. Liver cirrhosis. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, vol. 25, nº 2, p. 281–290, 2011.

PIRLICH, Matthias *et al.* Bioelectrical Impedance Analysis Is A Useful Bedside Technique to Assess Malnutrition in Cirrhotic Patients With and Without Ascites. **Hepatology**, vol. 32, nº 6, p. 1208–1215, 2000.

PORCEL, Almudena *et al.* Dilutional Hyponatremia in Patients With Cirrhosis and Ascites. **Archives of Internal Medicine**, vol. 162, nº 3, p. 323, 2002.

PUGH, R N H *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Journal of British Surgery**, vol. 60, nº 8, p. 646–649, 1973.

RASTOGI, Archana *et al.* Cirrhosis histology and Laennec staging system correlate with high portal pressure. **Histopathology**, vol. 62, nº 5, p. 731–741, 2013.

REIG, Maria *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. **Journal of Hepatology**, vol. 76, nº 3, p. 681–693, 2022.

RIBEIRO, Helem Sena *et al.* Energy Balance and Nutrition Status: A Prospective Assessment of Patients Undergoing Liver Transplantation. **Nutrition in Clinical Practice**, vol. 35, nº 1, p. 126–132, 2020.

ROMÁN, Eva *et al.* Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis. **Scientific Reports**, vol. 11, nº 1, p. 20415, 2021.

RUF, Andres E. *et al.* Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. **Liver Transplantation**, vol. 11, nº 3, p. 336–343, 2005.

RUIZ-MARGÁIN, Astrid *et al.* Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 22, nº 45, 2016.

RUIZ-MARGÁIN, Astrid *et al.* Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. **Digestive and Liver Disease**, vol. 47, nº 4, p. 309–314, 2015.

RUIZ-MARGÁIN, Astrid *et al.* Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, vol. 19, nº 9, p. 1941-1949.e2, 2021. Disponível em: Acesso em: 12 ago. 2024.

SANTOS, Livia Alves Amaral *et al.* Refining dual-energy x-ray absorptiometry data to predict mortality among cirrhotic outpatients: A retrospective study. **Nutrition**, vol. 85, p. 111132, 2021.

SAUERESSIG, Camila *et al.* Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. **Nutrition in Clinical Practice**, vol. 35, nº 6, p. 1061–1069, 2020.

SAUERESSIG, Camila; LUFT, Vivian C.; DALL'ALBA, Valesca. Measurement of mid-arm circumference as a starting point for nutritional assessment of patients with decompensated cirrhosis: A prospective cohort study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, vol. 36, nº 1, p. 116–125, 2023.

SELBERG, Oliver; SELBERG, Daniela. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **European Journal of Applied Physiology**, vol. 86, nº 6, p. 509–516, 2002.

SEPANLOU, Sadaf G *et al.* 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. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, vol. 5, nº 3, p. 245–266, 2020.

SILVA, Dannieli do Espirito Santo *et al.* Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. **Clinical Nutrition ESPEN**, vol. 32, p. 56–60, 2019.

SIMONETTO, Douglas A.; LIU, Mengfei; KAMATH, Patrick S. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. **Mayo Clinic Proceedings**, vol. 94, n° 4, p. 714–726, 2019.

TONON, Marta; PIANO, Salvatore. Cirrhosis and Portal Hypertension. **Medical Clinics of North America**, vol. 107, n° 3, p. 505–516, 2023.

TRIVEDI, Hirsh D. The Evolution of the MELD Score and Its Implications in Liver Transplant Allocation: A Beginner's Guide for Trainees. **ACG Case Reports Journal**, vol. 9, n° 5, p. e00763, 2022.

TSOCHATZIS, Emmanuel A; BOSCH, Jaime; BURROUGHS, Andrew K. Liver cirrhosis. **The Lancet**, vol. 383, n° 9930, p. 1749–1761, 2014.

VAN VUGT, Jeroen Laurens Ad *et al.* A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. **Journal of Hepatology**, vol. 68, n° 4, p. 707–714, 2018.

WARD, Leigh C.; BRANTLOV, Steven. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, vol. 24, n° 3, p. 381–391, 2023.

WIEGAND, Johannes; BERG, Thomas. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. **Deutsches Ärzteblatt international**, 2013.

WOOD, Nicholas L. *et al.* Correcting the sex disparity in MELD-Na. **American Journal of Transplantation**, vol. 21, n° 10, p. 3296–3304, 2021.

YANG, Shuo *et al.* Meld-sarcopenia score and skeletal muscle density predicts short-term readmission of patients with hepatic encephalopathy. **European Journal of Radiology**, vol. 169, p. 111178, 2023.

ZACCHERINI, Giacomo *et al.* Management of Ascites in Patients with Cirrhosis: An Update. **Journal of Clinical Medicine**, vol. 10, n° 22, p. 5226, 2021.

ZHANG, Wei *et al.* Comparison of MELD, MELD-Na and MELD-sarcopenia in predicting mortality in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. **Journal of Hepatology**, vol. 73, p. S769, 2020.

ZIPPRICH, Alexander *et al.* Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. **Liver International**, vol. 32, n° 9, p. 1407–1414, 2012.

SEGUNDA PARTE - ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo – Incorporating of phase angle to the MELD-Na score improves mortality prediction in decompensated cirrhosis

Taís Ribeiro Fernandes¹, Bárbara Chaves Santos², Samanta Catherine Ferreira³, Valesca Dall’Alba³, Livia Alves Amaral Santos⁴, Fernando Gomes Romeiro⁵, Rosângela Passos de Jesus⁶, Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira⁶, Vivian Cristine Luft⁷, Livia Garcia Ferreira¹
^{1,3} Graduate Program in Nutrition and Health; Department of Nutrition, Universidade Federal de Lavras – Lavras, Minas Gerais – Brazil.

² Department of Agricultural, Food & Nutritional Science, University of Alberta, Canada

³ Graduate Program in Sciences in Gastroenterology and Hepatology, and Graduate Program in Food, Nutrition and Health of Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴ Londrina State University - UEL, Londrina, Paraná State, Brazil

⁵ Gastroenterology division, Department of Internal Medicine, São Paulo State University UNESP, Botucatu, São Paulo State, Brazil

⁶ Graduate Program in Food, Nutrition and Health, Department of Nutrition, School of Nutrition, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

⁷ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Graduate Program in Food, Nutrition and Health, and Graduate Program in Epidemiology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul

E-mail:

tais.fernandes1@estudante.ufla.br (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7137-4030>)

barbara.santos@ualberta.ca (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-9879>)

samanta.catherine@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-8488>)

valba@hcpa.edu.br (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-3199>)

livia.nutricao@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2020-2799>)

fernando.romeiro@unesp.br (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-6895>)

rosangela.jpassos@gmail.com – <https://orcid.org/0000-0002-2276-0452>

valdapm@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4822-5930>)

veluft@hcpa.edu.br (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2371-9264>)

livia.ferreira@ufla.br (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8089-351X>)

Corresponding author:

Livia Garcia Ferreira

Universidade Federal de Lavras

Department of Nutrition

Campus Universitário Caixa Postal 3037, Zip Code: 37200-900; Lavras/MG, Brazil

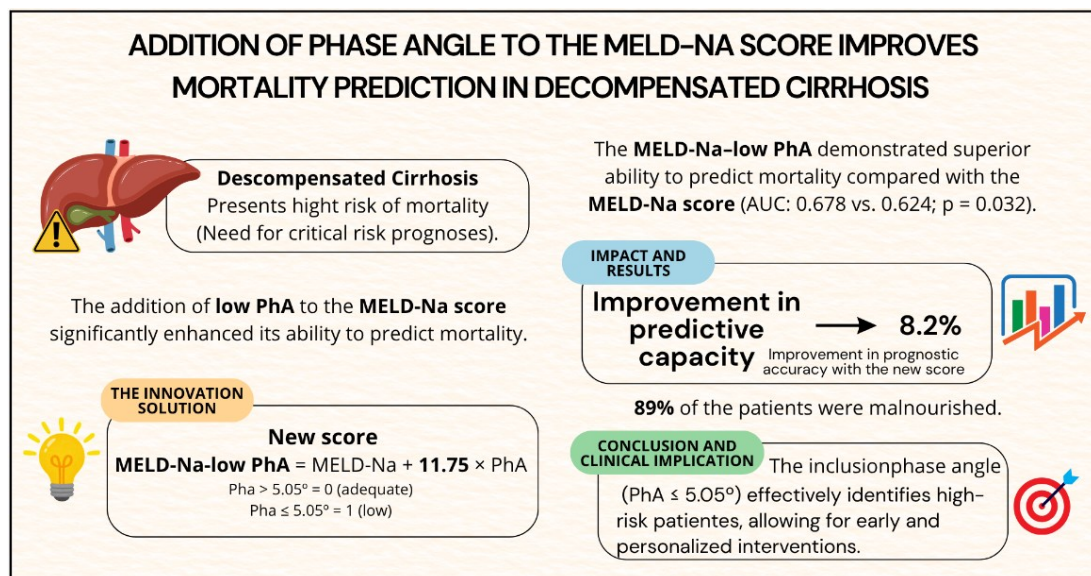
Tel.: +55 035 2142 2026

E-mail address: livia.ferreira@ufla.br

ABSTRACT

Background & Aim: MELD-Na is used to prioritize patients for liver transplantation. Phase angle (PhA), from bioelectrical impedance analysis, is a nutritional marker associated with clinical outcomes. We evaluated the prognostic value of combining MELD-Na and PhA to predict mortality in decompensated cirrhosis. **Methods:** Inpatients and outpatients (Child-Pugh B or C) across four transplantation centers were followed. Mortality within one year after BIA assessment was recorded. Two prognostic scores were developed using β values from Cox regression models in a derivation random sample (n=271). The areas under the Receiver Operating Characteristic curve (AUC) were compared in a validation random sample (n=181) and in the whole sample (n=452). **Results:** Among 452 patients (73% male, median age 54.5 years [IQR: 48-62], 71.9% Child-Pugh B, 43.6% Alcohol-Related Liver Disease), the median MELD-Na was 17.0 (14.0–20.0), and one-year mortality was 21.7% (n = 98). Two scores were developed: MELD-Na-PhA = MELD-Na - (3.20 * continuous PhA) + 20, and MELD-Na-low PhA = MELD-Na + 11.75 if PhA $\leq 5.05^\circ$ (otherwise adding nothing to MELD-Na). Compared to MELD-Na alone, performance slightly improved using MELD-Na-PhA and MELD-Na-low PhA. Comparison did not reach statistical power in the validation sample (AUC: 0.606 vs. 0.657, p = 0.095; and vs. 0.645, p = 0.268), but was statistically significant in the whole cohort for MELD-Na-low PhA (p = 0.033). **Conclusions:** Incorporating PhA with MELD-Na, especially when extra points were added to MELD-Na in patients with PhA $\leq 5.05^\circ$, improved predictive ability in this sample of patients with decompensated cirrhosis.

Keywords: Liver Cirrhosis, Sarcopenia, Malnutrition, Electric Impedance, Mortality



INTRODUCTION

Cirrhosis is a major public health problem [1] due to its potential to progress to the decompensated stage, which is associated with high morbidity, mortality, and indication for liver transplantation. Cirrhosis triggers a series of complications that significantly worsen patient prognosis, such as portal hypertension [2], ascites [3], and hepatic encephalopathy [4]. Given these complications, the use of instruments capable of accurately assessing the severity of liver disease becomes necessary.

In this context, the Model for End-stage Liver Disease (MELD) score became widely used both for risk stratification and as an allocation criterion for transplantation (Kamath, 2001). In order to improve the mortality prediction of this score, serum sodium was incorporated, resulting in MELD-Na [5]. This update made it possible to identify the most severely ill patients, favoring their priority on the transplant waiting list [6], [7], since reduced serum sodium levels were associated with worse prognosis [8].

Despite the improvement in predictive capacity, MELD-Na still presents limitations, such as the absence of nutritional variables, lower predictive power in female patients, and dependence on laboratory parameters that are susceptible to interference ([9], [10], [11], [12]. In this regard, it would be relevant to identify complementary markers capable of more accurately reflecting the nutritional status of patients with cirrhosis. Among these, low muscle mass stands out as a relevant prognostic predictor because muscle mass loss can occur as a consequence of malnutrition in patients with cirrhosis and is associated with adverse clinical outcomes [13].

Given the importance of evaluating muscle mass in patients with cirrhosis, Montano-Loza *et al.* (2015) [14] proposed the inclusion of sarcopenia (defined as low muscle mass) into MELD (MELD-Sarcopenia) with the aim of improving mortality prediction in these patients. The MELD-sarcopenia has already been tested by other authors, who obtained improved prognostic performance and predictive capacity [15], [16]. In all studies, sarcopenia was defined as low muscle mass estimated using skeletal muscle index values obtained from computed tomography (CT). However, it is important to emphasize that this parameter is not widely accessible in clinical practice. In this context, phase angle (PhA), obtained through bioelectrical impedance analysis (BIA), emerges as an alternative marker.

The PhA shows a positive correlation with muscle mass [17] and is considered a prognostic indicator of nutritional risk, length of hospital stay, and death in hospitalized patients

[18]. It is obtained through a safe method with easy access and lower cost when compared to CT, and that can be used for bedside monitoring [19]. Furthermore, PhA values are reliable even in the presence of edema and ascites, which are frequent complications in patients with cirrhosis [20]. Previously published studies proposed PhA cutoff points as a marker of sarcopenia [17], [21], [22] and malnutrition [23], [24] in individuals with cirrhosis. In these studies, CT [17], [22] and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) [21] were used as the gold standard for the assessment of muscle mass.

Therefore, PhA may be a promising parameter in association with MELD-Na for predicting adverse outcomes. In this context, the aim of the present study was to evaluate the prognostic value of the association between MELD-Na and PhA in predicting mortality in patients with decompensated cirrhosis.

METHODS

Study Design and Setting

This is a multicenter observational study using secondary data from a consortium involving universities located in the South, Southeast and Northeast regions of Brazil. Data were collected at five transplantation centers: Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Minas Gerais (n=205) [25], [26], [27], [28], [29], [30], Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (n=102) [24], [31], [32], Hospital das Clínicas de Salvador/Universidade Federal da Bahia [33], [34], [35], [36], [37], Hospital das Clínicas Botucatu/Universidade Estadual Paulista [38] (n=54), and Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [39] (n=91). Data collection took place between 2010 and 2024. The researchers agreed to share the data collected by healthcare professionals Belarmino

and undergraduate and graduate students. The studies from which the data were derived were previously approved by the respective Research Ethics Committees of each participating institution, and all participants provided written informed consent as described in the aforementioned publications.

Participants

Adults and older adults, either outpatients or inpatients, with a diagnosis of cirrhosis confirmed through medical records and classified as Child-Pugh B or C, were included and considered in this study as patients with decompensated cirrhosis. The exclusion criteria for the present study were patients without Child-Pugh classification, BIA assessment, or resistance and reactance values, as well as those without MELD-Na values or biochemical tests required for MELD-Na calculation.

Variables

Demographic and clinical data were obtained from electronic medical records, including sex, age, cirrhosis etiology, Child-Pugh classification, presence of ascites or edema, whether patients underwent liver transplantation during follow-up, and MELD-Na. MELD-Na values or the biochemical parameters required for its calculation [7], were obtained from the same date

as the BIA assessment. Data regarding death occurrence were collected one year after the BIA assessment. In the absence of information regarding patient status in medical records, telephone contact was made with family members or caregivers. For the analysis, only deaths resulting from cirrhosis were considered.

The malnutrition diagnosis was based on the Subjective Global Assessment (SGA) [40], and patients were considered malnourished when classification was B (moderately malnourished/suspected) or C (severely malnourished).

PhA was calculated using the resistance and reactance values obtained from the BIA assessment. BIA devices operating at a frequency of 50 kHz from the following brands were used: Quantum X-RJL® (n=205), Biodynamics 450® (n=156), and Bodystat-Quadscan® (n=91). Patients were positioned in the supine position, with the palms facing downward and the arms alongside the body [41]. Four electrodes were placed, with two on the right hand (middle finger and wrist) and two on the right foot (ankle and middle toe). PhA was calculated using the formula $\text{PhA } (^{\circ}) = \arctangent X_c/R \times 180^{\circ}/\pi$. PhA values $\leq 5.05^{\circ}$ were considered low according to the cutoff proposed for patients with cirrhosis, regardless of sex, as a marker of sarcopenia [21] and low muscle mass [22]. Other PhA cutoff values proposed for patients with cirrhosis were also tested and are described in Supplementary Table 1.

Statistical analysis

Analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences version 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows) and RStudio software, with p-values < 0.05 considered statistically significant.

Derivation sample

To obtain MELD-Na-PhA scores, a derivation sample comprising 60% (n=271) patients randomly selected was used. Derivation and validation samples were similar regarding age, MELD Na, PhA, sex, hepatitis B and C, Hepatocellular carcinoma, NASH, Child-Pugh classification B or C and Edema. Score calculation was based on the model proposed by Montano-Loza *et al.* (2015) [14] for the MELD-sarcopenia score. The score was derived using the β coefficients obtained from Cox regression models, considering one-year mortality as the outcome. According to this method, the MELD-sarcopenia score was calculated as follows: $\text{MELD-sarcopenia} = \text{MELD} + (\beta[\text{sarcopenia}]/\beta[\text{MELD}]) \times \text{sarcopenia}$. In the present

study, MELD-Na was used instead of MELD and PhA instead of sarcopenia. The variables MELD-Na and PhA (continuous or dichotomous variable) were individually entered into Cox regression models, and β values were extracted. Two mathematical models were calculated. The first (MELD-Na-PhA score) used raw PhA values (continuous PhA), and, due to the inverse relationship between PhA and death, a transformation (-PhA) was used, allowing the variable to present a direct association with the outcome and a positive coefficient in the model. The second model (MELD-Na-low PhA score) used dichotomous PhA (1: low / 0: adequate) based on the 5.05° cutoff, as previously mentioned. The equations tested with the other evaluated cutoff points are available in Supplementary Table 2.

After the scores were created in the derivation sample, they were subsequently calculated for all patients. We compared the area under the ROC curve (AUC), vs. MELD-Na, using the DeLong test, in the validation sample, 40% (n=181), and in the whole sample, 100% (n=452).

Total sample

Continuous variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile range (according to data distribution, assessed by the Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction) and dichotomous variables as frequencies (absolute and relative). To compare the characteristics of patients classified as having low phase angle and adequate phase angle, a nonparametric test for independent samples, Mann–Whitney U test, was performed. Differences in categorical variables between groups were assessed using the chi-square test. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier test, comparing groups classified according to PhA values using the log-rank test (Mantel-Cox).

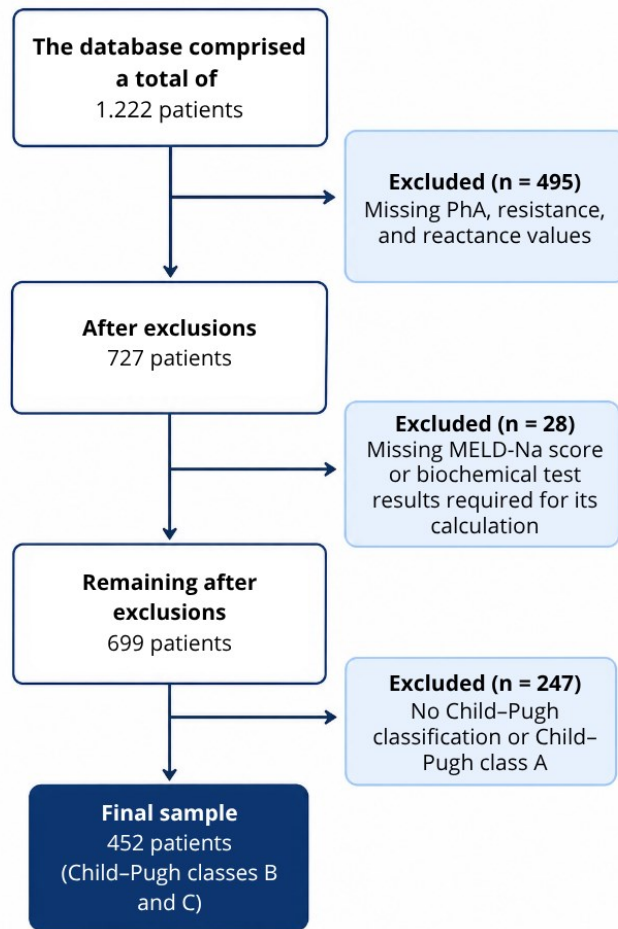
The prognostic performance in the prediction of one-year mortality for the MELD-Na, MELD-Na-PhA, and MELD-Na-low PhA was analyzed using Cox regression models adjusted by sex and age. MELD-Na, MELD-Na-PhA and MELD-Na-low PhA were categorized into quartiles to be expressed on the same scale. To evaluate potential effect modification by different BIA devices, we included the BIA device type and an interaction term between PhA and the device type in the regression model. The statistical significance of this interaction term was used to determine whether the association between PhA and mortality differed by BIA device. Interaction analyses were also performed to evaluate whether the association between the new predictive models (incorporating either continuous or dichotomized PhA into MELD-

Na) and mortality differed across subgroups, defined by MELD-Na (<15 and ≥ 15), presence of ascites/edema, liver transplantation, hepatocellular carcinoma, and malnutrition according to the SGA.

RESULTS

The consortium database included 1,222 patients. After exclusions, the final sample had 452 patients (Child-Pugh B and C) (Figure 1).

Figure 1. Study flowchart.



Legend: PhA: Phase Angle; MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease – Sodium; BIA: Bioimpedance.

The median age of the sample was 54.5 (48.0–62.0) years, with 73.0% male (n = 330), and alcoholic cirrhosis was the most frequent etiology, accounting for 43.6% (n = 197) of cases. During follow-up, 71 patients underwent liver transplantation (15.7%), 21.7% (n = 98) died within the one-year follow-up period.

The mathematical formulas derived for the two prognostic indices were as follows: the MELD-Na-PhA score = MELD-Na - (3.60 × PhA) + 20 and the MELD-Na-low PhA score = MELD-Na + (11.75 × low PhA) (0: no; 1: yes).

The demographic and clinical data, as well as the distribution of the two proposed prognostic indices, are described in Table 1, for the total sample and for groups defined by low Pha ($\leq 5.05^\circ$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with decompensated cirrhosis (N = 452).

Variables	Median (IQR)/% (N=452)	Low PhA (N = 215)	No Low PhA (N= 237)
Age (years)	54.5 (48.0–62.0)	57.0 (50.0-64.0)	52.0 (46.5-60.0)
Sex Male	73.0 (330)	66.5 (143)*	78.9 (187)
Etiology			
ALD	43.6 (197)	38.1 (82)*	48.5 (115)
Hepatitis C	24.6 (111)	25.6 (55)	23.6 (56)
Hepatite B	5.5 (25)	4.2 (9)	6.8 (16)
Hepatocellular carcinoma	9.5 (43)	7.4 (16)	11.4 (27)
NASH	4.9 (22)	7.4 (16)*	2.5 (6)
Child-Pugh classification			
B	71.9 (325)	69.3 (149)	74.3 (176)
C	28.1 (127)	30.7 (66)	25.7 (61)
Edema	53.5 (242)	62.3 (134)*	45.6 (108)
Ascites	57.5 (260)	70.2 (151)*	46.0 (109)
Malnutrition (N= 283)	73.9 (209)	60.0 (129)	33.8 (80)
PhA Males ($^\circ$)	5.2 (4.5-6.1)	4.4 (3.9-4.7)	6.0 (5.5-6.5)
PhA Females ($^\circ$)	4.9 (4.3-5.6)	4.4 (4.0-4.8)	5.7 (5.4-6.4)
MELD-Na	17.0 (14.0-20.0)	18.0 (15.0-21.0)*	16.0 (13.0-19.0)
MELD-Na-PhA	18,2 (13.9-22.7)	22.0 (19.0-26.1)*	14.4 (10.9-17.56)
MELD-Na-low PhA	22.4 (16.0-29.7)	29.7 (26.7-32.7)*	16.0 (13.0-19.0)
One-year mortality	21.7 (98)	31.2 (67)*	13.1 (31)
LT	15.7 (71)	14.9 (32)	16.5 (39)

Legend: ALD: Alcohol-Related Liver Disease; NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis; SGA: Subjective Global Assessment; PhA: Phase Angle; MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease – Sodium; MELD-Na-PhA: Model for End-Stage Liver Disease – Sodium Phase Angle ; MELD-Na-

low PhA: Model for End-Stage Liver Disease – Sodium Low Phase Angle; LT: Liver Transplantation. Low PhA $\leq 5.05^\circ$. Data are expressed as median (IQR) and compared by the Mann–Whitney U test, or as n (%) and compared by the chi-square test. * $p < 0.05$.

Compared to MELD-Na alone, predictive performance slightly improved when using the continuous MELD-Na-PhA and MELD-Na-low PhA models. In the validation sample, these comparisons did not reach statistical power (AUC: 0.606 vs. 0.657, $p = 0.095$; and vs. 0.645, $p = 0.268$, respectively). However, when evaluating the whole cohort, MELD-Na alone yielded an AUC of 0.625 (95% CI: 0.564–0.685). While the continuous MELD-Na-PhA model increased the AUC to 0.655 (95% CI: 0.595–0.715), this difference remained non-significant (DeLong's test, $p = 0.172$). In contrast, the MELD-Na-low PhA model demonstrated significantly better discriminatory ability than the isolated MELD-Na score in the entire cohort, achieving an AUC of 0.676 (95% CI: 0.616–0.736; $p = 0.034$). There was an 8.16% increase in the mortality predictive capacity of the proposed dichotomous MELD-Na-PA score.

The other PhA cutoff points evaluated did not result in greater predictive capacity for mortality (Supplementary Table 3). The interaction between the proposed scores and the grouping variables was not statistically significant for mortality prediction ($p \geq 0.05$).

The one-year survival analysis of patients with decompensated cirrhosis showed a lower mean probability of survival among those with reduced PhA values (Figure 2).

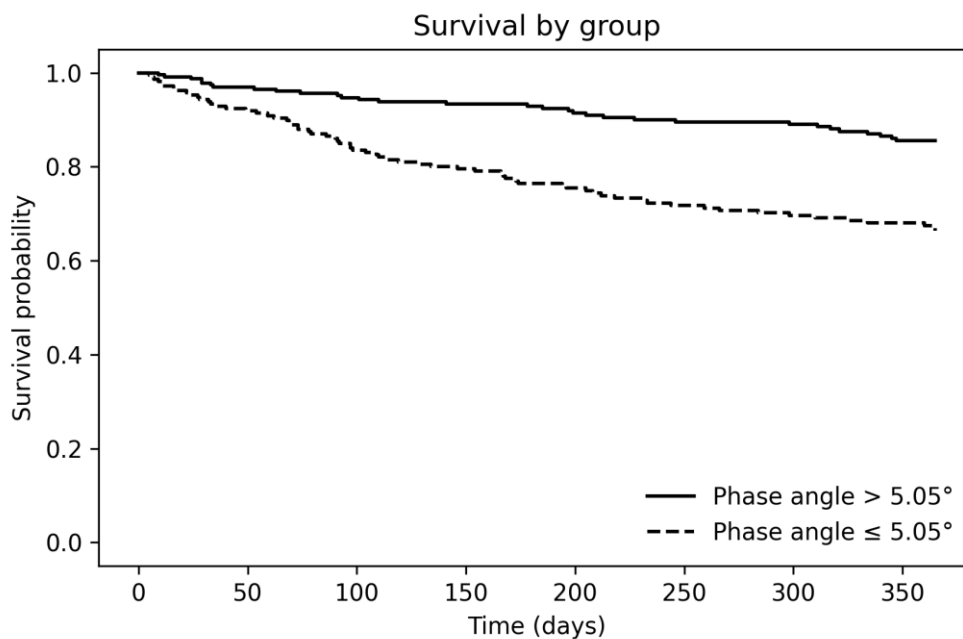


Figure 2. One-year survival of patients with decompensated cirrhosis with low and adequate phase angle values (N = 452).

The MELD-Na-PhA score, both in the continuous and in the dichotomous models, was a predictor of higher mortality risk after adjustment for sex and age (Table 2). The interaction analysis between PhA and BIA device did not reveal a significant effect, indicating that the prognostic performance of the PhA values did not differ among the different BIA devices ($p=0.463$). The interaction between the proposed scores and MELD-Na (<15 and ≥ 15), presence of ascites/edema, liver transplantation, hepatocellular carcinoma, and malnutrition was not statistically significant for mortality prediction ($p \geq 0.05$).

Table 2. Multivariate Cox regression models for predicting one-year mortality according to the prognostic indices MELD-Na, MELD-Na-PhA, and MELD-Na-low PhA in patients with decompensated cirrhosis (N = 452).

Prognostic Indices	HR (95% IC)	p-value
MELD-Na		
Q1	1	
Q2	2.04 (1.06-3.95)	0.033
Q3	3.02 (1.56-5.84)	0.001
Q4	4.86 (2.57-9.19)	<0.001
MELD-Na-PhA		
Q1	1	
Q2	2.66 (1.23-5.75)	0.013
Q3	3.47 (1.64-7.35)	0.001
Q4	5.30 (2.55-11.04)	<0.001
MELD-Na-low PhA		
Q1	1	
Q2	2.68 (1.27-5.65)	0.010
Q3	2.52 (1.20-5.28)	0.014
Q4	5.19 (2.59-10.39)	<0.001

Legend: HR: Hazard Ratio; PhA: Phase Angle. Adjusted for age and sex. MELD-Na-PhA score = MELD-Na - $(3.60 \times \text{PhA}) + 20$; MELD-Na-low PhA score = MELD-Na + $(11.75 \times \text{low PhA})$ (Low PhA ≤ 5.05 : 0=no; 1=yes).

DISCUSSION

In the present study, we evaluated the predictive performance of incorporating PhA, both as a continuous and dichotomized variable, with MELD-Na, in comparison with MELD-Na alone in patients with decompensated cirrhosis. Mortality prediction was improved by adding 11.75 points to the MELD-Na score in patients with $\text{PhA} \leq 5.05^\circ$, a cutoff established based on the literature and the only one among the different thresholds evaluated to improve the model's predictive performance for mortality.

PhA has been increasingly recognized as an important prognostic marker, with lower values being associated with nutritional risk and mortality among hospitalized individuals [18]. In the context of chronic liver disease, this association has also been demonstrated, since the PhA values have been identified as a predictor of mortality in outpatients with cirrhosis [24], [42]. Consistent with these findings, in the present study, PhA values below 5.05° were also associated with reduced survival. It is important to note that this cutoff was based on the studies by Silva *et al.* (2019) [21] and Bozic *et al.* (2023) [22], whose study samples had some similar characteristics to those of the present study. The study by Silva *et al.* (2019) [21] included exclusively male patients, with alcohol-related liver disease also being the most common etiology (48.0%), and 79.8% had decompensated liver disease according to the Child-Pugh classification. Likewise, in the study by Bozic *et al.* (2023) [22], most participants were male (85.0%), alcohol-related liver disease was the predominant etiology, and 82.0% of patients had decompensated liver disease according to the Child-Pugh classification.

Beyond the similarity between study populations, the prognostic value of this cutoff is biologically plausible, given what PhA represents. PhA reflects the integrity and functionality of cell membranes [43]. It is derived from the raw bioelectrical impedance parameters of resistance, which is related to total body water and the ability of tissues to conduct electrical current, and reactance, which represents the opposition of cell membranes to the passage of electrical current and reflects their integrity and functionality. These parameters are associated with capacitance, corresponding to the ability of cell membranes to store electrical charge, thereby impeding the passage of electrical current through tissues [44]. This biological basis may explain the association between low PhA and poor prognosis in patients with cirrhosis. As the final stage of chronic liver disease, cirrhosis is characterized by persistent inflammation [45], and oxidative stress which promote structural damage to cell membranes [46], during

inflammatory processes thereactive oxygen species impair membrane integrity [47], reducing their ability to store electrical charge and altering their electrical properties, which consequently affects PhA values [48]. Therefore, low PhA may serve as an indirect marker of liver disease progression.

Finally, considering that the MELD-Na score primarily reflects the severity of liver dysfunction, the inclusion of a marker capable of capturing alterations related to nutritional status and cellular integrity may provide additional prognostic information. Therefore, incorporating PhA or low PhA into MELD-Na may contribute to more accurate mortality risk stratification, potentially supporting the prioritization for liver transplantation, in which MELD-Na is widely used [7]. In the study by Montano-Loza *et al.* (2015) [14], the incorporation of sarcopenia into the MELD score was associated with improved mortality prediction, especially in patients with lower MELD scores. The authors hypothesized that adding sarcopenia, a nutritional parameter, could improve the identification of patients who, despite having less advanced liver dysfunction, may be at higher risk than estimated by MELD alone, since the score does not accurately capture mortality risk in patients with decompensated cirrhosis who also have nutritional impairment.

In the present study, more than half of the patients presented with edema and ascites. Edema and ascites are common complications of hepatic decompensation in patients with cirrhosis, and PhA appears to be a promising parameter for use in patients with fluid and electrolyte disturbances [43]. Although edema is not included among the variables that comprise the MELD score, it may reflect underlying inflammation and should be considered part of the overall patient assessment, as it may indicate more advanced disease severity. Likewise, Montano-Loza *et al.* (2015) [14] reported that the MELD-sarcopenia score predicted mortality more accurately than MELD alone in patients with refractory ascites.

The prevalence of malnutrition was high in the present study, as identified by the SGA, a tool recognized for its ability to diagnose malnutrition and predict mortality, and which is also used in the assessment of patients with cirrhosis [49]. The relevance of the relationship between nutritional status and PhA was demonstrated by Kyle, Genton, and Pichard (2013), who investigated the association between PhA, nutritional risk assessed by the Nutritional Risk Screening (NRS-2002), and malnutrition identified by the SGA, as well as their relationship with hospital length of stay and 30-day mortality in hospitalized adults compared with healthy individuals. The authors found that patients classified as having moderate or severe nutritional risk according to the NRS-2002 and those identified as malnourished by the SGA were more

likely to present low PhA values compared with healthy individuals, reinforcing the association between low PhA, nutritional impairment, and malnutrition.

This association is particularly relevant in patients with cirrhosis, as malnutrition is a frequent condition in this population and is associated with adverse clinical outcomes, including reduced quality of life, a higher occurrence of complications, and increased mortality [13], [50], [51], [52]. This association is of special relevance, considering that approximately 89% of the patients who died in our cohort were malnourished (data not shown). In this context, PhA may represent a complementary marker to MELD-Na, as it reflects alterations related to nutritional status and cellular integrity, contributing to improved mortality prediction in patients with decompensated cirrhosis.

This study has limitations that should be considered. Patients were assessed using different BIA devices, and this may introduce measurement variability, potentially affecting the results. However, all devices operated at a frequency of 50 kHz, at which PhA has the greatest measurement accuracy [53]. In addition, the interaction analysis showed that the type of BIA device did not significantly influence the results. This is a relevant result considering that, in routine clinical practice, standardizing the use of a single device is difficult to achieve. Although our scores were developed using a derivation cohort and internally validated within our multicenter sample, they still lack external validation. Further evaluation in independent, diverse populations is warranted to support their broader implementation in routine clinical practice.

A major strength of this study is that it is the first to investigate the incorporation of PhA into the MELD-Na score as a strategy to improve mortality prediction. This represents an innovative approach by integrating a parameter related to nutritional status into clinical risk assessment. These findings support the potential role of PhA as a complementary prognostic marker in the assessment of patients with decompensated cirrhosis.

CONCLUSION

The proposed scores demonstrated improved performance for mortality prediction in patients with decompensated cirrhosis. In conclusion, PhA is a promising prognostic marker in the assessment of patients with decompensated cirrhosis, and its incorporation into the MELD-Na score may improve mortality prediction in this population.

REFERENCES

- [1] P. Marcellin and B. K. Kutala, "Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening," *Liver International*, vol. 38, no. S1, pp. 2–6, Feb. 2018, doi: 10.1111/liv.13682.
- [2] D. A. Simonetto, M. Liu, and P. S. Kamath, "Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 94, no. 4, pp. 714–726, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.020.
- [3] S. W. Biggins *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*, vol. 74, no. 2, pp. 1014–1048, Aug. 2021, doi: 10.1002/hep.31884.
- [4] S. G. Sepanlou *et al.*, "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.*, vol. 5, no. 3, pp. 245–266, Mar. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- [5] W. R. Kim *et al.*, "Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List," *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 10, pp. 1018–1026, Sep. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0801209.
- [6] S. W. Biggins *et al.*, "Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD," *Gastroenterology*, vol. 130, no. 6, pp. 1652–1660, May 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.010.
- [7] A. C. T. de Freitas, A. T. RAMPIM, C. P. NUNES, and J. C. U. COELHO, "IMPACT OF MELD SODIUM ON LIVER TRANSPLANTATION WAITING LIST," *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, vol. 32, no. 3, 2019, doi: 10.1590/0102-672020190001e1460.
- [8] P. Angeli, F. Wong, H. Watson, and P. Ginès, "Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey," *Hepatology*, vol. 44, no. 6, pp. 1535–1542, Dec. 2006, doi: 10.1002/hep.21412.
- [9] K. Atiemo *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," *American Journal of Transplantation*, vol. 17, no. 9, pp. 2410–2419, Sep. 2017, doi: 10.1111/ajt.14239.
- [10] O. Moore, W.-S. Ma, S. Read, J. George, and G. Ahlenstiel, "The unwell patient with advanced chronic liver disease: when to use each score?," *BMC Med.*, vol. 23, no. 1, p. 413, Jul. 2025, doi: 10.1186/s12916-025-04185-w.
- [11] H. D. Trivedi, "The Evolution of the MELD Score and Its Implications in Liver Transplant Allocation: A Beginner's Guide for Trainees," *ACG Case Rep. J.*, vol. 9, no. 5, p. e00763, May 2022, doi: 10.14309/crj.0000000000000763.
- [12] N. L. Wood, D. VanDerwerken, D. L. Segev, and S. E. Gentry, "Correcting the sex disparity in MELD-Na," *American Journal of Transplantation*, vol. 21, no. 10, pp. 3296–3304, Oct. 2021, doi: 10.1111/ajt.16731.
- [13] J. C. Lai *et al.*, "Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, vol. 74, no. 3, pp. 1611–1644, Sep. 2021, doi: 10.1002/hep.32049.
- [14] A. J. Montano-Loza *et al.*, "Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis," *Clin. Transl. Gastroenterol.*, vol. 6, no. 7, 2015, doi: 10.1038/ctg.2015.31.

- [15] S. H. Kang, W. K. Jeong, S. K. Baik, S. H. Cha, and M. Y. Kim, "Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score," *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 9, no. 5, pp. 860–870, Oct. 2018, doi: 10.1002/jcsm.12333.
- [16] S. Yang *et al.*, "Meld-sarcopenia score and skeletal muscle density predicts short-term readmission of patients with hepatic encephalopathy," *Eur. J. Radiol.*, vol. 169, p. 111178, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111178.
- [17] A. Ruiz-Margáin *et al.*, "Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, no. 9, pp. 1941–1949.e2, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.066.
- [18] U. G. Kyle, L. Genton, and C. Pichard, "Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission," *Clinical Nutrition*, vol. 32, no. 2, pp. 294–299, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.001.
- [19] M. Pirlich *et al.*, "Bioelectrical Impedance Analysis Is A Useful Bedside Technique to Assess Malnutrition in Cirrhotic Patients With and Without Ascites," *Hepatology*, vol. 32, no. 6, pp. 1208–1215, Dec. 2000, doi: 10.1053/jhep.2000.20524.
- [20] J. M. Hasse, M. Sogbe, K. Castro, S. K. Asrani, and A. Duarte-Rojo, "Phase angle as a reproducible bedside tool to assess reduced muscle mass in patients with decompensated cirrhosis and ascites: An observational cross-sectional study," *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 40, no. 5, pp. 1107–1114, Oct. 2025, doi: 10.1002/ncp.11322.
- [21] D. do E. S. Silva, D. L. Waitzberg, R. Passos de Jesus, L. P. M. de Oliveira, R. S. Torrinhas, and G. Belarmino, "Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis," *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 32, pp. 56–60, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.clnesp.2019.05.003.
- [22] D. Bozic *et al.*, "Detection of Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis Using the Bioelectrical Impedance Analysis," *Nutrients*, vol. 15, no. 15, Aug. 2023, doi: 10.3390/nu15153335.
- [23] A. Ruiz-Margáin, R. U. Macías-Rodríguez, A. Duarte-Rojo, S. L. Ríos-Torres, Á. Espinosa-Cuevas, and A. Torre, "Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study," *Digestive and Liver Disease*, vol. 47, no. 4, pp. 309–314, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.dld.2014.12.015.
- [24] C. Saueressig *et al.*, "Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study," *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 35, no. 6, pp. 1061–1069, Dec. 2020, doi: 10.1002/ncp.10584.
- [25] S. C. Ferreira, N. P. de Souza, L. R. de N. Amado, J. O. F. Melo, I. A. Reis, and L. R. Anastácio, "The effect of β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB) with nutritional counselling on anthropometric muscle mass markers, strength, functionality, and quality of life in patients on the waiting list for liver transplantation: A double-blind study," *Nutrition*, vol. 110, p. 112021, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.nut.2023.112021.
- [26] L. G. Ferreira, L. F. Santos, L. R. Anastácio, A. S. Lima, and M. I. T. D. Correia, "Resting Energy Expenditure, Body Composition, and Dietary Intake," *Transplantation*, vol. 96, no. 6, pp. 579–585, Sep. 2013, doi: 10.1097/TP.0b013e31829d924e.
- [27] S. C. Ferreira *et al.*, "Dietary intake and associated factors of patients in the waiting list for liver transplantation," *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 40, pp. 481–482, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.229.
- [28] Y. G. G. Mizubuti *et al.*, "Comparing the effects of whey and casein supplementation on nutritional status and immune parameters in patients with chronic liver disease: a randomised double-blind controlled trial," *British Journal of Nutrition*, vol. 125, no. 7, pp. 768–779, Apr. 2021, doi: 10.1017/S0007114520003219.
- [29] H. S. Ribeiro, N. C. Coury, S. de Vasconcelos Generoso, A. S. Lima, and M. I. T. D. Correia, "Energy Balance and Nutrition Status: A Prospective Assessment of Patients Undergoing Liver

- Transplantation,” *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 35, no. 1, pp. 126–132, Feb. 2020, doi: 10.1002/ncp.10323.
- [30] B. C. Santos, A. L. M. dos Santos, B. S. Rocha, C. M. Prado, M. I. T. D. Correia, and L. R. Anastácio, “Nutrition intervention increases adductor pollicis muscle thickness in patients with cirrhosis: Secondary results from a multi-center, randomized clinical trial,” *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 69, p. 982, Oct. 2025, doi: 10.1016/j.clnesp.2025.07.510.
 - [31] B. C. Alves, M. M. Luchi-Cruz, A. B. Lopes, C. Saueressig, and V. Dall’Alba, “Predicting dry weight in patients with cirrhotic ascites undergoing large-volume paracentesis,” *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 54, pp. 34–40, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.clnesp.2023.01.002.
 - [32] C. Saueressig, V. C. Luft, and V. Dall’Alba, “Measurement of mid-arm circumference as a starting point for nutritional assessment of patients with decompensated cirrhosis: A prospective cohort study,” *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, vol. 36, no. 1, pp. 116–125, Feb. 2023, doi: 10.1111/jhn.13067.
 - [33] R. S. S. B. Boulhosa, R. P. Lourenço, D. M. Côrtes, L. P. M. Oliveira, A. C. Lyra, and R. P. de Jesus, “Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional screening tools,” *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, vol. 33, no. 6, pp. 862–868, Dec. 2020, doi: 10.1111/jhn.12759.
 - [34] R. S. S. B. Boulhosa, D. M. Côrtes, C. de M. Cunha, L. P. M. Oliveira, A. C. Lyra, and R. P. de Jesus, “Specific nutrition evaluation of patients with advanced chronic liver disease: Development and validation,” *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 37, no. 6, pp. 1376–1384, Dec. 2022, doi: 10.1002/ncp.10862.
 - [35] D. M. Côrtes *et al.*, “Handgrip strength is associated with 12-month survival in male patients suffering with advanced chronic liver disease,” *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, vol. 36, no. 4, pp. 1170–1178, Aug. 2023, doi: 10.1111/jhn.13160.
 - [36] D. Espirito Santo Silva *et al.*, “Hemoglobin, phase angle, and clinical and nutritional characteristics in patients with advanced chronic liver disease: An exploratory study,” *Nutrition*, vol. 147, p. 113143, Jul. 2026, doi: 10.1016/j.nut.2026.113143.
 - [37] K. M. S. Santos *et al.*, “Nutritional risk assessment using the Nutritional Prognostic Index predicts mortality in Advanced Chronic Liver Disease patients,” *Nutrition*, vol. 130, p. 112612, Feb. 2025, doi: 10.1016/j.nut.2024.112612.
 - [38] I. dos S. Barreto *et al.*, “Muscle mass and cellular membrane integrity assessment in patients with nonalcoholic fatty liver disease,” *Rev. Assoc. Med. Bras.*, vol. 67, no. 9, pp. 1233–1239, Sep. 2021, doi: 10.1590/1806-9282.20201016.
 - [39] G. Belarmino *et al.*, “Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis,” *World J. Hepatol.*, vol. 9, no. 7, p. 401, 2017, doi: 10.4254/wjh.v9.i7.401.
 - [40] A. Detsky *et al.*, “What is subjective global assessment of nutritional status?,” *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 11, no. 1, pp. 8–13, Jan. 1987, doi: 10.1177/014860718701100108.
 - [41] U. G. Kyle *et al.*, “Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice,” *Clinical Nutrition*, vol. 23, no. 6, pp. 1430–1453, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012.
 - [42] E. Román *et al.*, “Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 20415, Oct. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-99199-8.
 - [43] O. Selberg and D. Selberg, “Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis,” *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 86, no. 6, pp. 509–516, Apr. 2002, doi: 10.1007/s00421-001-0570-4.

- [44] R. Baumgartner, S. Heymsfield, S. Lichtman, J. Wang, and R. Pierson, “Body composition in elderly people: effect of criterion estimates on predictive equations,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 53, no. 6, pp. 1345–1353, Jun. 1991, doi: 10.1093/ajcn/53.6.1345.
- [45] T. Lan, M. Chen, C. Tang, and P. Deltenre, “Recent developments in the management of ascites in cirrhosis,” *United European Gastroenterol. J.*, vol. 12, no. 2, pp. 261–272, Mar. 2024, doi: 10.1002/ueg2.12539.
- [46] J. M. Bennett, G. Reeves, G. E. Billman, and J. P. Sturmberg, “Inflammation–Nature’s Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing ‘the Epidemic’ of Chronic Diseases,” *Front. Med. (Lausanne)*, vol. 5, Nov. 2018, doi: 10.3389/fmed.2018.00316.
- [47] V. Sanchez-Valle, N. C. Chavez-Tapia, M. Uribe, and N. Mendez-Sanchez, “Role of Oxidative Stress and Molecular Changes in Liver Fibrosis: A Review,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 19, no. 28, pp. 4850–4860, Oct. 2012, doi: 10.2174/092986712803341520.
- [48] B. R. da Silva, M. C. Gonzalez, E. Cereda, and C. M. Prado, “Exploring the potential role of phase angle as a marker of oxidative stress: A narrative review,” *Nutrition*, vol. 93, p. 111493, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.nut.2021.111493.
- [49] T. Miwa *et al.*, “Nutritional assessment using subjective global assessment identifies energy malnutrition and predicts mortality in patients with liver cirrhosis,” *Sci. Rep.*, vol. 15, no. 1, p. 4831, Feb. 2025, doi: 10.1038/s41598-025-89803-6.
- [50] S. C. Bischoff *et al.*, “ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease,” *Clinical Nutrition*, vol. 39, no. 12, pp. 3533–3562, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001.
- [51] M. Merli *et al.*, “EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease,” *J. Hepatol.*, vol. 70, no. 1, pp. 172–193, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- [52] H. Yoshiji *et al.*, “Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020,” *Hepatology Research*, vol. 51, no. 7, pp. 725–749, Jul. 2021, doi: 10.1111/hepr.13678.
- [53] L. C. Ward and S. Brantlov, “Bioimpedance basics and phase angle fundamentals,” *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 24, no. 3, pp. 381–391, Jun. 2023, doi: 10.1007/s11154-022-09780-3.

Supplementary Material

Supplementary Table 1. Proposed phase angle cutoff values reported in the literature for patients with cirrhosis.

Phase angle (PhA)	Proposed/tested cutoff values	Markers
PhA¹	$\leq 5.6^\circ$ for men $\leq 5.4^\circ$ for women	Low muscle mass (Ruiz-Margáin <i>et al.</i> , 2021)
PhA²	≤ -1.65 (percentile 5) for a healthy population	Deviation of an individual's PA from the mean of a reference population. (Barbosa-Silva <i>et al.</i> , 2005)
PhA³	$\leq 4.9^\circ$ for men and women	Malnutrition (Ruiz-Margáin <i>et al.</i> , 2015)
PhA⁴	$\leq 5.52^\circ$ for men and women	Malnutrition and death. (Saueressig <i>et al.</i> , 2020)

Legend: PA: Phase Angle.

Supplementary Table 2. Proposed new prognostic indices based on phase angle dichotomous for patients with cirrhosis.

Variables	Beta	Formula	MELD-Na-PhA Medians (IIQ)
MELD-Na-PhA¹	MELD-Na=0,091 PhA = 0,352	MELD-Na-low PhA ¹ = MELD-Na + 3.86 × low PhA ¹	19.6 (15.8-22.8)
MELD-Na-PhA²	MELD-Na=0.099 PhA =0.527	MELD-Na-low PhA ² = MELD-Na + 5.32 x low PhA ²	20.3 (16.4-24.2)
MELD-Na-PhA³	MELD-Na=0.085 PhA = 0.824	MELD-Na-low PhA ³ = MELD-Na + 9.69 x low PhA ³	21.0 (15.0-26.6)
MELD-Na-PhA⁴	MELD-Na= 0.091 PhA =0.367	MELD-Na-low PhA ⁴ =MELD-Na + 4.03 x low PhA ⁴	20.0 (16.0-23.0)

Legend: PA: Phase Angle; MELD-Na-PhA¹: $\leq 5.6^\circ$ men e $\leq 5.4^\circ$ woman; MELD-Na-PhA²: ≤ -1.65 (percentile 5); MELD-Na-PhA³: $\text{PhA} \leq 4.9^\circ$; MELD-Na-PhA⁴: $\text{PhA} \leq 5.52^\circ$. low PhA : (1) Reduced PhA value and (0) adequate PhA value.

Supplementary Table 3. Analysis of mortality probabilities using the areas under the AUC curves of the MELD-Na and MELD-Na-low PhA scores in patients with cirrhosis.

Variables	AUC (IC 95%) 100%	p-value	AUC (IC 95%) 40%	p-value
MELD-Na	0.624 (0.563-0.685)		0.606(0.512-0.700)	
MELD-Na-low PhA¹	0.642 (0.584-0.701)	0.111	0.647 (0.557-0.737)	0.647
MELD-Na-low PhA²	0.613 (0.564-0.686)	0.512	0.557 (0.452-0.663)	0.090
MELD-Na-low PhA³	0.663 (0.602-0.723)	0.099	0.619 (0.521-0.718)	0.695
MELD-Na-low PhA⁴	0.647 (0.587-0.706)	0.107	0.653 (0.563-0.743)	0.030

Legend: PA: Phase Angle; MELD-Na-low PhA¹: $\leq 5.6^\circ$ men e $\leq 5.4^\circ$ woman; MELD-Na-low -PhA²: ≤ -1.65 (percentile 5); MELD-Na-low PhA³: PA $\leq 4.9^\circ$; MELD-Na-low PhA⁴: PhA $\leq 5.52^\circ$. low PhA : (1) Reduced PhA value and (0) adequate PhA value.