

LÍVIA GARCIA FERREIRA

**GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TRANSPLANTE
HEPÁTICO: ANÁLISE METABÓLICA E NUTRICIONAL
ANTES E NO DECORRER DE UM ANO APÓS A OPERAÇÃO**

Faculdade de Medicina

Belo Horizonte – MG

2013

LÍVIA GARCIA FERREIRA

**GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TRANSPLANTE
HEPÁTICO: ANÁLISE METABÓLICA E NUTRICIONAL
ANTES E NO DECORRER DE UM ANO APÓS A OPERAÇÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Isabel Toulson Davisson Correia

Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Faculdade de Medicina

Belo Horizonte – MG

2013

Lívia Garcia Ferreira

(Candidata ao Doutorado)

Prof^a. Dr^a. Maria Isabel Toulson Davisson Correia

(Orientadora)

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

(Coorientador)

Área de Concentração

Resposta inflamatória à agressão tecidual

Linha de Pesquisa

Repercussões metabólicas da obesidade e seu tratamento

Área de Conhecimento (CNPq/CAPES)

4. Ciências da Saúde. 4.05.00.00-4 – Nutrição; 4.05.03.00-3 – Análise Nutricional de População; 4.05.02.00-7 – Dietética; 4.05.01.00-0 – Bioquímica da Nutrição; 4.01.02.00-9 – Cirurgia.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir realizar e concluir esse trabalho e por colocar pessoas na minha vida tão especiais que me ajudaram na condução do mesmo.

A professora Dra. Maria Isabel Toulson Davisson Correia pela condução da orientação desse trabalho, pelas críticas, debates e oportunidades que favorecerem meu crescimento científico e, por permitir meu crescimento profissional meus sinceros agradecimentos.

Ao professor Dr. Agnaldo Soares Lima, pela coorientação da pesquisa, pelo auxílio e questionamentos que engrandeceram o mesmo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pela contribuição em minha formação científica e aos membros do colegiado do Programa, pela oportunidade e convívio.

A Mônica Hermont, Carolina Elisa, Aline Isabel, Thayná Ribeiro e Laís Ferreira, pela dedicação ao projeto, lealdade e agradável convivência.

As companheiras de pesquisa Juliana Liboredo, Helem de Sena e Alessandra de Magalhães, pelo convívio no ambulatório de transplante hepático e/ou na sala de calorimetria, pela ajuda principalmente nos momentos de dificuldades.

Ao Dr. Emerson Silami por ter cedido uso do aparelho K4 e aos estudantes do LAFISE – Laboratório de Fisiologia do Exercício pelos ensinamentos e trocas de experiências.

Aos profissionais do ambulatório de Transplante Hepático (Bias Fortes) e do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

A Fundação de Amparo de Ensino à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo incentivo financeiro.

Aos meus familiares, em especial meus pais, Lecy Garcia e Jubiracy Ferreira, e irmãos Lilian Garcia e Vinícius Garcia; pelo apoio incondicional. Aos amigos, em especial Marcella Lobato e Lucilene Rezende pela disponibilidade em ajudar, principalmente na reta final. Ao André por fazer tudo ser mais simples, pelo companheirismo e afeto. Agradeço a estes e a todas as pessoas que foram imprescindíveis para a conclusão desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS / LIST OF ABBREVIATIONS AND ACRONYMS ..	10
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Objetivos	16
1.1.1 Objetivo Geral	16
1.1.2 Objetivos Específicos.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Gasto Energético de Repouso	17
2.1.1 Aspectos conceituais	17
2.1.2 Métodos de Avaliação.....	17
2.2 Balanço Energético	19
2.3 Doença hepática e transplante.....	21
2.4 Metabolismo energético e transplante hepático	25
2.4.1 Pré-transplante.....	25
2.4.2 Pós Transplante	28
2.5 Ingestão alimentar e balanço energético na doença hepática e após o transplante	29
3. PACIENTES E MÉTODOS	31
3.1 Local do Estudo	31
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	31
3.3 Delineamento e operacionalização	31
3.4 Instrumento de coleta de dados.....	32

3.5	Variáveis Coletadas	34
3.5.1	Gasto Energético de Repouso.....	34
3.5.2	Avaliação Nutricional	35
3.5.3	Balanço Energético	37
3.6	Cuidados Éticos	38
3.7	Análise Estatística	39
4.	RESULTADOS	41
4.1	Artigo1: Hyper- and hypometabolism are not related to nutritional status of patients on the waiting list for liver transplantation.....	42
4.2	Artigo 2: Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation.....	56
4.3	Artigo 3: Resting energy expenditure, body composition and dietary intake: a longitudinal study before and after liver transplantation.....	66
5.	DISCUSSÃO INTEGRADA E CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
	APÊNDICE A: AGENDAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DA CALORIMETRIA INDIRETA	91
	APÊNDICE B: REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS.....	92
	APÊNDICE D: APROVAÇÃO DO ARTIGO	96
	ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	97
	ANEXO B: AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA ADAPTADA	98
	ANEXO C: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO	99
	ANEXO D: ATA DA DEFESA.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Equivalentes calóricos obtidos pela oxidação dos substratos <i>in vivo</i>	18
Tabela 2: Principais indicações para transplante hepático	21
Tabela 3: Sistema de pontuação de Child-Pugh modificado.....	23
Table 4: Social and clinical characteristics of patients on the waiting list for liver transplantation	44
Table 5: Resting energy expenditure measured and predicted, and substrate oxidation in normo-, hypo- and hypermetabolic patients on the waiting list for liver transplantation.....	46
Table 6: Metabolic assessment according to nutritional variables, in nourished and malnourished patients on the waiting list for liver transplantation.....	48
Table 7: Median, minimum and maximum value of the components of energy balance according to metabolic status of patients on the waiting list for liver transplantation.....	49
Table 8: Predictors of resting energy expenditure by multiple linear regression model and metabolic classification as a multiple multinomial regression model in patients on the waiting list for liver transplantation.....	52
Table 9: Median, minimum and maximum value of the energy balance (resting expenditure, activity factor, total expenditure and food intake) according to severity by Child-Pugh score of patients on the waiting list for liver transplantation.....	59
Table 10: Macronutrients intake and percentage of patients with inadequate, adequate and excess intake according to the representation of the percentage of dietary energy and/or recommended values of patients on the waiting list for liver transplantation	61
Table 11: Recommendations, intake and percentage of adequacy of micronutrients, for patients on the waiting list for liver transplantation.....	62
Table 12: Immunosuppressive therapy during the first year after LTx	67
Table 13: Body weight, body composition, phase angle and handgrip strength before and during the first 12 months after liver transplantation	71
Table 14: Energy intake, activity factor, total energy expenditure and energy balance before and during the first 12 months after liver transplantation.....	72

Table 15: Macronutrient intake (in grams and in percentage of caloric intake) before and before and during the first 12 months after liver transplantation	73
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número de pacientes incluídos no estudo	41
Figure 2: Bland-Altman Graph – Differences between methods versus mean resting energy expenditure measured by indirect calorimetry and by the Harris and Benedict formula, in patients on the waiting list for liver transplantation.....	45
Figure 3: Metabolic status of patients on the waiting list for liver transplantation according to Child-Pugh score	50
Figure 4: Median, minimum and maximum values of energy expenditure, intake and balance in patients on the waiting list for liver transplantation.....	57
Figure 5: Median, minimum and maximum value of the energy balance (resting expenditure, activity factor, total expenditure and food intake) according to nourished and malnourished patients on the waiting list for liver transplantation.....	60
Figure 6: Energy metabolism before and during the first 12 months after liver transplantation ...	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS / LIST OF ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

ACT: Água Corporal Total	TBW: Total Body Water
AEC: Água Extracelular	ECW: Extracellular Water
AF: Ângulo de Fase	PA: Phase Angle
AGB: Área de Gordura do Braço	AFA: Arm Fat Area
AGS: Avaliação Global Subjetiva	SGA: Subjective Global Assessment
AI: Ingestão Adequada	AI: Adequate Intake
AIC: Água Intracelular	ICW: Intracellular Water
ALT: Alanina Aminotransferase	ALT: Alanine Aminotransferase
AMB: Área Muscular do Braço	AMA: Arm Muscle Area
ANOVA [*] : Análise de Variância	ANOVA: Analyses of Variance
AR (1): Auto Regressiva de Primeira Ordem	AR (1): First Order Autoregressive
AST: Aspartato Aminotransferase	AST: Aspartate Aminotranferase
BE: Balanço Energético	EB: Energy Balance
BIA [*] : Análise de Bioimpedância Elétrica	BIA: Bioelectrical Impedance Analyses
BT: Bilirrubina Total	TB: Total Bilirubin
CB: Circunferência do Braço	AC: Arm Circumference
CHO [*] : Carboidrato	CHO: Carbohydrate
CQV: Critério de Quase Verossimilhança	QIC: Quasilielihood Information Criterion

DRI's* : Ingestão Dietética de Referência	DRI's: Dietary Reference Intakes
ESPEN* : Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral	ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
FA: Fator Atividade	AF: Activity Factor
FAM: Força do Aperto de Mão	HS: Handgrip Strength
GEB: Gasto Energético Basal	BEE: Basal Energy Expenditure
GEE* : Equação de Estimação Generalizada	GEE: Generalized Estimated Equation
GER: Gasto Energético de Repouso	REE: Resting Energy Expenditure
GERHB: Gasto Energético de Repouso predito pela fórmula de Harris e Benedict	REEHB: Resting Energy Expenditure predicted by Harris and Benedict formula
GET: Gasto Energético Total	TEE: Total Energy Expenditure
HB: Harris e Benedict	HB: Harris and Benedict
IMC: Índice de Massa Corporal	BMI: Body Mass Index
LIP: Lipídeo	LIP: Lipid
MELD* : Modelo para Doença Hepática em Estágio Final	MELD: Model for End-Stage Liver Disease
MET* : Equivalente Metabólico	MET: Metabolic Equivalent
MG: Massa Gorda	FM: Fat Mass
MM: Massa Magra	FFM: Fat Free Mass
MMF: Micofenolato Mofetil	MMF: Mycophenolate Mofetil
NHANES* : Pesquisa Nacional de Avaliação de Saúde e Nutrição	NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NME: Necessidade Média Estimada	EAR: Estimated Average Requirement
PCS: Prega Cutânea Subescapular	SSF: Subscapular Skinfold
PCT: Prega Cutânea Tricipital	TSF: Triceps Skinfold
PROT: Proteína	PROT: Protein
QR: Quociente Respiratório	RQ: Respiratory Quotient
RNI: Relação Normatizada Internacional	INR: International Normalized Ratio
SPSS [*] : Pacote Estatístico para Ciências Sociais	SPSS: Statistical Package for Social Science
TxH: Transplante Hepático	LTx: Liver Transplantation
VCO ₂ : Volume de Gás Carbônico Expirado	VCO ₂ : Volume of Carbon Dioxide Expired
VCT ^{**} : Valor Calórico Total	TCI ^{**} : Total Caloric Intake
VIF [*] : Fator de Inflação da Variância	VIF: Variance Inflation Factor
VO ₂ : Volume de Oxigênio Inspirado	VO ₂ : Inspired Oxygen Volume

* A abreviatura na língua inglesa foi mantida devido ao uso na língua portuguesa

** Termos utilizados nos artigos

RESUMO

Pacientes em lista de espera e após o transplante hepático (TxH) podem ter alterações no gasto energético de repouso (GER), uma vez que o fígado é o órgão central do metabolismo humano. O objetivo deste estudo foi avaliar o GER de pacientes antes e no decorrer de um ano após o TxH. A presença de alterações no metabolismo energético de repouso e fatores associados, bem como a avaliação do estado nutricional e do balanço energético (BE), também foram pesquisados. O GER foi medido por calorimetria indireta e predito pela fórmula de Harris e Benedict (GERHB), antes e 30, 60, 90, 180 e 370 dias após o TxH. O estado nutricional foi avaliado por diferentes métodos. BE foi obtido subtraindo-se a ingestão energética (registro alimentar de três dias) pelo gasto energético total. Dados socioeconômicos e clínicos também foram pesquisados. Análises de regressão simples e múltipla foram utilizadas ($p < 0,05$). Oitenta e um pacientes em lista de espera e 17 acompanhados durante um ano após TxH foram incluídos no estudo. Antes do transplante, 24,7% dos pacientes foram classificados como hipermetabólicos ($\text{GER:GERHB} > 1,2$) e 7,4% hipometabólicos ($\text{GER:GERHB} < 0,8$). Pacientes desnutridos apresentaram menor GER, entretanto o hiper e o hipometabolismo não foram associados ao estado nutricional. O hipermetabolismo foi associado a maiores valores de glicose e o hipometabolismo, a maiores valores de RNI. O BE foi negativo em 81,6% dos pacientes antes do TxH e foi associado à gravidade da doença hepática (critério de Child-Pugh). Antes do TxH, o GER foi associado aos valores de água intracelular, área muscular do braço e glicose de jejum. Após o TxH, o GER foi associado aos valores da prega cutânea tricipital, dose acumulada de prednisona e ao próprio GER antes do TxH. Houve aumento de peso, massa gorda, ângulo de fase, força muscular, atividade física, ingestão de lipídeos, além de balanço energético positivo após o TxH. A prevalência de hiper e hipometabolismo após um ano de transplante foi 11,8% cada. O hipermetabolismo após o transplante foi associado à presença de hipermetabolismo antes da operação e à dose acumulada de prednisona. A massa gorda antes do TxH e o percentual de ingestão de lipídeos foram associados ao hipometabolismo. Determinar o GER e a presença de alterações no metabolismo de repouso em pacientes antes e após o transplante são importantes para maximizar os benefícios da terapia nutricional. Orientações nutricionais adequadas e individualizadas devem ser iniciadas o mais precocemente possível.

Palavras-Chave: metabolismo energético, transplante hepático, estado nutricional, ingestão de alimentos.

ABSTRACT

Patients on the waiting list and undergoing liver transplantation (LTx) may present with changes in the resting energy expenditure (REE) as the liver is the primary organ of human metabolism. The aim of this study was to assess the REE before and during one year after LTx. The prevalence of changes in resting metabolism, associated factors and energy balance (EB) were also assessed. The REE was measured by indirect calorimetry and predicted by the Harris and Benedict formula (REEHB), before and 30, 90, 180, 270 and 370 days after LTx. Nutritional status was assessed by different methods. EB was obtained by subtracting the energy intake (obtained by 3-day food record) from the total energy expenditure. Socioeconomic and clinical data were also evaluated. Simple and multiple regression analyses were performed ($p < 0.05$). A total of 81 patients before and 17 assessed throughout one year after LTx, were enrolled in this study. Before LTx, 24.7% of the patients were considered hypermetabolic ($REE:REEHB > 1.2$), and 7.4% hypometabolic ($REE:REEHB < 0.8$). Malnourished patients had low REE and hyper- and hypometabolism were not associated with the nutritional status. The hypermetabolism was associated with higher values of glucose, and hypometabolism with higher values of INR. The EB was negative in 81.6% of patients and was associated with the severity of liver disease (Child-Pugh criteria). Before LTx, REE was associated with intracellular body water, arm muscle area and glucose serum. After LTx, REE was associated with triceps skinfold thickness, cumulative dose of prednisone and own REE before transplantation. There were increases in body weight, fat mass, handgrip strength, phase angle, fat intake and positive EB after LTx. The prevalence of hyper- and hypometabolism at one year of LTx was 11.8% of each. The presence of hypermetabolism after LTx was associated with the presence of hypermetabolism before transplantation and the cumulative dose of prednisone. Fat mass before transplantation and percentage of fat intake were associated with hypometabolism. Therefore, to assess the REE and the changes in resting metabolism of patients before and after transplantation is of utmost importance to maximize the benefits of nutritional therapy. Adequate and individualized nutritional guidance should start as early as possible.

Key-Words: energy metabolism, liver transplantation, nutritional status, eating.

1. INTRODUÇÃO

O estado nutricional de pacientes com doença hepática crônica varia de desnutrição, enquanto o paciente está em lista de espera⁽¹⁾, ao sobrepeso/obesidade no pós-transplante hepático⁽²⁾. Na doença hepática avançada, todo o funcionamento do fígado se encontra modificado e a homeostase metabólica corporal está alterada⁽³⁾. Essas alterações metabólicas culminam com mudanças no gasto energético de repouso (GER) que podem afetar o estado nutricional e os resultados clínicos do tratamento empreendido⁽⁴⁾. Sendo assim, há questionamentos se o GER está aumentado ou diminuído nesses doentes⁽⁵⁾, apesar do hipermetabolismo ter sido de sobremaneira melhor descrito nos mesmos⁽⁶⁻⁸⁾. Após o transplante, portanto, é tentador especular que muitas variáveis metabólicas melhoram com a função hepática recuperada⁽⁹⁾. Por outro lado, as inervações hepáticas são perdidas no processo de transplante e isso pode afetar o metabolismo energético destes pacientes⁽¹⁰⁾.

Em indivíduos saudáveis, os principais determinantes do GER são idade, sexo, massa celular corporal e herança familiar, sendo que juntos esses fatores podem explicar 80% das variações do mesmo em diferentes indivíduos⁽¹¹⁾. Em pacientes com hepatopatias e submetidos ao transplante hepático, sugere-se que outros fatores possam estar envolvidos nas alterações do GER como fruto da doença hepática crônica⁽¹²⁾ ou do tratamento imunossupressor fornecido⁽¹³⁾.

As alterações no gasto energético ocorridas, na fase pré e pós-transplante, são importantes para o estado nutricional e a evolução clínica desses doentes. A literatura é deficiente de artigos que avaliem a ocorrência de distúrbios metabólicos em conjunto com as variáveis nutricionais (clínicas, antropométricas e dietéticas), tanto antes quanto após o transplante^(8, 9). Além disso, o primeiro ano após a operação é marcado, na fase inicial, em geral, por estresse metabólico e, posteriormente, por grande ganho de peso⁽¹⁴⁾. São raros os estudos que avaliaram tais mudanças longitudinalmente, com medidas repetidas em diferentes tempos do pós-operatório^(10, 15). O uso de terapia nutricional para reverter ou minimizar a desnutrição pré-operatória e a obesidade no pós-transplante é necessário, porém para maior êxito, tem-se como primordial aspecto a precisão na avaliação do gasto metabólico.

1.1. Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o gasto energético de repouso de pacientes em lista de espera e no pós-operatório de transplante hepático acompanhados no Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. A avaliação do estado nutricional antes e após o transplante hepático nesta população também, foi realizada.

1.1.2 Objetivos Específicos

- 1) Avaliar o gasto energético de repouso de pacientes em lista de espera para o transplante hepático, comparando-o com o predito por fórmula, a fim de identificar a prevalência de hiper e hipometabolismo. Verificar se a desnutrição e variáveis clínicas estão associadas ao gasto energético e às desordens metabólicas, nesses pacientes;
- 2) Avaliar o balanço energético e fatores associados ao mesmo de pacientes em lista de espera para transplante hepático, identificando a adequação de nutrientes;
- 3) Avaliar alterações ocorridas no gasto energético de repouso, na composição corporal e na ingestão alimentar durante o primeiro ano após o transplante hepático. Identificar a prevalência de hiper e hipometabolismo durante esse período e verificar fatores associados para estas mudanças, incluindo a terapia imunossupressora.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Gasto Energético de Repouso

2.1.1 Aspectos conceituais

O gasto energético de um indivíduo compreende a necessidade de energia para manter os processos vitais básicos e, por tal, denomina-se basal. Assim, o gasto energético contempla a energia gasta com a bomba de sódio-potássio e com outros sistemas que mantêm o gradiente eletroquímico das membranas celulares. Ademais, a síntese dos componentes do organismo, o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório e a energia despendida pelos mecanismos termorregulatórios para manter a temperatura corporal também contribuem para o gasto energético basal (GEB)^(16, 17).

Entretanto, a condição basal não é encontrada nas situações clínicas habituais, sendo medida de difícil realização. Por esse motivo, usualmente é utilizado o GER, uma vez que este é de mais fácil mensuração e apresenta diferença muito pequena em relação ao GEB, que varia em torno de 3% a 10%. Ademais, pode ser aferido com o indivíduo em repouso, porém acordado, em ambiente termoneutro e confortável^(16, 17).

Vários fatores podem afetar o GER. Idade, sexo, massa celular corporal e herança familiar, associados, podem explicar 80% das variações do mesmo em diferentes indivíduos⁽¹¹⁾. A massa celular corporal faz parte da massa livre de gordura (massa magra). Essa contém todos os tecidos metabolicamente ativos do corpo, incluindo as células de músculos, de órgãos, do sangue, e do sistema imunológico, assim como a água intracelular. Dessa forma, a massa magra ou a massa celular corporal é considerada o principal determinante do GER⁽¹⁸⁾.

2.1.2 Métodos de Avaliação

O método considerado padrão para avaliação do GER é a calorimetria indireta. O uso na prática clínica foi estabelecido no início do século XX⁽¹⁹⁾. É método não invasivo que avalia o GER pela análise dos gases (O_2 e CO_2) provenientes do metabolismo de nutrientes. Admitindo-se que todo o oxigênio consumido é utilizado para oxidar os substratos energéticos e que todo o gás carbônico produzido é eliminado pela respiração, é possível calcular a quantidade total de energia

produzida. Os resultados obtidos pela calorimetria indireta são consistentes com dados obtidos por medidas diretas de produção de calor, ou seja, a calorimetria direta⁽²⁰⁾.

O volume de oxigênio (VO_2) consumido e o volume de gás carbônico (VCO_2) produzido são utilizados na fórmula de Weir⁽²¹⁾, para determinação do GER de 24 horas. A técnica de calorimetria indireta assume que carboidratos, proteínas e lipídeos são completamente oxidados e que não existe reserva apreciável de oxigênio no organismo. Os carboidratos e os lipídeos são oxidados completamente até CO_2 e H_2O . As proteínas também liberam nitrogênio que é excretado pela urina. Entretanto, como o grupamento amino não sofre combustão, a quantidade de nitrogênio na urina tornou-se desprezível para o cálculo do GER⁽²⁰⁾.

Uma vez que o VO_2 e VCO_2 são medidos, pode-se determinar a taxa de utilização de nutrientes por meio de equações derivadas da oxidação de cada combustível (**Tabela 1**). A relação entre VCO_2 e VO_2 é denominada quociente respiratório (QR) e, varia de 0,69, que corresponde ao metabolismo de corpos cetônicos em jejum, até o máximo de 1,3, que reflete a lipogênese derivada da glicose ou estado de hiperventilação espontânea ou induzida⁽¹⁹⁾.

Tabela 1: Equivalentes calóricos obtidos pela oxidação dos substratos *in vivo*

	CO_2 produzido por grama de substrato (L/g)	O_2 consumido por grama de substrato (L/g)	QR	Calor produzido por grama de substrato (kcal/g)	Calor consumido por grama de substrato (kcal/g)
Carboidrato	0,746	0,746	1,0	3,74	5,01
Lipídeo	1,427	2,019	0,7	9,46	4,69
Proteína	0,774	0,966	0,8	4,32	4,48

QR= Quociente Respiratório. Fonte: Adaptado de Simonson e Defronzo⁽²²⁾

O teste de calorimetria é realizado por analisadores de gases, denominados calorímetros. É importante considerar o período de tempo necessário para obter medida mais precisa do GER. Alguns estudos têm demonstrado que estado de equilíbrio de cinco minutos, com variação menor de 10% em cada minuto medido, é suficiente para se obter resultados satisfatórios⁽²³⁾.

O GER também pode ser obtido por fórmulas. Existem várias fórmulas preditoras de gasto energético, porém a mais utilizada foi a desenvolvida por Harris e Benedict (HB)⁽²⁴⁾ há mais de 90 anos. A fórmula de HB foi elaborada por meio de estudos de calorimetria indireta, tendo o GER sido estimado com base em idade, sexo, peso, e altura. Entretanto, o uso de fórmulas preditoras é muito questionado, principalmente em grupos específicos como idosos, obesos e pacientes hospitalizados, já que as mesmas podem sub ou superestimar o real GER do indivíduo⁽²⁵⁾. Em geral, as equações de predição explicam até 80% da variação individual do GER, e os outros 20% podem resultar em significativos erros de predição em determinado indivíduo. Sendo assim, a mensuração do GER por calorimetria indireta é preferível ao uso das equações de predição⁽²⁶⁾.

A determinação da alteração do metabolismo energético de repouso em relação ao considerado padrão é realizada com base na comparação do GER medido por calorimetria indireta com as fórmulas preditoras. Quando o GER medido se encontra entre 80% e 120% do predito por fórmulas, considera-se o indivíduo normometabólico. Por outro lado, quando o GER se encontra menor que 80% do predito e maior que 120%, o indivíduo é classificado como hipo e hipermetabólico, respectivamente^(6, 7). Alguns autores utilizam outros valores de normalidade para a classificação de normometabolismo, como, por exemplo, entre 90% e 110% do predito⁽⁸⁾.

2.2 Balanço Energético

O Balanço Energético (BE) é resultado do balanço entre a energia ingerida e aquela gasta pelos indivíduos. O gasto de energia do organismo é denominado de Gasto Energético Total (GET) e, este corresponde a toda energia gasta por um indivíduo em um período de 24 horas a qual é necessária para manter a vida. De tal forma, determinar o GET é considerado vital para determinação da terapia nutricional a ser oferecida ao paciente. O GET é composto por três componentes principais: GEB, gasto energético induzido pela termogênese alimentar, e gasto energético despendido em atividades físicas⁽²⁷⁾. O GEB é o principal componente do GET, representando cerca de 60% a 75% do mesmo em indivíduos sedentários. A termogênese induzida pela dieta (digestão, absorção, e estoque de nutrientes) contribui com apenas 10% do GET e o gasto com atividade física, geralmente, pode variar entre 10% a 30% do GET^(17, 28).

A estimativa do GET é determinada pela mensuração da energia gasta em repouso e, em seguida, estimam-se os demais componentes. O GET é marcadamente dependente da energia

gasta durante atividade física, e pode ser estimado multiplicando-se o GER por um fator apropriado para o nível de atividade física do indivíduo⁽²⁷⁾. Tal fator pode ser computado de acordo com tabelas que determinam os equivalentes metabólicos (METs: *Metabolic Equivalents*), correspondentes a cada atividade realizada⁽²⁹⁾. Quando o GET é inferior à ingestão alimentar, o BE é positivo com deposição energética e tendência ao ganho de peso; por outro lado, quando o GET é superior à ingestão alimentar, o balanço energético é negativo, com depleção dos depósitos energéticos e tendência à perda de peso⁽³⁰⁾. Sendo assim, BE adequado está intimamente relacionado à manutenção do peso saudável.

A ingestão alimentar é outro componente do BE. A investigação detalhada dessa, objetiva identificar os tipos de alimentos ingeridos, os recursos alimentares, as questões relacionadas à doença ou outros fatores que possam afetar adversamente o estado nutricional. A validade e reprodutibilidade dos métodos dependem da habilidade do investigador e da cooperação do investigado, não havendo método de avaliação dietética ideal⁽³¹⁾.

Existem vários métodos para avaliar a história alimentar. O registro alimentar de três dias é utilizado com frequência como método de referência por vários profissionais, entretanto, como os demais, apresenta vantagens e desvantagens^(31, 32). Essa técnica demanda que o indivíduo pode registre em medidas caseiras, no momento do consumo, todos os alimentos e bebidas ingeridos ao longo de três dias, refletindo a ingestão média do indivíduo. Porém, exige que o paciente e/ou familiar saibam ler e escrever e requer habilidade do indivíduo para medir/julgar o tamanho das porções⁽³¹⁾. Comparado a outros métodos de avaliação, o registro alimentar apresentou menor coeficiente de variação entre avaliações repetidas⁽³³⁻³⁵⁾. Contudo, como os demais métodos de inquérito, apresenta como uma limitação o sub-relato da ingestão, já que o indivíduo pode suprimir ou ampliar informações para simplificar os registros ou impressionar o entrevistador⁽³⁶⁾. De tal forma, foi proposta uma maneira pela qual, pudesse ser detectada, se a ingestão relatada representa o consumo habitual. Alguns autores consideram que se razão ingestão alimentar/GER for inferior a 1,2, a manutenção do peso corporal seria biologicamente improvável^(37, 38). Sendo assim, este valor serviria como parâmetro simplificado para detecção da subnotificação, embora de forma superficial.

2.3 Doença hepática e transplante

O transplante hepático é considerado padrão no tratamento de doenças hepáticas agudas e crônicas de caráter terminal⁽³⁹⁾. De modo geral, está indicado para pacientes em que a progressão da doença hepática resulta em mortalidade superior àquela decorrente do próprio transplante ou ainda, quando outra forma de tratamento clínico ou cirúrgico é ineficaz⁽⁴⁰⁾.

As doenças hepáticas que constituem indicações para transplante hepático são apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2: Principais indicações para transplante hepático

Indicação	Descrição
Hepatopatia crônica avançada	
Cirrose Hepática (62%)	Cirrose por vírus, por hepatite automimune, pelo álcool e cirrose criptogênica.
Doenças hepáticas colestáticas (10%)	Colangite esclerosante primária e secundária, cirrose biliar primária, síndrome colestática familiar e atresia de vias biliares.
Desordens genéticas e metabólicas (20%)	Deficiência de α -1 antitripsina, doença de Wilson, hemocromatose hereditária, entre outras.
Hepatopatia aguda (6%)	Insuficiência hepática fulminante, trauma hepático grave, insuficiência hepática associada à gravidez, entre outras.
Tumores malignos do fígado (2%)	Carcinoma hepatocelular primário e fibrolamelar, metástases hepáticas de tumores endócrinos, hepatoblastoma

Fonte: Adaptado de Mehrabi et al.⁽³⁹⁾

A cirrose hepática é a principal indicação ao transplante. É a forma mais grave do dano hepático, sendo consequência frequente do longo curso clínico de todas as doenças hepáticas crônicas. É caracterizada por fibrose difusa, com deposição de colágeno no espaço de Disse em torno da veia central e do trato portal, isolando grupo de hepatócitos que após necrose formam nódulos de regeneração. Sendo assim, ocorre a perda da arquitetura normal do fígado com estabelecimento de *shunts* intravasculares entre vasos aferentes (veia porta e a artéria hepática) e eferentes (veia hepática)^(41, 42).

A cirrose é marcada por diversas manifestações clínicas, porém, alguns indivíduos afetados são assintomáticos, sendo identificados apenas por causa de testes de função hepática anormais⁽⁴¹⁾. As manifestações clínicas derivam de duas maiores complicações: a insuficiência hepática e a hipertensão portal. Na insuficiência hepática, a redução do parênquima funcional pode levar a icterícia grave resultante da interrupção do metabolismo da bilirrubina; coagulopatia e ascite por síntese inadequada de fatores de coagulação e albumina; e encefalopatia hepática, presumivelmente refletindo a inativação deficiente de metabólitos tóxicos para o sistema nervoso central. A hipertensão portal causada pelas alterações histopatológicas dos hepatócitos leva a aumento da resistência ao fluxo sanguíneo no sinusóide hepático. Com a instalação desse distúrbio hemodinâmico forma-se extensa rede de circulação colateral, representada, sobretudo, pelas varizes no trato gastrointestinal, com risco de hemorragia, esplenomegalia e hipersplenismo que pode levar à anemia, leucopenia e trombocitopenia^(41, 42).

Em 1964, Child e Turcotte publicaram um sistema de classificação para avaliar o risco operatório de pacientes cirróticos, que foram submetidos à operação de derivação portossistêmica por sangramento de varizes⁽⁴³⁾. Tal sistema foi modificado por Pugh et al.⁽⁴⁴⁾ com a combinação de parâmetros clínicos e bioquímicos e pontuação que varia 1-3 para cada variável, com pontuação global entre cinco e 15, que representam gravidade crescente (**Tabela 3**).

Tabela 3: Sistema de pontuação de Child-Pugh modificado

Parâmetros	Pontuação		
	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Grau I-II	Grau III-IV
Ascite	Ausente	Leve – Moderada	Tensa
Bilirrubina (mg/dL)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (s)	1,0 - 4,0	4,0 - 6,0	> 6,0

Classe A = 5 e 6 pontos, Classe B = 7 a 9 pontos, Classe C = 10 a 15 pontos.

Doenças Colestáticas: Bilirrubina (mg/dl): < 4,0 (1 ponto); 4-10 (2 pontos), > 10 (3 pontos).

RNI (Relação Normalizada Internacional): < 1,7 (1 ponto); 1,7-2,3 (2 pontos); > 2,3 (3 pontos)

Fonte: Pugh et al.⁽⁴⁴⁾, In: Graziadei⁽⁴⁵⁾

O critério de classificação de Child-Pugh foi amplamente aceito, utilizado na prática clínica diária durante décadas, sendo considerado instrumento útil e preciso para avaliar o prognóstico em pacientes com cirrose⁽⁴⁵⁾. Entretanto, os parâmetros clínicos da classificação de Child-Pugh são baseados em medidas subjetivas como ascite ou encefalopatia, que são influenciadas pela interpretação clínica⁽³⁹⁾. Por estas razões, em 2000, o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) foi desenvolvido com base em três critérios objetivos incluindo bilirrubina total, creatinina e Relação Normalizada Internacional da Atividade da Protrombina (RNI)⁽⁴⁶⁾. O MELD é uma escala numérica que varia de seis (doença menos grave) a 40 (gravemente enfermo), baseada na urgência do paciente pelo transplante, dentro dos próximos três meses. Em 2002, o uso do MELD foi implantado para alocação de doadores nos Estados Unidos, e os pacientes foram então classificados em escala de prognóstico de sobrevida⁽³⁹⁾. No Brasil, a Portaria nº. 1.160 de 29 de maio de 2006, do Ministério da Saúde, modificou os critérios de

distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, extinguindo o sistema de lista de espera por ordem de inscrição, implantando o sistema MELD⁽⁴⁷⁾.

Taxas de sobrevida no pós-operatório de transplante hepático encontram-se em torno de 90% em um ano e 80% em cinco anos, fazendo do transplante hepático uma opção terapêutica de sucesso⁽⁴⁸⁾. Melhorias nas técnicas cirúrgicas, na seleção do receptor, na gestão e seleção dos doadores, na anestesia, nos cuidados pós-operatórios e nos avanços no entendimento da microbiologia assim como o maior espectro de agentes imunossupressores contribuíram para tal⁽⁴⁹⁾.

Nos últimos anos, vários medicamentos imunossupressores com função imunomoduladora conhecida têm sido introduzidos na clínica ou nas pesquisas experimentais⁽⁵⁰⁾. Entretanto o uso de inibidores de calcineurina (enzima chave na produção de interleucina 2 pelas células TCD4), como a ciclosporina e o tacrolimus, têm sido o método padrão de imunossupressão utilizado na maioria dos centros de transplante hepático do mundo^(39, 51, 52). Porém, a terapia com tais medicamentos possui vários efeitos colaterais. A ciclosporina é associada com efeitos adversos graves, como nefrotoxicidade, dislipidemia e hipertensão^(39, 52), além de tremores, dor de cabeça, hirsutismo e hiperplasia gengival⁽⁵¹⁾. Já o uso de tacrolimus, embora apresente menor incidência de hipertensão, dislipidemia, hirsutismo e hiperplasia gengival, tem o mesmo efeito na nefrotoxicidade, além de maior incidência de diabetes e neurotoxicidade em relação à ciclosporina^(39, 51, 52). No geral, o tacrolimus é muito semelhante à ciclosporina em termos de sobrevida do enxerto e do paciente. Porém, a presença de menos episódios de rejeição e menor necessidade do uso de esteroides, fez com que existisse predileção para utilizar mais o tacrolimus do que a ciclosporina⁽⁵³⁾. Vale salientar que a dose dos inibidores de calcineurina é monitorada pelos níveis sanguíneos⁽⁵³⁾.

Os corticosteroides são considerados como parte fundamental do tratamento inicial e de manutenção dos pacientes submetidos ao transplante hepático⁽³⁹⁾. Agem inibindo a produção de citocinas, evitando recrutamento e ativação de células T, sendo então considerados potentes imunossupressores⁽⁵³⁾. Os medicamentos mais comumente utilizados em transplante de órgãos são a prednisona e a metilprednisolona⁽⁵⁰⁾. O uso de corticosteroides está associado à variedade de efeitos colaterais, como osteoporose, diabetes, síndrome de Cushing, hipertensão, dislipidemia, alterações de personalidade, hirsutismo, desenvolvimento de catarata bem como promoção da replicação viral (vírus da hepatite B e C)⁽⁵¹⁾. Tais complicações estão relacionadas ao efeito cumulativo dos corticosteroides, já que estão associadas ao tempo de uso e são dose dependente⁽³⁹⁾. Dessa maneira, a maior parte dos centros recomenda que haja diminuição e

descontinuação do tratamento ao longo de seis meses após o transplante. A maioria dos centros usa combinação tripla de imunossuppressores, incluindo inibidores da calcineurina, corticosteroides e drogas antimetabólicas tais como o micofenolato mofetil (MMF)⁽⁵²⁾. O uso de MMF em combinação com tacrolimus ou ciclosporina reduz a incidência de rejeição celular aguda, permite a retirada dos esteroides e a redução das doses dos inibidores de calcineurina⁽³⁹⁾.

2.4 Metabolismo energético e transplante hepático

2.4.1 Pré-transplante

As alterações no gasto energético de pacientes com cirrose ainda é ponto de controvérsia⁽⁵⁾. Porém, o hipermetabolismo tem sido de sobremaneira mais descrito nesses pacientes⁽⁶⁻⁸⁾. Guglielmi et al.⁽⁸⁾ avaliaram 334 pacientes com cirrose hepática em estudo multicêntrico, em 10 unidades de Gastroenterologia, na Itália. Encontraram prevalência de 28% de alterações no metabolismo de repouso, sendo 20% de hipermetabolismo (>110% do GER predito) e 8% de hipometabolismo (<90% do GER predito). Em outro estudo com 26 pacientes com cirrose hepática em lista de espera para transplante hepático, Perseghin et al.⁽⁷⁾ encontraram 91% de pacientes com GER acima do predito, mas somente 19% foram classificados como hipermetabólicos (>120% do GER predito). Nenhum paciente foi considerado hipometabólico (<80% do GER predito). Müller et al.⁽⁶⁾ pesquisaram 473 pacientes com diagnóstico de cirrose e encontraram prevalência de 33,8% de hipermetabolismo (>120% do GER predito) e 3,2% de pacientes hipometabólicos (<80% do GER predito). Mathur et al.⁽⁵⁴⁾ em estudo com 256 pacientes em lista de espera para transplante, encontraram hipermetabolismo em até 49% de pacientes dependendo do método de predição utilizado. Neste estudo o hipometabolismo não foi avaliado. Já no estudo de Muller et al.⁽¹²⁾ com 123 pacientes e de Bosari et al.⁽⁵⁵⁾ com 30 pacientes com cirrose, foi observado maior prevalência de hipometabolismo. No primeiro trabalho, 30% versus 17% e, no segundo, 24% (<75% do predito) versus 16% (>125% do predito), para hipo e hipermetabolismo respectivamente.

A patogênese do hipermetabolismo na cirrose hepática não está ainda elucidada, já que vários fatores podem estar envolvidos. Ainda, há controvérsia se o hipermetabolismo está relacionado à doença hepática ou a fatores extra-hepáticos. O tipo e a gravidade da doença hepática já foram associados ao hipermetabolismo. No estudo de John et al.⁽⁵⁶⁾, com pacientes

com doença hepática alcoólica e no estudo de Green et al.⁽⁵⁷⁾, com cirrose biliar primária, os pacientes apresentaram o GER aumentado com a piora da função hepática. No estudo de Müller et al.⁽⁵⁾, o hipermetabolismo de pacientes antes do transplante hepático esteve associado a parâmetros bioquímicos de colestase e alterações de marcadores bioquímicos de dano celular. Porém, outros autores não encontraram associação entre o GER e parâmetros clínicos e bioquímicos da doença hepática⁽¹²⁾. Sendo assim, o hipermetabolismo no paciente cirrótico pode estar relacionado a fatores extra-hepáticos⁽⁴⁾. Nesse sentido, podem ser citados a condição inflamatória sistêmica que é mediada pelo aumento da concentração de citocinas observadas na doença hepática⁽⁵⁸⁾, o aumento da atividade β -adrenérgica induzida por aumento das catecolaminas plasmáticas⁽⁶⁾, as alterações da hemodinâmica do sistema porta⁽⁵⁸⁾ e a resistência à insulina⁽⁷⁾. Em relação à hemodinâmica do sistema porta, Müller et al.⁽⁶⁾ observaram que o consumo de oxigênio hepático diminui com a queda no fluxo sanguíneo para o fígado, que ocorre devido à hipertensão do sistema porta e *shunt* portossistêmico. Em contraste, o consumo de oxigênio corporal aumenta com o fluxo sanguíneo intrahepático reduzido. Para os autores, estes dados sugerem ligação entre o fluxo sanguíneo para o fígado e o gasto energético corporal. Além disso, o baixo fluxo sanguíneo para o sistema porta está relacionado ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Os autores acreditam que cerca de 25% do hipermetabolismo encontrado em pacientes com cirrose é devido à atividade β -adrenérgica e, as alterações na hemodinâmica portal podem ser a chave para entender o hipermetabolismo na cirrose. Outro mecanismo já relacionado ao hipermetabolismo é a resistência à insulina que pode ser explicada pela redução da ação da insulina no metabolismo de glicose na cirrose hepática. No estudo de Perseghin et al.⁽⁷⁾ a medida do GER como porcentagem do GER predito foi inversamente associada com o índice de sensibilidade à insulina. Isso pode estar relacionado com a prevalência de diabetes na cirrose hepática, já que o diabetes induz a estado de resistência à insulina. Neste estudo⁽⁷⁾, 45% dos pacientes foram diagnosticados com a doença. Tappy et al.⁽⁵⁹⁾ avaliaram sete pacientes antes do transplante hepático os quais apresentaram marcadamente elevada concentração de insulina plasmática de jejum e pós-prandial, o que foi atribuído à diminuição do *clearance* hepático de insulina.

A diminuição do metabolismo energético de repouso tem sido pouco explorada. Uma das causas propostas tem sido o uso de medicamentos β -bloqueadores, muito utilizados no tratamento das consequências da doença hepática. No estudo de Müller et al.⁽⁶⁾ o uso de β -bloqueadores, como propranolol reduziu em 5% o GER de pacientes cirróticos, tendo efeito mais pronunciado em pacientes que apresentaram hipermetabolismo. O uso de β -bloqueadores esteve associado

com normometabolismo no estudo de Mathur et al.⁽⁵⁴⁾. Um possível mecanismo da ação dos β -bloqueadores é por meio da diminuição da pressão do sistema porta bem como do sistema hemodinâmico fazendo reduzir o GER.

A taxa de oxidação de substratos também está alterada na doença hepática o que pode impactar no metabolismo. Em pacientes cirróticos, 62% da energia do GER foi devida à oxidação de lipídeos, tendo assim menor contribuição de carboidratos (22%). Em pacientes saudáveis, durante o jejum, 50% da energia foi devida à oxidação de lipídeos e 34% de carboidratos. A taxa de oxidação de lipídeos foi estatisticamente associada ao hipermetabolismo⁽⁷⁾. Tajika et al.⁽⁴⁾ em estudo com 109 pacientes com cirrose de etiologia viral também encontraram menores taxas de oxidação de carboidratos e maiores taxas de oxidação de gorduras quando comparados a indivíduos saudáveis. Entretanto, no estudo de Fan et al.⁽⁶⁰⁾ em pacientes com doença hepática, o grupo hepatite crônica teve quociente respiratório estatisticamente menor ($0,84 \pm 0,06$) que o grupo hepatite aguda ($0,90 \pm 0,05$) e o grupo cirrose ($0,88 \pm 0,08$). Isso foi representado pela maior taxa de oxidação de gorduras e menor taxa de oxidação de carboidratos nestes pacientes. Além disso, o grupo hepatite crônica foi submetido a tratamento com hormônio do crescimento para avaliação da melhora da função hepática. Após essa condição, houve aumento na taxa de oxidação de carboidratos e diminuição na taxa de oxidação de gorduras.

A relação entre ocorrência de alterações no metabolismo de repouso e pior prognóstico foi demonstrada por Mathur et al.⁽⁵⁴⁾. Estes autores avaliaram 256 pacientes em lista de espera para transplante, e concluíram que o hipermetabolismo foi associado à mortalidade em lista de espera e à maior necessidade de transplante hepático, independente dos critérios de gravidade Child-Pugh e MELD. Neste estudo o hipometabolismo não foi avaliado.

A ocorrência de alterações no metabolismo energético em pacientes com doença hepática crônica e cirrose deve-se ao fato que o fígado é um dos principais órgãos do metabolismo corporal sendo responsável por inúmeras vias bioquímicas da produção, da modificação e da utilização de nutrientes, além de outras substâncias metabolicamente importantes⁽³⁾. Por essas razões, alterações no estado nutricional desses pacientes também são frequentemente relatadas. A desnutrição é condição bem estabelecida, com prevalência entre 65% e 100%^(1, 61-63). Entretanto poucos estudos avaliaram a relação entre desnutrição e ocorrência de alterações no metabolismo de repouso. Além disso, a maioria dos estudos que avaliaram o metabolismo energético em pacientes com cirrose o fez com os pacientes em condições clínicas estáveis^(6, 64). No entanto, ainda não foi estabelecido se o estado terminal pode afetar o metabolismo de energia e, se isso está relacionado à desnutrição em pacientes com cirrose aguardando transplante hepático⁽⁶⁵⁾.

2.4.2 Pós Transplante

Após o transplante hepático, espera-se que as alterações no metabolismo de repouso se restabeleçam na medida em que melhora a função hepática⁽⁵⁾. Entretanto, a inervação hepática é irreversivelmente perdida no transplante, o que, supostamente, pode levar a consequências funcionais, já que o sistema nervoso simpático está envolvido no controle do metabolismo basal e da termogênese induzida por glicose⁽⁵⁹⁾. Tais mudanças poderiam resultar em alterações no metabolismo energético e na composição corporal⁽⁶⁶⁾. As principais alterações são decorrentes das mudanças relacionadas ao procedimento cirúrgico e do tratamento durante o primeiro ano pós-operatório^(9, 14). Sendo assim, torna-se primordial avaliar tais variáveis neste período.

Os poucos estudos que se propuseram a realizar tal investigação têm resultados conflitantes. Alguns autores postulam que o estado hipermetabólico persista no primeiro ano após o transplante, já que a hemodinâmica sistêmica e esplâncnica alterada que ocorre durante a doença hepática, permanece por esse tempo⁽⁵⁾. Outros autores afirmam que a medida do GER permanece inalterada após o transplante⁽⁵⁹⁾. Tappy et al.⁽⁵⁹⁾ avaliaram o GER em sete pacientes, entre duas e seis semanas e, novamente, entre cinco e 19 meses após o transplante. Não houve diferenças na porcentagem do GER medido com o predito entre os dois tempos. Entretanto, a comparação realizada no estudo é questionável, principalmente devido à grande variabilidade de tempo em que os pacientes foram reavaliados pela segunda vez. Perseghin et al.⁽⁷⁾ realizaram estudo transversal em 65 pacientes divididos em períodos de seis (n=28), 14 (n=21) e 32 (n=16) meses após o transplante. Não houve diferença estatisticamente significativa no GER avaliado e nem na porcentagem do GER avaliado versus o predito, entre os diferentes tempos pós-transplante. Entretanto, os autores encontraram prevalência de hipermetabolismo (>120% do predito) de 7% aos seis, 9,5% aos 14 e 0% aos 32 meses. Ademais, na avaliação global, 6% dos pacientes avaliados foram considerados hipermetabólicos e 3%, hipometabólicos (<80% do predito). Muller et al.⁽⁹⁾ avaliaram 24 pacientes antes e 432 dias após o transplante hepático. O gasto energético antes e após transplante apresentou pequenas variações não significativas. Entretanto, a presença de pacientes hipermetabólicos após o transplante é relatada, mas não foi quantificada no estudo. O hipermetabolismo tanto antes quanto após o transplante foi associado à piora da função hepática.

Apenas dois estudos avaliaram o GER considerando medidas repetidas após o transplante. Plank et al.⁽¹⁵⁾ avaliaram 14 pacientes antes e cinco, dez, 15, 30, 90, 180 e 360 dias após a operação. Antes do transplante 24% dos pacientes estavam com o GER acima do predito e aos 10 dias após o transplante esse índice foi de 42%. O GER apresentou queda progressiva até o final

do estudo, mas persistiu acima do predito até os seis meses pós-transplante. Após um ano de transplante o GER medido foi bem próximo do predito. Richardson et al.⁽¹⁰⁾ avaliaram 23 pacientes antes, três, seis e nove meses após o transplante. Não houve diferença do GER entre os tempos, entretanto, houve queda progressiva do GER quando este foi dividido pela massa magra dos pacientes. Em nenhum desses estudos, foi avaliada a presença de hiper ou hipometabolismo e as alterações dos mesmos durante o tempo de estudo. Além disso, todos os estudos citados avaliaram pacientes anteriormente ao sistema MELD, que considera a gravidade da doença, para alocação de indivíduos na lista de espera.

Apesar da alta prevalência de desnutrição dos doentes enquanto em lista de espera^(1, 62, 63), após o transplante, os pacientes recuperam o peso perdido e, o excesso de peso passa a ser a realidade dos pacientes⁽²⁾. No estudo de Richardson et al.⁽¹⁰⁾, o GER foi a única variável que permaneceu após o modelo de regressão múltipla, associado à massa corporal gorda aos nove meses depois do transplante. Alguns autores atribuem o ganho de peso após o transplante à terapia imunossupressora⁽⁶⁷⁾, mas outros encontraram resultados que não apoiam essa ideia⁽⁶⁸⁾. Além disso, a contribuição da terapia imunossupressora no metabolismo energético é pouco estudada. Algumas tendências abordadas na literatura são contraditórias. Brillon et al.⁽⁶⁹⁾ avaliaram o efeito da infusão de hidrocortisona em nove indivíduos adultos saudáveis. A hipercortisolemia foi associada ao aumento do GER, causado por oxidação aumentada de gordura, já que houve redução do quociente respiratório. Gabe et al.⁽¹³⁾ avaliaram o efeito do tacrolimus em 12 pacientes submetidos ao transplante hepático, e encontraram redução do GER de acordo com a dose utilizada. O uso associado de prednisona e ciclosporina foi associado à resistência à insulina, mas não diretamente ao GER no estudo de Perseghin et al.⁽⁷⁾. Sendo assim, os autores sugerem que essas drogas teriam papel secundário em alterar o GER após o transplante hepático.

2.5 Ingestão alimentar e balanço energético na doença hepática e após o transplante

Pacientes em lista de espera para transplante hepático apresentam ingestão alimentar reduzida, devido ao uso de medicamentos, à presença de náuseas, anorexia, vômitos, dietas restritivas e saciedade precoce, características comuns dos hepatopatas⁽⁷⁰⁾. A diminuição da ingestão promove alterações eletrolíticas e déficits macronutrientes assim como de vitaminas e minerais. Tais aspectos causam influência no prognóstico⁽⁷¹⁾.

A ingestão de calorias e proteínas tem sido mais descrita nos estudos que se propuseram avaliar a ingestão alimentar de indivíduos com doença hepática^(61, 70, 72, 73). A ingestão inadequada de nutrientes, principalmente de proteínas, tem efeitos deletérios tanto sobre o estado nutricional, como sobre a evolução clínica e o risco de encefalopatia⁽⁷⁴⁾. A restrição proteica prolongada contribui para agravar a desnutrição e favorece o catabolismo muscular, o que é fonte adicional de amônia. Por outro lado, o balanço nitrogenado positivo auxilia na regeneração hepática e aumenta a capacidade de detoxificação da amônia pela musculatura esquelética⁽⁷⁵⁾. Entretanto, em questionário enviado por Gundling et al.⁽⁷⁶⁾ a 576 membros da Sociedade de Gastroenterologia da Baviera, 92% dos respondentes disseram acreditar que as recomendações baseadas em evidências são importantes e relevantes para a prática clínica diária. Contudo, a maioria dos entrevistados (58%) não recomendam dieta rica em proteínas (contendo 1,2 - 1,5g/kg) como está nas diretrizes⁽⁷⁷⁾. As restrições alimentares afetam o estado nutricional do paciente, de forma que se faz necessária melhor orientação por parte dos profissionais de saúde a respeito das recomendações nutricionais para se evitar restrições excessivas ou desnecessárias⁽⁷⁸⁾.

A deficiência na ingestão de micronutrientes foi mais evidenciada em pacientes com doença hepática alcoólica^(79, 80), enquanto ainda estão sob uso de álcool. Estudos de ingestão de micronutrientes em pacientes com cirrose em acompanhamento ambulatorial são mais raros. Gottschall et al.⁽⁷³⁾ avaliaram a ingestão alimentar de 22 indivíduos com cirrose pelo vírus C, e encontraram inadequação para ingestão de cálcio, magnésio, ferro e zinco. Entretanto, a indicação generalizada de se realizar suplementação de vitaminas e minerais não é recomendada, devendo-se realizar avaliação individualizada, indicando-a apenas aos indivíduos que apresentem deficiência comprovada⁽⁸¹⁾. É importante ressaltar que o estudo anteriormente citado⁽⁷³⁾ revelou excesso de ingestão de sódio entre os pacientes avaliados.

Poucos estudos avaliaram a ingestão alimentar de pacientes no primeiro ano após o transplante hepático e os resultados são controversos. De Luís et al.⁽⁸²⁾ não encontraram diferenças na ingestão de calorias, proteínas, carboidratos e lipídeos, em 31 pacientes avaliados antes e seis meses após o transplante. No estudo de Richardson et al.⁽¹⁰⁾ a ingestão alimentar de 23 pacientes foi avaliada antes, três, seis e nove meses após o transplante. Os autores encontraram aumento no consumo de calorias totais e de carboidratos, proteínas e lipídeos em todos os tempos após o transplante em relação ao período antes da operação. Ainda, o consumo de lipídeos, somente após o transplante, foi superior ao de controles sadios. Apenas três estudos avaliaram o balanço energético em pacientes com cirrose^(8, 64, 83), e a literatura não aponta estudos que tenham feito este tipo de análise em pacientes submetidos ao transplante hepático.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de Maio de 2010 a Outubro de 2012.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com indicação e com protocolo de exames completo para transplante hepático, com idade acima de 20 anos, que realizaram acompanhamento clínico regular no Ambulatório de Transplante Hepático, do Instituto Alfa de Gastroenterologia, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Pacientes com indicação para transplante duplo, retransplante e com anormalidades endócrinas (hiper ou hipotireoidismo) foram excluídos da pesquisa.

3.3 Delineamento e operacionalização

Trata-se de estudo observacional, descritivo, de caráter longitudinal. Os pacientes em lista de espera para o transplante hepático foram abordados no referido ambulatório, no período de maio de 2010 a julho de 2011. Aqueles que aceitaram participar da pesquisa e foram transplantados durante esse tempo foram acompanhados até julho de 2012. Sendo assim, o GER foi medido antes (tempo 0) e aproximadamente no primeiro (tempo 1), terceiro (tempo 3), sexto (tempo 6), nono (tempo 9) e décimo segundo (tempo 12) mês pós-operatório. Os resultados obtidos dos pacientes em lista de espera foram analisados transversalmente. O cálculo da amostra necessária para se realizar o estudo longitudinal contemplou nível de significância de 0,05 e poder de 0,8. Teste t de Student foi utilizado para detectar diferença significativa de um desvio-padrão baseado no estudo de Plank et al.⁽¹⁵⁾. A amostra calculada foi então de 17 pacientes. Sendo

assim, para se obter o número mínimo do cálculo amostral, foi incluído um paciente que foi transplantado em outubro de 2011, sendo acompanhado até outubro de 2012.

No momento da abordagem no ambulatório, os pacientes receberam esclarecimentos a respeito do estudo e das condições necessárias para participação no mesmo. Após aceitarem participar da pesquisa, foram orientados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). Posteriormente, a data para a realização da coleta de dados no Instituto Alfa de Gastroenterologia foi agendada com os pacientes. Para tal, receberam ficha de agendamento, contendo orientações para o exame (APÊNDICE A). A presença de acompanhante, a fim de auxiliar os pacientes foi solicitada. Ainda no ambulatório foi entregue o material para a realização do registro alimentar de três dias (APÊNDICE B). Os procedimentos necessários para o correto preenchimento foram bem detalhados e explicados. Os pacientes foram orientados a entregarem o registro alimentar preenchido no dia agendado para a coleta de dados.

3.4 Instrumento de coleta de dados

Foram utilizados o formulário proposto para a pesquisa (APÊNDICE C), o formulário de avaliação global subjetiva (AGS) (ANEXO B), além do formulário para o registro alimentar de três dias, anteriormente citado (APÊNDICE B). O formulário proposto para a pesquisa (APÊNDICE C) foi subdividido em três partes e será descrito a seguir. Os demais serão descritos em outras seções.

▪ Parte I: Identificação e Dados Socioeconômicos

As características socioeconômicas pesquisadas foram sexo, idade, renda, estado civil e escolaridade. Em relação ao estado civil, foram considerados pacientes com companheiro aqueles que tinham relação estável e que compartilhavam a mesma casa. A renda familiar total e o número de pessoas que residia no mesmo domicílio, também foi questionado para cálculo da renda per capita.

▪ **Parte II: História Clínica**

As características clínicas dos pacientes enquanto em lista de espera, foram preenchidas neste bloco. Foram pesquisadas etiologia da doença, gravidade pelo escore de Child-Pugh⁽⁴⁴⁾ e pelo MELD⁽⁸⁴⁾, presença de ascite/edema, encefalopatia, número de medicamentos utilizados para tratar a doença e/ou consequências da doença, uso de diuréticos, β -bloqueadores (propranolol) e lactulose. O diagnóstico médico da etiologia da doença hepática foi determinado usando-se métodos clínicos, laboratoriais, radiológicos, histológicos e históricos dos pacientes. A indicação de transplante hepático por cirrose etanólica e cirrose por vírus foram as mais prevalentes entre os participantes do estudo, e dessa maneira os participantes foram categorizados em cirrose etanólica, virais e outras. Os pacientes responderam se já possuíam algum outro tipo de doença associada, e a presença de diabetes foi incluída nas análises estatísticas.

▪ **Parte III: Dados Coletados**

Nesta seção, os resultados da avaliação do GER, além dos dados antropométricos, de força muscular, de bioimpedância e atividades físicas foram anotados. Os exames bioquímicos de função hepática (Aspartato aminotransferase - AST; Alanina aminotransferase- ALT; bilirrubina total e RNI), creatinina e glicemia de jejum também foram pesquisados⁽⁸⁵⁾ antes e em todos os tempos após o transplante. Valores de glicemia acima de 100mg/dL foram considerados como intolerância à glicose⁽⁸⁵⁾. Nas análises, considerou-se a presença de diabetes e intolerância à glicose como variável única. O uso de suplementos nutricionais também foi questionado. No pós-transplante, a terapia imunossupressora foi avaliada. No protocolo de imunossupressão do Grupo de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia, os pacientes iniciam o tratamento imunossupressor com combinação de inibidor de calcineurina (tacrolimus) e corticosteroides (prednisona, iniciando-se com 7mg/kg no dia do transplante e diminuindo-se progressivamente até o 3º mês quando são retirados, exceto para doença autoimune). Quando necessário, os pacientes recebem MMF. Sendo assim, a quantidade residual de tacrolimus no sangue (ng/mL) e a dose cumulativa de prednisona (desde o dia do transplante até o fim do estudo) foram coletadas. O uso de MMF também foi anotado.

3.5 Variáveis Coletadas

O GER, o estado nutricional, as atividades físicas e a ingestão alimentar, bem como exames bioquímicos e medicamentos foram avaliados no pré-operatório e em todas as avaliações pós-transplante.

3.5.1 Gasto Energético de Repouso

O GER foi medido por calorimetria indireta, utilizando o analisador de gases K4b2 (Cosmed, Roma, Itália), já validado em estudos anteriores^(86, 87). O teste foi realizado, em sala com temperatura controlada (22 - 24° C), sem ruídos, no período da manhã, entre 08:00h e 09:30h. Os pacientes foram orientados a permanecer em jejum, entre 10 e 12 horas e, ficaram deitados, durante aproximadamente 20 minutos antes do início do teste⁽⁸⁸⁾. O aparelho foi calibrado antes de cada exame.

Os volumes de oxigênio inspirado (VO_2) e de gás carbônico expirado (VCO_2) foram coletados por turbina e linha de amostra, adaptados a máscara sobre o rosto do paciente, e conectados ao aparelho. A coleta dos gases se deu por 25 minutos, sendo os primeiros cinco minutos descartados para adaptação do paciente à máscara⁽⁸⁸⁾. Durante a execução do exame o paciente manteve-se acordado e, constantemente, foi verificado se a máscara estava devidamente adaptada ao rosto, para evitar-se o escape de ar. A média do VO_2 e VCO_2 por minuto foi utilizada para o cálculo do GER, segundo a fórmula de Weir⁽²¹⁾ ($GER = [3,9 (VO_2) + 1,1 (VCO_2)]$). O resultado foi multiplicado por 1.440, para obtenção do GER de 24 horas. O GER foi também dividido por kg de massa magra (MM) dos pacientes (GER/MM).

O GER foi concomitantemente estimado pela fórmula de HB⁽²⁴⁾. Em pacientes que apresentaram retenção hídrica (ascite e edema), o peso seco foi calculado, subtraindo-se do peso atual do paciente a quantidade de líquido estimada para ascite e/ou edema^(89, 90). Quando o resultado do GER predito encontrou-se entre 80% e 120% do GER avaliado por calorimetria, os pacientes foram considerados normometabólicos. Pacientes com gasto energético medido acima de 120% do predito foram considerados hipermetabólicos e, abaixo de 80%, hipometabólicos^(6, 7). O QR não proteico foi calculado a partir da fórmula VCO_2/VO_2 ⁽¹⁹⁾ e, a taxa de oxidação de gorduras e carboidratos foi determinada.

3.5.2 Avaliação Nutricional

O estado nutricional foi determinado pela AGS, medidas antropométricas, avaliação da força do aperto de mão, por dinamometria, exame de bioimpedância e análise do balanço energético.

▪ Avaliação Global Subjetiva (ANEXO B):

A AGS adaptada para pacientes em lista de espera para transplante hepático⁽⁹¹⁾, foi utilizada. Sendo assim, tal formulário só foi preenchido antes do transplante. A avaliação baseia-se na história clínica (redução de peso nos últimos seis meses, alterações na ingestão dietética, presença de sintomas gastrointestinais e capacidade funcional). Foi dada maior relevância às alterações da ingestão dietética, da capacidade funcional, e do exame físico, em detrimento das variações de peso, já que esses pacientes têm mudanças de peso por variações de água corporal. Na avaliação física, perda de gordura subcutânea e muscular, presença de edema maleolar, edema pré-sacral e ascite foram computados. Além disso, a presença de condições existentes como encefalopatia, infecção crônica ou recorrente, varizes e avaliação da função renal foi também considerada.

Por meio da combinação desses parâmetros subjetivos de avaliação nutricional, os pacientes foram classificados em: nutrido, suspeita de desnutrição / moderadamente desnutrido ou desnutrido grave. Os pacientes que apresentaram suspeita de desnutrição/moderadamente desnutrido e desnutridos graves foram classificados formando o grupo desnutrição. A AGS foi utilizada como método padrão para avaliação nutricional nas análises envolvendo os dados do balanço energético^(1, 77).

▪ Antropometria

Os indicadores antropométricos utilizados neste estudo foram: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), medida de pregas cutâneas (prega cutânea tricipital - PCT e subescapular - PCS) e circunferência do braço (CB). A medida da CB foi realizada com fita métrica não extensível, sendo realizada no braço não dominante, no ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Para a obtenção do ponto médio, o braço foi flexionado, em direção ao tórax formando ângulo de 90°C. No momento da medida da circunferência, o braço estava relaxado e solto ao lado do corpo⁽⁹²⁾. O adipômetro LANGE® (Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, Maryland, USA) foi utilizado para aferição das pregas cutâneas. A PCT foi medida no mesmo ponto estabelecido para aferição da CB. O adipômetro foi posicionado formando um ângulo reto e, o braço relaxado e solto ao lado do corpo. A medida da PCS foi realizada na parte inferior da

escápula com a pele levantada formando ângulo de 45°C entre esta e a coluna vertebral. O adipômetro foi aplicado com indivíduo de braços e ombros relaxados. As medidas de CB, PCT e PCS foram realizadas em triplicata, sendo considerado o valor médio encontrado⁽⁹²⁾. A área muscular (AMB) e de gordura do braço (AGB) foram calculadas a partir dos dados da PCT e CB⁽⁹²⁾.

Para a classificação dos pacientes adultos pelo IMC foram utilizados os valores de referência propostos pela *World Health Organization* ⁽⁹³⁾, já para pacientes idosos foram utilizados os pontos de corte propostos por Lipschitz⁽⁹⁴⁾. Pacientes com IMC maior ou igual a 25kg/m² foram classificados como excesso de peso⁽⁹³⁾. Para o diagnóstico de desnutrição dos pacientes enquanto em lista de espera os valores de PCT, PCS, CB, AMB e AGB foram comparados à referência do NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey*) demonstrados em tabela de percentis por Frisancho^(95, 96), agrupados por sexo e idade. O ponto de corte dessas medidas foi o percentil cinco.

▪ **Dinamometria**

A medida da força aperto de mão foi realizada utilizando-se dinamômetro JAMAR[®] (Preston, Jackson, MI, USA), no braço não dominante, com o paciente sentado, o cotovelo flexionado a 90° e o pulso em posição neutra. As medidas foram feitas em triplicata e o valor médio considerado⁽⁹⁷⁾. No pré-transplante, foram considerados pacientes com baixa força muscular aqueles com valores abaixo do percentil cinco, em tabelas categorizadas por sexo e idade⁽⁹⁸⁾.

▪ **Avaliação por Bioimpedância**

A bioimpedância elétrica, modelo Quantum X (RJL Systems, Inc., Clinton Township, Michigan) foi utilizada para determinação da composição corporal. Os eletrodos foram colocados no lado direito do corpo, posicionados dois a dois no dorso da mão e do pé. Valores de resistência e reactância foram coletados e digitados no software *Body Composition* (RJL Systems) para cálculo do ângulo de fase, MM, massa gorda, água corporal total, água intra e extracelular. O ângulo de fase foi categorizado em igual ou menor que 5,4 °, como proposto por Selberg e Selberg⁽⁹⁹⁾. A MM fornecida pelo exame de bioimpedância foi utilizada para cálculo do GER/MM.

3.5.3 Balanço Energético

O balanço energético foi obtido pela análise do GET e do valor energético da ingestão alimentar.

▪ Gasto Energético Total

O GET foi calculado pela medida do GER associada com a avaliação das atividades físicas. Para avaliação do nível de atividade física os pacientes descreveram as atividades diárias realizadas, sendo computados os valores de MET correspondentes⁽²⁹⁾. Os valores foram multiplicados pelo tempo gasto para realização das atividades, somados e divididos por 24 para obtenção do fator atividade (FA) em um dia. De acordo com o FA obtido, os pacientes foram categorizados pelo nível de atividade física realizada (se entre 1,00 e 1,30 – sedentários; 1,31 e 1,59 – pouco ativos; 1,60 e 1,89 – ativos e maior que 1,9 – muito ativos)⁽¹⁰⁰⁾. O GET foi calculado pela multiplicação do valor do GER de 24 horas obtido por calorimetria indireta e o obtido pelo fator atividade física calculado⁽¹⁰¹⁾.

▪ Ingestão Alimentar

A ingestão alimentar foi quantificada por meio de registro alimentar de três dias não consecutivos. Os pacientes foram orientados a registrar todos os alimentos e bebidas consumidos durante um período de 72 horas, sendo um dia de final de semana. O material para preenchimento do registro alimentar (APÊNDICE B), foi recebido no momento da abordagem ambulatorial. Na data agendada para a coleta de dados, os pacientes trouxeram o registro preenchido e as informações foram revisadas pelos pesquisadores do estudo.

A avaliação da ingestão foi realizada no programa *Diet Pro5i*[®] (Agromídia Software, Viçosa, Brasil) com o cálculo da média de ingestão de: calorias; proteínas; carboidratos e lipídeos. A ingestão energética foi comparada ao GET calculado. Foram considerados como tendo ingestão adequada, os pacientes que ingeriram entre 90% e 110% do GET⁽¹⁰²⁾. O balanço energético foi considerado negativo, quando a ingestão esteve abaixo de 90% do GET e positivo quando esteve acima de 110% do GET. Os macronutrientes foram analisados segundo a quantidade em gramas e de acordo com o percentual que representam no valor calórico total (VCT) da dieta.

No pré-operatório a ingestão de outros nutrientes também foi analisada: ácidos graxos saturados, mono e poli-insaturados, colesterol, fibras totais, vitaminas A, C, D, E, tiamina, riboflavina, B6, ácido pantotênico, B12, niacina, ácido fólico; e minerais ferro, cálcio, sódio,

potássio e fósforo. Além disso, para os pacientes em lista de espera a ingestão energética e o consumo proteico foram divididos por kg de peso e comparados à recomendação de 35kcal/kg e 1,2g/kg, respectivamente, propostos pela *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN)⁽⁷⁷⁾. Pacientes com o IMC, fora dos padrões de eutrofia⁽⁹³⁾, tiveram o peso ajustado para o IMC adequado mínimo, quando desnutridos (18,5kg/m²) e máximo (24,9kg/m²), quando estavam com sobrepeso ou obesidade.

A adequação de macro e micronutrientes também foi analisada. Macronutrientes foram considerados adequados se os carboidratos representassem entre 55% e 75% do VCT, as proteínas entre 10% e 15% e os lipídeos entre 15% e 30%⁽¹⁰³⁾. A ingestão de ácidos graxos saturados esteve adequada quando abaixo de 10%, de poli-insaturados entre 6% e 10% e dos lipídeos monoinsaturados, no mínimo 10% do VCT. O consumo de colesterol menor que 300mg/dia foi considerado adequado⁽¹⁰³⁾. Fibras e micronutrientes foram analisados de acordo com os valores recomendados pelas *Dietary Reference Intakes* (DRI'S), comparando-os aos *Estimated Average Requirements* (EAR) e, para os nutrientes sem EAR, a *Adequate Intake* (AI), conforme o sexo e a faixa etária dos pacientes⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾. A ingestão de sódio foi considerada como ideal quando inferior a 2.000mg⁽¹⁰³⁾. Ingestão acima e abaixo dos valores recomendados foi considerada excessiva e inadequada, respectivamente. A acurácia do registro alimentar foi verificada pela razão da ingestão calórica sobre o GER. Valores abaixo de 1,2 foram considerados como provável subestimação da ingestão^(37, 109).

3.6 Cuidados Éticos

O protocolo da pesquisa foi previamente submetido à Câmara Departamental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, à Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas (processo nº. 147/10), e ao Comitê de Ética em Pesquisa (projeto: CAAE – 0527.0.203.000-10) todos da Universidade Federal de Minas Gerais, sendo aprovado em todas as instâncias. Este estudo também foi registrado em um banco de dados público para registro de estudos clínicos em humanos: www.clinicaltrials.gov (Protocolo: CDS - APQ-04415-10; Número de identificação: NCT01761851).

3.7 Análise Estatística

As análises dos dados foram feitas pelo *software Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov e, de acordo com a normalidade que apresentaram foram descritas como média e desvio padrão (distribuição normal) ou mediana, mínimo e máximo (distribuição não normal). As variáveis categóricas foram apresentadas como distribuição de frequências e percentuais.

Para cada objetivo específico determinado, foram considerados os testes estatísticos citados abaixo na análise univariada. Em todos eles, valor de $p < 0,05$, foi considerado como significância estatística.

- O teste t pareado, correlação de Pearson, regressão linear e gráfico de Bland-Altman foram utilizados para comparar as diferenças entre o valor de GER avaliado por calorimetria e pela fórmula de HB. Testes de correlação de Pearson e Spearman foram utilizados para avaliação da associação entre o GER, GER/MM e QR com variáveis contínuas. Teste t de Student ou Mann-Whitney foram utilizados para comparar a média ou mediana de GER, GER/MM e QR, entre dois grupos. Já para comparar a média ou mediana, das variáveis contínuas entre os grupos normo, hipo e hipermetabólicos os testes de ANOVA (*Analyses of Variance*) ou Kruskal-Wallis, foram utilizados. A associação das variáveis categóricas com os grupos foi realizada pelo teste de qui-quadrado.
- Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar as medianas de GER, GET, VCT, AF e BE entre as variáveis categóricas. Para avaliação dessas variáveis com os dados contínuos, o teste de correlação de Spearman foi utilizado. O teste de Mann-Whitney ou teste t de Student também foi utilizado para avaliar a associação das medianas ou médias de variáveis contínuas com o sub-relato da ingestão. Já para avaliação da relação entre o sub-relato da ingestão e as variáveis categóricas o teste de qui-quadrado foi utilizado.
- No pós-transplante, ANOVA para medidas repetidas com correção de esfericidade foi utilizada para detectar alterações significativas das variáveis analisadas ao longo do tempo. Para comparações pareadas, o teste t pareado foi utilizado. Teste de Cochran Q para medidas repetidas foi utilizado para alterações ao longo do tempo em variáveis categóricas. Os preditores de alteração do GER e de hiper e hipometabolismo após o

transplante hepático (tempo 1 - tempo 12), foram avaliados por GEE (*Generalized Estimated Equation*) em modelo linear (GER) e logístico binário (hiper e hipometabolismo). A estrutura da matriz de correlação de trabalho foi AR (1) (*First Order Autoregressive*).

Para cumprimento de todos os objetivos específicos, análises multivariadas foram realizadas. Em todas, o critério para entrada no modelo foi inserir variáveis cujo valor p na análise univariada foi inferior a 0,2. Para o modelo final foram mantidas as variáveis com $p < 0,05$. As especificidades dos modelos de regressão múltipla são listadas a seguir:

- Análise de regressão múltipla linear foi realizada para verificar os fatores associados ao GER. O ajuste do modelo foi verificado pelo teste F ($p < 0,05$) e pela análise de resíduos. Também foi avaliada a presença de colinearidade entre as variáveis (*variance inflation factor* – $VIF < 10$). Análise de regressão multinomial foi utilizada para verificar preditores de hipo e hipermetabolismo. O ajuste do modelo foi verificado pelo teste de Pearson ($p > 0,05$). Ambos modelos foram ajustados de acordo com o método de *stepwise*.
- Análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar os fatores associados ao balanço energético. Os mesmos critérios citados acima foram utilizados nesta análise. Análise de regressão logística binária múltipla foi proposta para avaliar fatores associados ao sub-relato. Entretanto, nenhuma das variáveis avaliadas obteve um $p < 0,2$ na análise univariada e o modelo não foi realizado.
- O GEE também foi utilizado na análise de regressão múltipla para as alterações do GER e de hipo e hipermetabolismo ao longo do tempo pós-transplante. Critério de Quase Verossimilhança (QIC - *Quasilikelihood Information Criterion*) foi utilizado para definir o modelo final com melhor ajuste.

4. RESULTADOS

O GER foi avaliado em 81 pacientes em lista de espera para transplante hepático e as informações desses pacientes foram analisadas transversalmente. No pós-operatório, 17 pacientes foram acompanhados até completarem o primeiro ano de transplante (**Figura 1**). Entre maio de 2010 e julho de 2011, 77 pacientes foram submetidos ao transplante de fígado no Hospital das Clínicas. Porém, 31 desses não faziam parte dos critérios de seleção, principalmente devido à idade superior a 20 anos e realização de acompanhamento no ambulatório no período do estudo, e dos 46 pacientes elegíveis, 15 pacientes não foram avaliados (aceite negativo em participar da pesquisa, ou perda na coleta de dados).

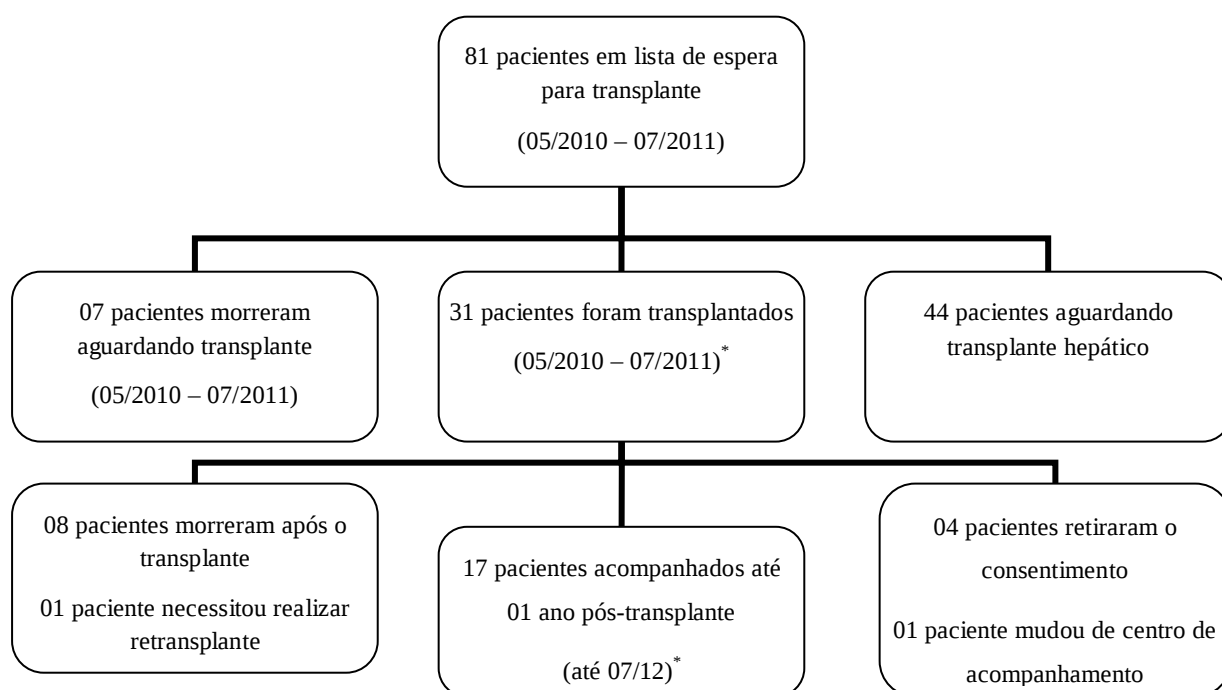


Figura 1: Número de pacientes incluídos no estudo

* 01(um) paciente que recebeu transplante em outubro de 2011 e acompanhado até outubro de 2012 foi incluído no estudo

Os resultados do presente estudo serão apresentados em forma de artigos. Três artigos foram escritos com base nos objetivos específicos delimitados pelo escopo do trabalho. Algumas mudanças foram realizadas com relação à formatação original do artigo: a seção de métodos foi

retirada visto que a mesma foi contemplada anteriormente; as tabelas e figuras receberam numeração sequencial considerando a tese como um todo; as referências bibliográficas foram apresentadas em seção única ao final do trabalho. A fim de facilitar a compreensão dos termos, lista com significado de abreviaturas e siglas em inglês, foi inserida no início do trabalho com o correspondente em português. Todos os artigos desenvolvidos com os resultados desse trabalho foram submetidos para publicação como segue abaixo:

- Artigo 1: “Hyper- and hypometabolism are not related to nutritional status of patients on the waiting list for liver transplantation”. Artigo submetido para publicação em 15/01/2013. Atualmente está sob-revisão na Revista “*Liver International*” (Fator de impacto: 3,824/ Qualis: A2)
- Artigo 2: “Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation”. Artigo aprovado para publicação na Revista “*Nutrition*” (Fator de impacto: 3.025 / Qualis: A2) (APÊNDICE D)
- Artigo 3: “Resting energy expenditure, body composition and dietary intake: a longitudinal study before and after liver transplantation”. Artigo submetido para publicação em 25/02/2013 para a Revista “*Transplantation*” (Fator de Impacto: 4,003 / Qualis: A1)

4.1 Artigo1: Hyper- and hypometabolism are not related to nutritional status of patients on the waiting list for liver transplantation

Introduction

The liver is a primary metabolic organ that orchestrates a complex array of physiological and biochemical processes. Thus, metabolic disorders^(6, 8, 110) and malnutrition^(1, 62) are frequently seen in patients with chronic liver disease. These metabolic and nutritional changes have a negative impact on the patient’s outcome, especially if they undergo liver transplantation (LTx)^(4, 62). Most studies have evaluated energy metabolism in patients under stable clinical conditions^(6, 64). However, whether terminal status may affect energy metabolism, and whether this is related to malnutrition in patients with cirrhosis awaiting LTx, has rarely been assessed⁽⁶⁵⁾.

Disturbances in energy metabolism in chronic liver disease is controversial⁽⁹⁾, although hypermetabolism has been more frequently described⁽⁶⁻⁸⁾. It has also been suggested that these

metabolic changes may be a result of both chronic liver disease⁽⁵⁶⁾ and/or of extrahepatic factors⁽⁴⁾. The relationship between changes in energy metabolism (hyper- and hypometabolism) and several nutritional status variables in patients on the waiting list for LTx is of utmost importance but is underexplored. Therefore, the aim of this study was to assess the resting energy expenditure (REE) of patients on the waiting list for LTx, comparing it with the prediction formula in order to identify the prevalence of hyper- and hypometabolism. In addition, we were interested in assessing whether malnutrition and clinical variables were associated with REE and metabolic disorders.

Results

A total of 81 patients with a median age of 52 (20-67) years were enrolled in the study; 72.8% (59) were males. The main characteristics of the patients are shown in **Table 4**. There were nine cases of hepatocarcinoma (66.7% Child-Pugh A, mean MELD of 10.89 ± 3.72).

Table 4: Social and clinical characteristics of patients on the waiting list for liver transplantation

Variables	
Sex (M:F)	72.8% (59): 27.2% (22)
Age (years)	52 (20-67)
Marital status (with partner: no partner)	71.6% (58): 28.4% (23)
Schooling (years)	8 (0 – 15)
Per capita income (US\$)	216.2 (40.8 – 1,657.2)
Etiology* (Alcohol)	31 cases
(C and B virus)	29 cases- 22:7
(Others – cryptogenic: autoimmune ^{**} :other ^{***})	25 cases – 12:6:7
Child (A:B:C)	24.7%(20): 51.9%(42): 23.5%(19)
MELD	16 (6-24)
Fluid retention (ascites/limb edema)	53.1% (43)
Encephalopathy	38.3% (31)
Number of drugs in use	3 (0-7)
Use of diuretics	65.4% (53)
Use of β-blockers	55.3% (44)
Liver function tests (AST:ALT:BT:INR) (U/L:U/L:mg/dL)	62(18-229):46(18-199):2.2(0.3-14): 1.6 $\pm$ 0.4
Diabetes and glucose intolerance	29.6% (24)
Fasting glucose (mg/dL)	90 (55-346)

*There are cases of double indication for transplantation ** Autoimmune: primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and autoimmune cholangiopathy. ***Other: secondary biliary cirrhosis, schistosomiasis, hemochromatosis, hepatopulmonary syndrome, hepatorenal syndrome with hepatosplenic schistosomiasis and hepatic artery thrombosis. MELD: Model of End-Stage Liver Disease, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, TB: Total Bilirubin, INR: International Normalized Ratio.

Measured and Predicted Resting Energy Expenditure (REE:REEHB)

The mean measured REE was $1,587.5 \pm 426.6$ kcal and the predicted REEHB was $1,511.9 \pm 239.9$ kcal. There was a significant correlation between REE:REEHB ($r=0.56$; $p<0.001$), but only 30% of the variance in REE could be predicted by the REEHB ($p<0.01$). The agreement between the measured and predicted REE was low according to the Bland-Altman graph because the difference between the methods was positively correlated with the mean of the measurements ($r=0.47$, $p<0.001$). The mean difference between REE:REEHB was 76.6 kcal and the limits of agreement were (-)631.1 kcal – 781.8 kcal (**Figure 2**).

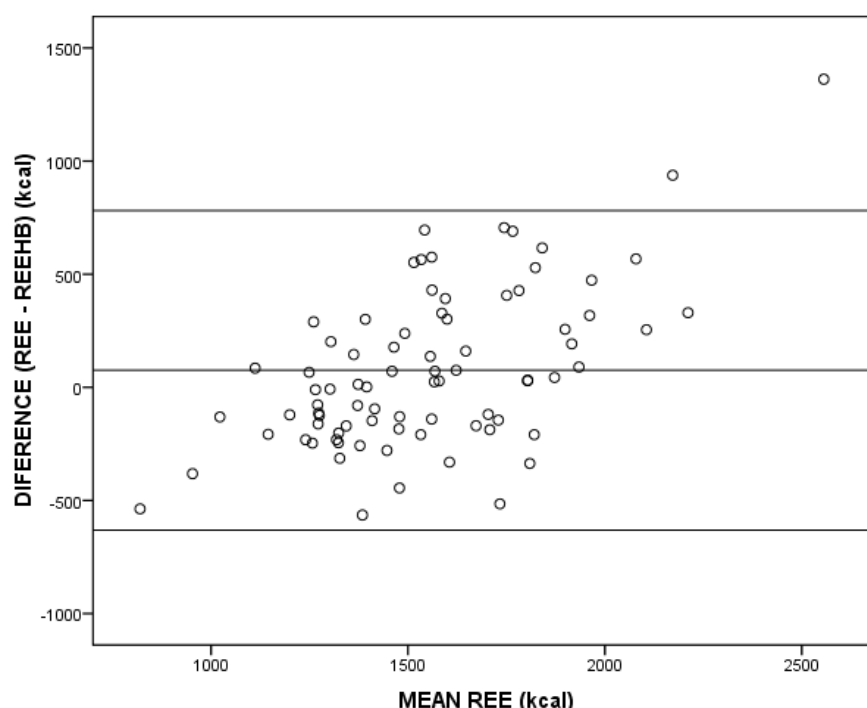


Figure 2: Bland-Altman Graph – Differences between methods versus mean resting energy expenditure measured by indirect calorimetry and by the Harris and Benedict formula, in patients on the waiting list for liver transplantation

REE: Resting Energy Expenditure; REEHB: Resting Energy Expenditure predicted by Harris and Benedict formula

The REE was overestimated by the HB formula in 7.4% ($n=6$) of the patients and underestimated in 24.7% ($n=20$) of the patients. There was a statistically significant difference between the REE in hyper- and hypometabolic patients as measured by calorimetry and predicted by the formula (**Table 5**). In hypermetabolic patients, the ratio REE:REEHB was 1.38 ± 0.1 , and it was 0.68 ± 0.1 in hypometabolic patients. The median of TEE/kg of body weight was 30.4 kcal/kg (19.9 – 65.2); 46.7 kcal/kg (32.9 – 84.6) and 23.6 kcal/kg (21.1 – 31.6), for normo-, hyper- and

hypometabolic patients, respectively ($p < 0.001$). The mean RQ in all patients was 0.72 ± 0.11 . Fat and carbohydrate oxidation rates were 82.6% (18.6-100.0) and 15.0% (0-81.7), respectively.

Table 5: Resting energy expenditure measured and predicted, and substrate oxidation in normo-, hypo- and hypermetabolic patients on the waiting list for liver transplantation

	Normometabolic (67.9%; n=55)	Hypermetabolic (24.7%; n=20)	Hypometabolic (7.4%; n=6)	p
REE (kcal)	1,492.3 $\pm$ 308.6*	2,009.9 $\pm$ 401.4*	1,052.0 $\pm$ 340.0*	<0.001
REEHB (kcal)	1,533.4 $\pm$ 238.3	1,452.6 $\pm$ 210.2 [†]	1,512.4 $\pm$ 347.9 [†]	0.440
REE/FFM (kcal/kg)	26.9 (20.9–38.3) [‡]	39.4 (26.3–46.4) [‡]	21.4 (17.4–23.1) [‡]	<0.001
RQ	0.72 $\pm$ 0.1	0.73 $\pm$ 0.1	0.76 $\pm$ 0.1	0.744
FAT (%)	85.0 (25.0–100.0)	79.0 (36.1–100.0)	86.2 (18.6–98.5)	0.707
CHO (%)	14.9 (0–75.4)	21.3 (0–64.2)	13.9 (1.5–81.7)	0.627

REE: Resting Energy Expenditure; FFM: Fat Free Mass; REEHB: Resting Energy Expenditure predicted by Harris and Benedict formula; RQ: Respiratory Quotient; CHO: Carbohydrate.

* Tukey post test - $p < 0.01$ between all groups

[†] $p < 0.001$ - REE Hypermetabolic x REEHB hypermetabolic; REE Hypometabolic x REEHB Hypermetabolic

[‡] Mann-Whitney post test - $p < 0.01$ between all groups

Resting Energy Expenditure and Nutritional Variables

The prevalence of malnutrition by SGA in this study was 66.7% (n=54). Malnutrition by anthropometric variables ranged from 4.9% (n=4) using BMI to 41.2% (n=33) using AMA. Handgrip strength identified 53.1% (n=43) of the patients as malnourished. There was a positive correlation between the REE and all nutritional status variables ($p < 0.05$). The REE was lower in malnourished patients, independent of the tools used ($p < 0.05$), except for handgrip strength ($p = 0.656$). However, nutritional status was not associated with the REE/FFM ratio ($p > 0.05$ for all). There was no correlation between the RQ and nutritional data ($p > 0.05$ for all measurements). The RQ between nourished and malnourished individuals was not different ($p = 0.381$), and

neither hyper- nor hypometabolism were associated with the nutritional status. However, all hypometabolic patients presented with a PA lower than 5.4° (**Table 6**).

Table 6: Metabolic assessment according to nutritional variables, in nourished and malnourished patients on the waiting list for liver transplantation

	REE	Normo	Hyper	Hypo
SGA				
Nourished (33.3%; n=24)	1,723.7±336.0*	32.7% (18)	35.0% (7)	33.3% (2)
Malnourished (66.7%; n=57)	1,519.4±453.1	67.3% (37)	65.0% (13)	66.7% (4)
BMI (kg/m ²)	r=0.44 [†]	25.5±4.6	25.3±4.6	25.4±4.3
Nourished (95.1%; n=77)	1,601.5±418.8*	98.2% (54)	90.0% (18)	83.3% (5)
Malnourished (4.9%; n=4)	1,317.0±555.9	1.8% (1)	10.0% (2)	16.7% (1)
AC (cm)	r=0.42 [†]	29.1±5.3	28.6±4.3	27.1±3.8
Nourished (69.1%; n=56)	1,660.4±443.6*	68.5% (37)	65.0% (13)	83.3% (5)
Malnourished (30.9%; n=25)	1,411.4±336.7	31.5% (17)	35.0% (7)	16.7% (1)
TSF (mm)	r=0.20 [†]	15.4±5.9	13.6±5.7	17.1±6.0
Nourished (85.2%; n=69)	1,639.1±412.3*	85.5% (47)	85.0% (17)	83.3% (5)
Malnourished (14.8%; n=12)	1,290.4±400.5	14.5% (8)	15.0% (3)	16.7% (1)
SSF (mm)	r=0.34 [†]	15.3±6.4	15.1±5.3	15.2±5.1
Nourished (88.8%; n=72)	1,629.0±425.6*	85.5% (47)	94.7% (18)	100.0% (6)
Malnourished (11.2%; n=9)	1,226.1±250.6	14.5% (8)	5.3% (1)	0% (0)
AMA (cm ²)	r=0.23 [†]	38.4±12.7	38.5±10.7	29.7±7.6
Nourished (59.3%; n=48)	1,738.1±439.3*	57.4% (31)	70.0% (14)	33.3% (2)
Malnourished (40.7%; n=33)	1,361.1±294.8	42.6% (23)	30.0% (6)	66.7% (4)
AFA (cm ²)	r=0.43 [†]	17.3±10.4	15.1±6.3	15.9±5.2
Nourished (80.0%; n=65)	1,640.9±422*	77.8% (42)	85.0% (17)	83.3% (5)
Malnourished (20.0%; n=16)	1,349.4±374.9	22.2% (12)	15.0% (3)	16.7% (1)
HG (kg)	r=0.32 [†]	31.2±10.2	29.8±9.6	28.8±8.7
Nourished (46.9%; n=38)	1,610.1±389.9	45.5% (25)	50.0% (10)	50.0% (3)
Malnourished (53.1%; n=43)	1,567.5±460.5	54.5% (30)	50.0% (10)	50.0% (3)
PA (°)	r=0.36 [†]	5.3±0.9	5.7±1.4	4.9±0.6
>5.4° (53.8%; n=37)	1,749.0±424.3*	51.9% (28)	45.0% (9)	0% (0)
≤5.4° (46.2%; n=43)	1,463.1±379.8	48.1% (26)	55.0% (11)	100.0% (6) [‡]
FFM (kg)	r=0.56 [†]	54.4±11.2	52.4±10.9	51.0±14.3
FM (kg)	r=0.39 [†]	17.5±8.0	15.2±6.8	18.9±6.3
TBW (L)	r=0.57 [†]	40.7±8.5	39.5±8.2	38.0±10.9
ICW (L)	r=0.58 [†]	22.4±4.9	22.0±4.7	20.5±6.2
ECW (L)	r=0.49 [†]	18.6±3.9	17.6±4.0	17.4±4.9

SGA= Subjective Global Assessment, BMI=Body Mass Index, AC=Arm Circumference, TSF=Triceps Skinfold, SSF=Subscapular Skinfold, AMA=Arm Muscle Area, AFA=Arm Fat Area, HG=Handgrip Strength, PA=Phase Angle, FFM=Fat Free Mass, FM=Fat Mass, TBW=Total Body Water, ICW=Intracellular Water, ECW=Extracellular Water.

* Nourished x Malnourished – p<0.05

[†] Pearson Correlation – p<0.05

[‡] PA >5.4° x PA ≤ 5.4° – p<0.05 – OR: 2.0 (CI:1.6-2.5)

Only 73 patients delivered the 3-day food records. There was a positive correlation between the REE and caloric intake ($r=0.31$; $p<0.001$) but not with RQ ($p=0.371$). No differences were seen between TCI and metabolic status, and hypermetabolic patients had a higher TEE ($p<0.001$). There was no difference between EB and metabolic status because EB was negative for normo-, hyper- and hypometabolic patients (**Table 7**).

Table 7: Median, minimum and maximum value of the components of energy balance according to metabolic status of patients on the waiting list for liver transplantation

	Normometabolic (67.9%; n=55)	Hypermetabolic (24.7%; n=20)	Hypometabolic (7.4%; n=6)	p
AF	1.49 (1.03 - 2.25)	1.55 (1.09 - 2.23)	1.61 (1.43 - 1.85)	0.224
TEE (kcal)	2,084.3 (1,249.4 - 4,527.0)	3,138.3* (2,275.0 - 4,049.7)	1,897.4 (1,673.1 - 2,730.6)	<0.001
TCI (kcal)	1,485.1 (559.3 - 3,432.0)	1,520.0 (576.2 - 2,713.6)	1,307.2 (954.0 - 1,632.2)	0.872
EB (kcal)	-716.8 ((-)-2,468.9 - 485.2)	-908.0 ((-)-2,438.8 - 595.9)	-1,031.3 ((-)-1,209.9 - 123.8)	0.394

AF: Activity Factor. TEE: Total Energy Expenditure. TCI: Total Caloric Intake. EB: Energy Balance.

*Mann-Whitney post-test. $p<0.001$ - hypermetabolic x hypometabolic; $p<0.001$ - hypermetabolic x normometabolic.

Resting Energy Expenditure and Clinical and Other variables

The REE was higher in men ($1,680.2\pm415.8$ kcal) than women ($1,338.8\pm356.7$ kcal; $p=0.001$), but no differences in the REE/FFM ratio were observed among men [29.1 kcal/kg (20.0-51.8)] and women [31.3kcal/kg (17.1- 46.6); $p=0.715$]. Age was not associated with the REE ($p=0.352$), but it was associated with the REE/FFM ratio ($r= - 0.46$; $p<0.01$). Hyper- and hypometabolism, RQ and substrate oxidation were not associated with the sex and age of the patients ($p>0.05$ for all).

Patients with alcoholic cirrhosis presented with higher values for REE ($1,710.0\pm493.1$ kcal) than those with viral cirrhosis ($1,542.6\pm520.5$ kcal) and other hepatic diseases ($1,547.3\pm292.5$ kcal; $p<0.01$). However, there were more men (96.6%) in the alcoholic disease group than in the viral cirrhosis (63.0%) and other diagnosis groups (52.2%); $p<0.01$];

thus when assessing the REE/FFM, there was no significant difference among these groups [alcohol= 29.2kcal/kg (17.1-40.7), virus= 29.7kcal/kg, (22.5-46.0), others= 29.9kcal/kg (24.3-46.6); $p=0.871$]. The presence of hepatocarcinoma was not associated with REE ($p=0.841$). Hyper- and hypometabolism, RQ and substrate oxidation were not associated with the etiology of disease ($p>0.05$ for all).

The variables REE, REE/FFM ratio, RQ and substrate oxidation were not associated with the severity of the hepatic disease by Child-Pugh and MELD scores, biochemical tests such as AST, ALT, fluid retention (ascites and/or limb edema), encephalopathy, number of medications and the use of diuretics as well as β -blocker drugs ($p>0.05$ for all). Hyper- and hypometabolism were not associated with AST, ALT, fluid retention (ascites and/or edema), encephalopathy, number of medications and the use of diuretics or β -blocker drugs ($p>0.05$ for all). However, Child-Pugh B patients were more frequently normometabolic, while hypometabolism was found more often in Child-Pugh C patients (**Figure 3**). Furthermore, hypometabolic patients had higher MELD scores [19 (16-22)] than the others [15 (6-24); $p=0.008$], since TB and INR were also only associated with hypometabolism. Hypometabolic patients had higher values for TB [4.1mg/dL (2.1-5.7) and INR (1.9 ± 0.3) than the other patients [TB: 2.2mg/dL (0.3-14.0), $p<0.001$ - (INR: 1.5 ± 0.4 ; $p=0.019$)].

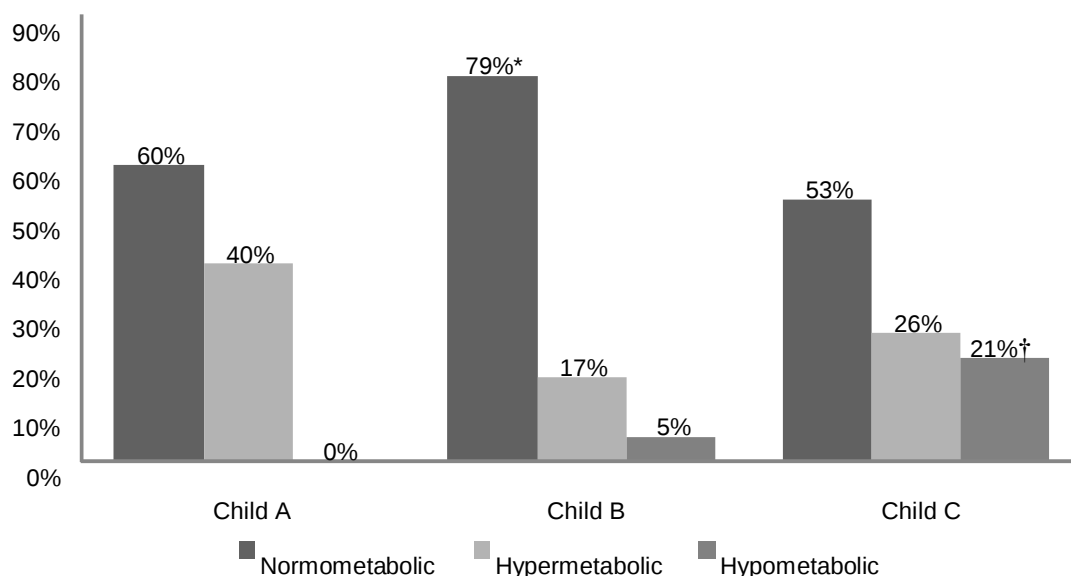


Figure 3: Metabolic status of patients on the waiting list for liver transplantation according to Child-Pugh score

*Child B x Child A = $p<0.05$ and Child B x Child C = $p<0.05$

† Child C x Child B = $p<0.05$

The presence of diabetes and glucose intolerance was not associated with the REE ($p=0.212$). However, a significant difference was seen when the REE was divided by the lean mass ($p=0.024$). Patients with diabetes and glucose intolerance had higher values for REE/FFM [35.2kcal/kg (17.1-51.8)] than patients without this condition [28.9kcal/kg (20.0-46.6)]. There was no difference in lean mass between the groups ($p=0.136$). Fasting glucose was correlated with REE ($r=0.23$; $p=0.036$,) and REE/FFM ($r=0.35$; $p=0.001$,). The presence of diabetes and glucose intolerance and fasting glucose did not affect the RQ ($p=0.574$, $p=0.808$, respectively). Hypermetabolic patients had a higher prevalence of diabetes and glucose intolerance (55%) and fasting glucose [111mg/dL (71 – 346)] compared to normo- [21.8%/ 88mg/dL (63 – 163)] and hypometabolic patients [16.7% / 81mg/dL (55 – 152); $p<0.05$ for all].

Resting Energy Expenditure and Changes in Resting Metabolism: Multivariate Analyses

The final model of multiple linear regression for the prediction of REE ($R^2=0.708$; adjusted $R^2=0.501$; $p<0.01$) is shown in **Table 8**. The model provided a good fit (F test- $p<0.001$ and adequate residual analysis). According to the model, an increase in ICW of 1L and 1mg/dL of glucose increased the REE by 41.8kcal and 2.4kcal, respectively. Additionally, being below the 5th percentile for AMA decreased the REE by 245.5kcal. These three variables could explain 50% of the variability in the REE. Glucose and INR were the two variables that remained in the final model for the prediction of hyper- and hypometabolism (**Table 8**), but glucose was only significant in comparisons of normo- and hypermetabolism and INR only when comparing normo- and hypometabolism. The model was considered adequate (Pearson test: $p=0.572$)

Table 8: Predictors of resting energy expenditure by multiple linear regression model and metabolic classification as a multiple multinomial regression model in patients on the waiting list for liver transplantation

Variables (predictors of REE)	β	Standard Error	p
ICW (L)	41.83	7.77	<0.001
AMA (< 5th percentile)	-245.50	77.29	0.002
Glucose (mg/dL)	2.38	0.84	0.006

Variables (predictors of metabolic classification)	Normometabolism x			Normometabolism x		
	Hypermetabolism			Hypometabolism		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Glucose (mg/dL)	1.03	1.01-1.06	0.003	1.01	0.96-1.04	0.814
INR	3.3	0.6-17.3	0.162	15.7	1.3-189.1	0.030

ICW: Intracellular Water; AMA: Arm Muscle Area. INR: International Normalized Ratio.

Discussion

It is important to study energy metabolism in patients on the waiting list for LTx because metabolic derangements are related to poor prognosis before and after LTx^(4, 111, 112). Therefore, determining the correct REE is essential to establish adequate nutritional intervention because both under- and overfeeding are harmful. Indirect calorimetry was seen to have a distinct role in identifying individual caloric requirements and minimizing the consequences of under- and overfeeding⁽¹¹³⁾. In two studies of cirrhotic patients, the measured REE was higher than predicted^(4, 114), however, this point is controversial^(5, 73). In our study, the difference between the two measurements was small, but the equation could explain the low variability in the measured REE (<30%). Moreover, the difference was dependent on the magnitude of the measurement. In other words, the lower or higher the measured REE, the larger the differences were when

compared to the REEHB. Under- or overestimation of the REE was seen in other liver disease and intensive care patients^(115, 116). The guidelines suggest adding 11% to the REE prediction formula⁽¹¹⁷⁾ in order to reach the ideal REE in cirrhotic patients. In the current study, we have shown that the majority of the patients (approximately 68%) do not require this adjustment. A high percentage of normometabolic patients was also reported by Muller et al.⁽⁶⁾. On the other hand, in patients with higher values for fasting glucose (indicating hypermetabolism) and more severe disease (increased INR, indicating hypometabolic patients), a difference of 1.38 ± 0.1 times and 0.69 ± 0.1 times, respectively, was observed in the measured REE in relation to the formula. These values are 20% above and 10% below, respectively, the range used to identify the normometabolism ($\pm 20\%$ GER:GERHB). Thus, such special situations should be taken into consideration when calculating energy requirements using the HB formula in clinical practice. In addition there was great variation in TEE by body weight (23.6 – 46.7kcal/kg), which makes it important to individualize treatment, researching on physical activity and assessing the nutritional status of patient.

The REE observed in this study ($1,587.8 \pm 426.6$ kcal) is similar to other studies that assessed patients on the waiting list for LTx^(9, 54). Nutritional status was associated with the REE, but when the REE was divided by lean mass, the association did not remain significant. Malnourished patients had lower muscle mass, which also explains the association with REE according to sex and alcoholic disease, since lean mass is a main component of the REE^(6, 114). Of the nutritional variables assessed in this study, AMA was the only one left in the final model and is thus considered the best predictor of loss of lean mass for those patients below the 5th percentile. The presence of ICW in the final model supports this conclusion, because it is related primarily to body cell mass, the metabolically active tissue of lean mass⁽¹¹⁸⁾. Older age is associated with a lower ICW, also influencing the REE⁽¹¹⁹⁾.

To our knowledge, this is the first study that has explored the potential factors associated with hyper- and hypometabolism compared to normometabolic patients by multiple multinomial regression analyses. We have analyzed changes in metabolic status with several classifications of nutritional status in patients on the waiting list for LTx, and found no association between malnutrition and hyper- or hypometabolism. Although the REE is mainly related to lean mass, we have not observed any association between malnutrition and body composition with hyper- or hypometabolism, which is no doubt a controversial issue. In a study by Muller et al.⁽⁶⁾, hypermetabolic patients had reduced body weight and total body potassium. Conversely, hypermetabolism was associated with increased body weight and hydration, according to Mathur

et al.⁽⁵⁴⁾. Also, Guglielmi et al.⁽⁸⁾ reported lower body weights in hypometabolic patients and lower muscle masses in hyper- and hypometabolic patients compared to normometabolic patients. In our study, there were no differences in body weight according to different metabolic status (data not shown). The caloric intake and EB were similar in normo-, hyper- and hypometabolic patients. In another study that assessed TCI and EB in normo-, hyper- and hypometabolic cirrhotic patients⁽⁸⁾, was observed that hypometabolic patients had lower intakes and that EB was negative only for normo- and hypometabolic patients. Our results indicated that the presence of malnutrition and negative EB occurs independently of metabolic status. According to Kondrup⁽¹²⁰⁾, hypermetabolism may contribute to the development of malnutrition, but when the state of malnourishment is reached, the REE is adapted to the new condition. Longitudinal measurements of REE, TCI, EB and nutritional assessment are needed to confirm the relationship of malnutrition mainly to hypermetabolism.

The prevalence of hypermetabolism in this study was 24.7%, in agreement with the range of 20% to 33.8% reported by other authors^(6, 7). Hypermetabolic patients could not be identified by most clinical or biochemical measures of liver disease. Fasting glucose was associated with the REE and was the only variable associated with hypermetabolism. This result is probably related to insulin resistance, according previous studies^(7, 59). The elevated plasma insulin acts on the central nervous system, where it stimulates mechanisms of inhibition of food intake and increases energy expenditure via sympathetic innervations. The elevated serum levels of bound leptin have been shown to increase the REE in cirrhotic patients, and the mechanisms are similar to insulin⁽¹²¹⁾. Other pathophysiologic mechanism responsible for hypermetabolism in cirrhotic patients is the increase of β -adrenergic activity induced by increased plasma catecholamines⁽⁶⁾. As a result of the last association, it has been suggested that the use of β -blockers such as propranolol would decrease the REE⁽⁶⁾, but this was not observed by us or other authors⁽¹²²⁾. Apparently, hypermetabolism does not have a strict association with liver cirrhosis^(12, 110), although it is not a universal finding⁽⁹⁾.

Although less discussed, hypometabolism has been described in the literature, and its prevalence varies because different cut-offs have been used to determine it. We observed a prevalence of 7.4% (n=6) and if we had used $REE:REE_{HB} < 0.9$, 27.2% (n=22) of patients would be hypometabolic (data not shown). The true hypometabolic state (one that is independent on a reduction of the lean body mass) is potentially catastrophic, since a defect in oxidative metabolism is associated with a high risk of mortality, as in the case of the progression of sepsis to a septic shock or to multiple organ failure⁽²⁸⁾. According to our results, hypometabolism is

associated with the severity of liver disease. In the univariate analyses, hypometabolism was more prevalent in Child-Pugh C, higher MELD, TB, INR and PA lower than 5.4°. In the study of Selberg et al.⁽⁹⁹⁾, patients with PA lower than 5.4° had increased mortality. Only hypometabolism was associated with decreased PA. A low PA is consistent with the inability of cells to store energy and an indication of breakdown in the selective permeability of cellular membranes⁽¹¹⁸⁾. TB and INR are well known measures of hepatic function⁽¹²³⁾ that have been included in various preoperative clinical scores to predict outcome after hepatic resection, similar to the Child-Pugh and MELD scores. The association with hypometabolism and INR in multivariate analysis is most likely associated with a lower hepatic synthetic function (liver dysfunction) which is related to worse prognosis^(46, 123, 124). However, in the Mathur et al.⁽⁵⁴⁾ study, hypermetabolism was associated with a higher MELD score (based on higher serum bilirubin). The median MELD of hypermetabolic patients was the same as our study (15, data not shown); but, hypometabolic patients had a median MELD equal to 19 in our study. Hypometabolic patients had a poor prognosis with respect to the influence of adequate nutrition on both liver function and nutritional state⁽¹¹²⁾. Other studies are necessary to determine the actual role of the severity of the disease in decreased metabolism in liver cirrhosis.

Important methodological issues must be raised. Variations in the patients (etiology, clinical conditions, severity of disease), as well as the methods used to measure and calculate energy expenditure and nutritional status among studies, make it difficult to compare them. Furthermore, patients with liver disease present with overhydration, and this affects body weight. The HB equation is directly dependent on body weight and the correction to estimated dry weight may circumvent this problem⁽⁵⁴⁾, which is not ideal. Nonetheless, this approach has been used in other studies that assessed patients with liver disease^(114, 125, 126) and is no doubt closer to the reality of health professionals. Another methodological aspect is the use of BIA to assess body composition, as this has been questioned in cirrhotic patients with ascites⁽¹²⁷⁾. However, BIA was considered a reliable bedside tool for the determination of body cell mass in cirrhotic patients with and without ascites⁽¹²⁸⁾. In the present study, the presence of fluid retention (ascites or limb edema) was not associated with REE. Finally, a limitation of the current study is that only one measurement of REE was performed. Ideally, several measurements of energy metabolism at regular intervals may provide reliable reflections of patients' overall metabolic status.

In this study, changes in resting metabolism were present in 32% of patients, independently of the nutritional status. Hypermetabolic patients had higher levels of fasting glucose and hypometabolic patients were those with more severe liver disease. Under these

conditions in the clinical setting, calculated energy requirements using the HB formula should be adjusted. The diagnostic potential of the REE assessment, especially when associated with a body composition measurement, is increased, and the results provide essential data for clinical practice. Thus, to indicate optimal nutritional therapy for severe liver disease patients, it is necessary to individualize treatment, as changes in resting metabolism are present but not universal.

4.2 Artigo 2: Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation

Introduction

Energy balance (EB) is a result of energy intake and that spent by an individual. An adequate EB is closely related to healthy weight maintenance. Negative EB is caused when food intake is less than energy expenditure, which then leads to depletion of energy stores and weight loss and has a negative impact on the patient's outcome⁽¹²⁹⁾. Thus, assessing the total energy expenditure (TEE) is considered vital to determine the adequate nutritional therapy for patients, especially those already malnourished and/or at risk of malnutrition, such as the severely ill⁽¹¹³⁾.

Malnutrition is a well-known complication in patients with liver cirrhosis^(1, 61-63) and has been shown to have important prognostic implications⁽⁶²⁾. Patients with more severe liver disease are in fact known to present with severe malnutrition⁽⁸⁾ and it has been suggested that these patients may also be hypermetabolic⁽⁶⁾. Thus, it is of utmost importance to investigate the components of EB (energy intake and energy expenditure) to determine factors related to EB that lead to poorer nutritional status in order to create strategies for early, effective treatment of these patients.

Advanced liver disease patients commonly present with decreased food intake secondary to the presence of nausea, anorexia, vomiting, early satiety and medication use⁽¹³⁰⁾. Evaluating dietary intake is an important aspect for those patients on the waiting list for liver transplantation (LTx) because inadequate food intake may influence prognosis⁽⁷¹⁾. Caloric and protein inadequacy have been described in some studies that assessed the dietary intake of these patients^(61, 131). However, few authors have presented data on micronutrient intake, and overall EB has seldom been explored^(8, 64, 83).

The aim of this study was to evaluate the EB of patients on the waiting list for LTx by assessing food intake, analyzing the intake of macro and micronutrients and assessing TEE. Furthermore, potential external factors associated with the EB were also evaluated.

Results

This study included 73 patients eligible for LTx. The median TCI was 1,485.1kcal (559.3-3,432.0) and median TEE was 2,318.5kcal (1,249.4-4,527.0). The results of EB are depicted in **Figure 4**. Negative EB was observed in 78.1% (n=57) of patients. The level of physical activity was low, with 27.4% (n=20) of patients classified as sedentary, 38.4% (n=28) with little activity, and only 6.8% (n=5) presented with preserved functional capacity and classified as very active. The median of AF was 1.49 (1.03-2.25). The mean TEE was 37.5 ± 10.6 kcal/kg, and the mean energy intake was 24.0 ± 7.3 kcal/kg. Finally, 91.8% of the patients (n=67) did not meet energy recommendations.

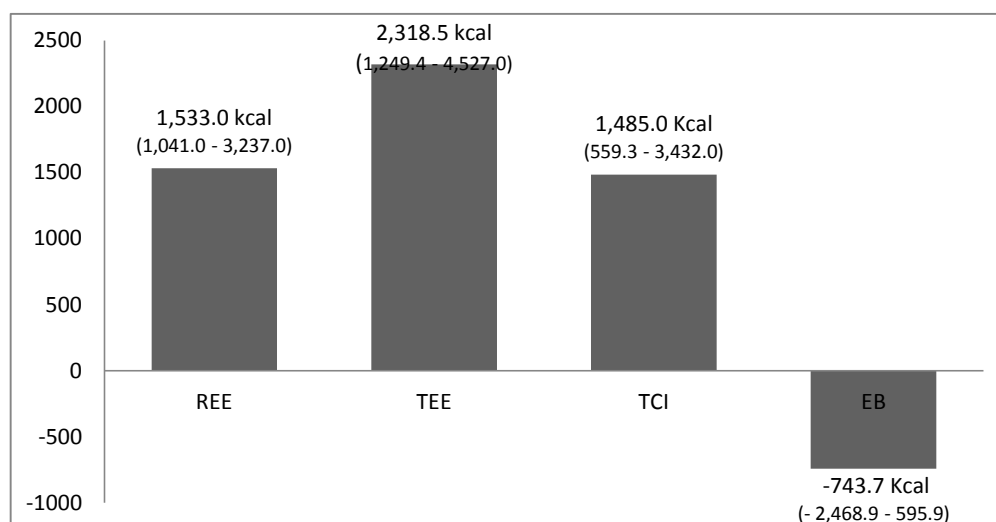


Figure 4: Median, minimum and maximum values of energy expenditure, intake and balance in patients on the waiting list for liver transplantation

REE: Resting energy expenditure. TEE: Total energy expenditure. TCI: Total caloric intake. EB: Energy balance

Socioeconomic data and Energy Balance

The median age of the patients was 51 years (20-67), and 75.3% (n=55) were male. The median time in school was 8 years (0-15 years), and 43.8% (n=32) did not complete primary school. The median per capita income was U\$900 (U\$170-U\$6,900). Most patients, 74.0% (n=55), were married, and the others (26%, n=18) were single, divorced or widowed. There was no significant association between food intake or EB and age, marital status or per capita income ($p>0.05$ for all). Better-educated patients presented with higher energy intake ($p=0.004$; $r=0.274$). However, EB did not correlate with years in school ($p=0.214$). Men also had a statistically higher caloric intake [1,632.2kcal (576.2-3,432.0)] than women [1,286.6kcal (559.3 – 2,280.4), $p=0.008$]. However, men [1,611.0kcal (1,102.0-3,237.0)] had higher REE than women [1,400.5kcal (1,041.0-2,097.0), $p=0.03$]. There was no significant difference in the AF between sex ($p=0.649$); thus, the EB was not different either ($p=0.128$).

Clinical Data and Energy Balance

The main diseases that led to a need for transplantation were ethanolic cirrhosis (n=29), C virus cirrhosis (n=17), cryptogenic cirrhosis (n=11), carcinoma (n=8), B virus cirrhosis (n=6) and autoimmune cirrhosis (n=6). According to the severity of the disease, 26.0% (n=19) were classified as Child A, 52.1% (n=38) as Child B and 21.9% (n=16) as Child C. The median MELD score was 15 (6-24), 45.2% (n=33) of patients had clinical evidence of ascites, and 31.5% (n=23) had encephalopathy. Most patients took a median of three oral medications (0 - 7), where 63.0% (n=43) used diuretics, 50.7% (n=37) used β -blockers and 37.0% (n=27) used lactulose.

The etiology of the disease, encephalopathy, the number of oral medications and whether the patient used diuretics, β -blockers or lactulose were not associated with TEE, AF, TCI or EB ($p>0.05$ for all comparisons). However patients with clinical evidence of ascites had lower caloric intake [1,369.8kcal (559.3–3,432.0)] than those without this condition [1,638.8kcal (576.2-3,047.8); $p=0.021$]. Nonetheless, fluid retention was not associated with EB ($p=0.542$). Patients with more severe liver disease, as indicated by Child-Pugh score, presented with more negative EB ($p<0.001$). This finding was due to lower food intake (**Table 9**). The severity of liver disease evaluated by the MELD score was also associated with negative EB. The EB was less negative in patients with a MELD score <15 [-601.9kcal (-2,438.8-485.2)] compared to those with MELD scores >15 [-1,031.3kcal (-2,568.9-595.9); $p=0.04$]. In the multivariate linear analyses, only Child-Pugh score remained a significant variable associated with EB ($p=0.002$).

Table 9: Median, minimum and maximum value of the energy balance (resting expenditure, activity factor, total expenditure and food intake) according to severity by Child-Pugh score of patients on the waiting list for liver transplantation

	Child A (26.0%; n=19)	Child B (52.1%; n=38)	Child C (21.9%; n=16)	p
REE (kcal)	1,660.0 (1,201.0-2,376.0)	1,537.0 (1,041.0-2,233.0)	1,436.0 (1,102.0-2,137.0)	0.204
AF	1.57 (1.03-2.23)	1.50 (1.13-2.25)	1.46 (1.09-2.1)	0.592
TEE (kcal)	2,527.6 (1,249.4-4,049.7)	2,212.8 (1,461.2-4,527.0)	2,277.2 (1,492.7-3,528.3)	0.191
TCI (kcal)	1,717.9* (576.2-3,047.8)	1,431.9 (851.6-3,432.0)	1,387.1 (559.3-2,371.8)	<0.001
EB (kcal)	-749.4** ((-)-2,438.8-485.2)	-612.4** ((-)-2,468.6-595.9)	-1,210.2 ((-)-2,468.9-(-)117.1)	<0.001
TCI:TEE	1.14 (0.7-1.9)	1.02 (0.6-1.8)	1.05 (0.6-1.6)	0.325

REE: Resting energy expenditure. AF: Activity factor. TEE: Total energy expenditure. TCI: Total caloric intake. EB: Energy balance

* Mann-Whitney. $p < 0.001$ vs Child B e vs Child C

** $p < 0.001$ vs Child C

Nutritional Status and Energy Balance

Malnutrition was present in 64.4% (n=47) of patients, and 23.3% (n=17) were classified as severely malnourished despite 45.2% (n=33) of patients having been classified as eutrophic when using BMI. Excessive weight status was found in 52.1% (n=38) of patients, and 23.3% (n=17) were classified as obese. Only 2.7% (n=2) were classified as underweight. Nutritional status was not associated with EB ($p = 0.167$). Malnourished patients had lower REE, TEE and TCI than nourished patients ($p < 0.05$, **Figure 5**). Furthermore, malnourished patients also had lower physical AF [1.43 (1.03-2.20)] compared to nourished patients [1.60 (1.16-2.25), $p < 0.001$].

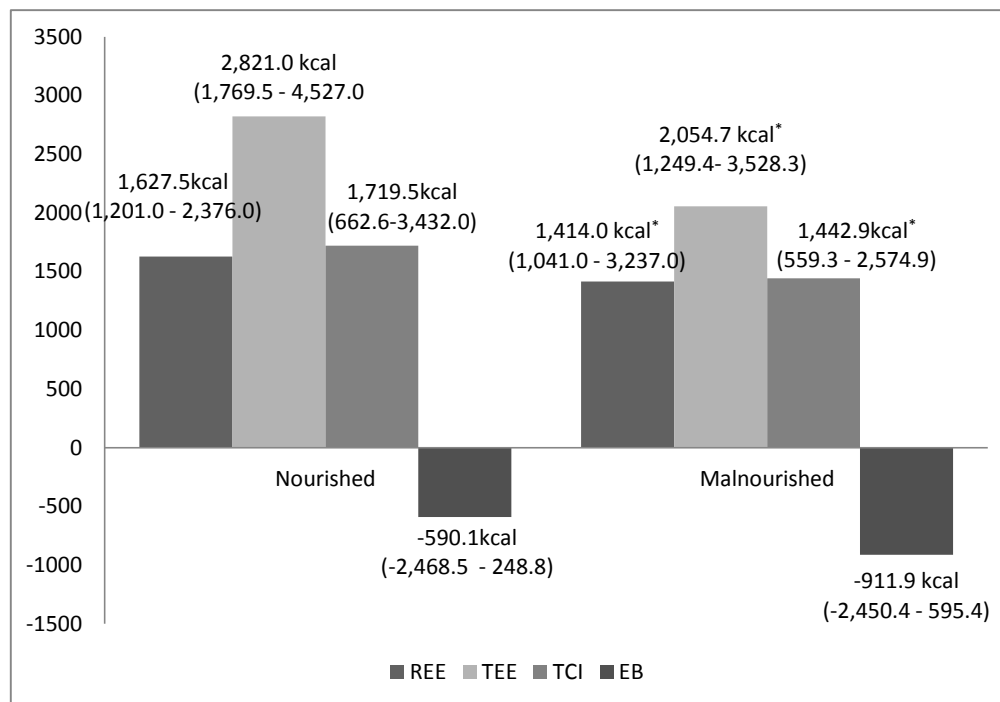


Figure 5: Median, minimum and maximum value of the energy balance (resting expenditure, activity factor, total expenditure and food intake) according to nourished and malnourished patients on the waiting list for liver transplantation

REE: Resting energy expenditure. TEE: Total energy expenditure. TCI: Total caloric intake. EB: Energy balance * Nourished x Malnourished: REE: $p=0.016$; TEE: $p<0.001$; TCI: $p=0.029$

Potential underreporting

A ratio of TCI:REE of less than 1.2 was found in 68.5% ($n=50$) of the patients, which may indicate underreporting. The remaining patients ($n=23$) had a mean energy intake of $2,094.9 \pm 523.3$ kcal and EB of -922.0 ± 776.0 kcal. Low TCI:REE was not associated with sex ($p=0.251$), age ($p=0.233$), educational level ($p=0.403$) or marital status of the patient ($p=0.362$). There was no significant difference in this ratio between the Child-Pugh ($p=0.481$) and MELD scores ($p=0.484$), nutritional status ($p=0.423$), BMI ($p=0.224$) or nutritional classification by BMI ($p=0.372$).

Macro and Micronutrient Adequacy

Macronutrient intake and percentage of inadequacy, adequacy or excess according to the dietary energy and/or recommended values (cholesterol and fiber) are described in **Table 10**. No patient was taking multivitamin supplements. In terms of percentage caloric contribution, 63%

(n=46) of patients had protein intake levels above the recommended values. However, when analyzing quantitatively, protein intake was $1.06 \pm 0.30 \text{g/kg}$, and thus, 72.6% (n=53) had inadequate protein intake. The intake of polyunsaturated and monounsaturated fatty acids was below the recommended values for most patients. However, 16.4% (n=12) of the patients ingested excess cholesterol. Nearly all patients had fiber intake deficiency.

Table 10: Macronutrients intake and percentage of patients with inadequate, adequate and excess intake according to the representation of the percentage of dietary energy and/or recommended values of patients on the waiting list for liver transplantation

	Median (Min-Max)	% of energy intake	Below recommended range % (n)	Within recommended range % (n)	Above recommended range % (n)
Carbohydrate	218.1g (94.0-513.8)	56.5 $\pm$ 7.2	42.5 (31)	57.5 (42)	0.0
Protein	60.5g (13.8-170.1)	16.9 $\pm$ 4.3	2.7 (2)	34.3 (25)	63.0 (46)
Lipid	42.8g (8.6-121.2)	26.6 $\pm$ 5.7	2.7 (2)	93.2 (68)	4.1 (3)
Saturated fatty acid	10.4g (0.5-33.0)	6.2 $\pm$ 2.1	-	89.0 (65)	11.0 (8)
Polyunsaturated fatty acid	8.0g (1.7-50.6)	5.6 $\pm$ 2.1	64.4 (47)	26.0 (19)	9.6 (7)
Monounsaturated fatty acid	9.7g (0.8-30.3)	6.5 $\pm$ 2.4	91.8 (67)	8.2 (6)	-
Cholesterol	170.5mg (0-712.2)	-	-	83.6 (61)	16.4 (12)
Fiber	15.2g (4.8-45.1)	-	94.5 (69)	5.5 (4)	-

Table 11 describes the recommended values for micronutrients by sex and age group compared to actual intake by patients and demonstrates that less than 10% of all patients had adequate intake for pantothenic acid, calcium, folic acid, vitamin D and potassium. No patients reached the recommended values for vitamin D or potassium. No patients reached 100% of the

recommended intake for any nutrients. The highest percentages of adequacy were found for iron (89%; n=65), thiamin (84%; n=61) and vitamin B12 (82%; n=60). On the other hand, 54.8% (n=40) of patients presented with excessive dietary intake of sodium.

Table 11: Recommendations, intake and percentage of adequacy of micronutrients, for patients on the waiting list for liver transplantation

Nutrient	Recommen dation * **	Median (Min – Max)	Within recommen ded range	Nutrient	Recommen dation * **	Median (Min – Max)	Within recommen ded range
Iron (mg)	5.0-8.1	11.2 (3.1-26.6)	89%	Vitamin A (µg)	500.0-625.0	579.6 (63-10,485.1)	51%
Thiamin (mg)	0.9-1.0	1.4 (0.6-4.7)	84%	Riboflavin (mg)	0.9-1.1	1.2 (0.4-4.7)	51%
Vitamin B12 (mg)	0.9-1.1	2.6 (0-69.3)	82%	Sodium (mg)	1,500.0	2,132.4 (491-6014.7)	32%
Niacin (mg)	11.0-12.0	16.3 (3.2-61.0)	72%	Pantothenic Acid (mg)	5.0	3.4 (1.1-8.3)	8%
Phosphorous (mg)	580.0	773.8 (285.3–1,991.4)	75%	Calcium (mg)	800.0-1,000.0	424.5 (53.5-1,057.9)	7%
Vitamin C (mg)	60.0-75.0	96.2 (8.7-625.9)	63%	Folic Acid (µg)	320.0	172.1 (54.6-401)	4%
Vitamin E (mg)	12.0	13.4 (2.2-42.7)	58%	Vitamin D (mg)	10.0	1.7 (0-6.2)	0%
Vitamin B6 (mg)	1.1-1.4	1.4 (0.4-3.5)	58%	Potassium (mg)	4,700.0	2,073.7 (649.6-3,772.1)	0%

* The variations shown are due to differences in recommendations regarding gender and age

** EAR or AI (Dietary Reference Intakes)⁽¹⁸⁾

Discussion

Studies that have evaluated the components of EB in patients awaiting LTx and that have also investigated dietary intake of various nutrients are scarce^(8, 64, 83). Dietary intake is an important aspect to be considered in patients with cirrhosis in order to try to explain the combination of factors that leads to malnutrition.

Energy intake was higher among men compared to women, but men had greater TEE, which was influenced by the higher REE; thus, no relation between EB and gender was found. The higher REE observed in men could be due to greater fat-free mass in males already documented⁽¹³²⁾, which is considered the primary determinant of REE⁽¹⁷⁾. Years in school also had a positive correlation with food intake, and this effect has been previously demonstrated in a multicenter study with a Brazilian population⁽¹³³⁾. In this multicenter study, schooling and income levels explained most of the dietary variance present in the population. Income was not associated with feeding in our study with patients on the waiting list for LTx, and no socioeconomic variables were associated with EB in these patients.

In the current study, negative EB was only associated with the severity of liver disease. This result was primarily due to the low food intake because the median of dietary intake was below the median of REE. Furthermore, REE and physical activity were not associated with the severity of liver disease. Terakura et al.⁽¹³⁴⁾ evaluated 44 patients with liver cirrhosis and also found no significant association between REE and Child-Pugh criteria. In our study, malnutrition was associated with severity of liver disease using both the Child and the MELD criteria ($p < 0.05$; data not shown). Thus, the prevalence of malnutrition, mainly reported in patients in Child-Pugh C⁽⁸⁾, is probably associated with low energy intake as there was no increase in resting metabolism associated with increased severity of liver disease.

Malnutrition, already considered by some authors as universal in patients on the waiting list for LTx⁽⁶³⁾, was also highly prevalent in our study. Although food intake was shown to be lower in malnourished patients ($p < 0.05$), this did not contribute to the negative EB because REE, TEE and AF were also lower in this group ($p < 0.05$ for all). Other studies have not found an association between malnutrition and EB either^(8, 64). Riggio et al.⁽⁶⁴⁾ compared the EB among 74 stable cirrhotic individuals who were both nourished and malnourished. The EB and food intake were similar between groups, and malnourished individuals had lower TEE due to less physical activity. Guglielmi et al.⁽⁸⁾, in a multicenter study, evaluated 334 stable patients with liver cirrhosis. The caloric intake was similar among nourished and malnourished individuals. After the multivariate analysis, REE, TEE, TCI and EB were not able to predict individuals with malnutrition. Unlike our study, there was no association between dietary intake and nutritional status in the cited studies. However, these authors only assessed stable patients. Merli et al.⁽⁸³⁾ assessed 38 patients on the waiting list for LTx and reported that malnourished patients had increased negative EB when compared to nourished patients. However, TEE was not significantly

different in nourished and malnourished patients (contrary to our study), while the TCI was reduced in malnourished patients.

Potential explanations for these discrepancies may be explained in the differences in food intake assessment. Dietary surveys are very questionable and have a number of limitations⁽³²⁾. Our food intake data were based on the three-day food record. The food record is often used as a reference method in dietary surveys⁽¹³⁵⁾ and has the lowest coefficient of variation in repeated assessments when compared to other methods of assessing dietary intake^(33, 34). However, similar to other methods of assessment of dietary intake, it may present with a high percentage of potential underreporting. In our study, 68.2% of food records were below the cutoff point established for the study. The inadequate dietary intake, which leads a negative EB, will contribute to a low TCI:REE, since physical activity in our study was low. The main factor related to underreporting of food intake is obesity⁽¹³⁶⁾, but this relation was not found in the present study. Other factors cited in the literature are older age, being female, were physically active, lower education level and lower socioeconomic status^(137, 138). However, in the current study, there was no relation between the potential underreporting of energy intake and other variables investigated such as sex, age, education level, or marital status of the patient. We can infer that the error in the description of the food records was not specific to any group or situation. Other possible weakness in the TEE analysis is the limitation of self-reported daily activities. Doubly labeled water is the gold standard for the measurement of TEE in humans, but this technique has some disadvantages like high cost⁽¹³⁹⁾. The use of questionnaire methods combined with measurement of REE, may provide valuable estimates of TEE⁽¹³⁹⁾. So, this approach was used in our study and others^(8, 64, 83).

All records were double checked with the patient to increase the reliability of the food intake data in the current study. This process minimized possible errors in the conversion of household food measures and confirmed that what was written really matched the habitual intake. Thus, despite the limitation of the method and the inability/lack of testing with biochemical markers for energy and macro and micronutrients, our dietary intake data did seem to provide an idea of the profile of food intake of these patients. This method allows an assessment of the main deficiencies and a proposal of specific intervention strategies for these patients.

The energy needs were estimated at 37.0kcal/kg after taking into account REE and the physical activity factor. This value is consistent with the 35 to 40kcal/kg range recommended by ESPEN for caloric intake in patients on the waiting list for LTx⁽⁷⁷⁾. However, inadequate energy intake as assessed by recommendations per kg body weight (91.8%) was higher than inadequate

energy intake as assessed by TEE (76.7%), which emphasizes the importance of establishing individualized energy needs. Therefore, measuring REE and assessing the level of physical activity of patients is important. Inadequate energy intake contributes to the maintenance of a vicious cycle where more severe patients have lower food intake, which affects their nutritional status and worsening liver function. The protein intake observed in our patients is still lower than the recommended value for individuals on the waiting list for LTx⁽⁷⁷⁾. Dietary intake of protein, in quantitative terms, was below the recommended value. However, when observing the energy contribution of macronutrients, there was a high intake of protein-rich foods, mostly meat products, and there was inadequate intake of calcium and vitamin D, which indicates scarce consumption of dairy products. This finding was reinforced by the adequate intake of iron, thiamin, riboflavin, niacin and phosphorus, which most people obtain from animal products. Moreover, the high inadequate intake of fiber, potassium and pantothenic acid reflects a low intake of beans, fruits and vegetables. The observed high percentage of inadequate monounsaturated and polyunsaturated fatty acid intake and the low intake and serum concentrations of polyunsaturated fatty acids in patients with cirrhosis have been demonstrated in other studies^(140, 141). These inadequacies have been associated with worse prognosis⁽¹⁴²⁾. Micronutrient deficiencies have been described by other authors in alcohol-induced liver disease patients⁽⁷⁹⁾ and biochemical markers⁽¹⁴³⁾.

It is worth noting that even with the overall inadequate food intake, some patients experienced excessive ingestion of saturated fatty acids (11%), cholesterol (16.4%) and sodium (54.8%). It is also worth noting that even though food intake can be underestimated, overfeeding can also be underestimated. Moreover, it is important to highlight that these patients, although mostly clinically malnourished, have a high rate of overweight status (probably sarcopenic obesity)⁽⁶⁸⁾, which will be reflected in postoperative outcomes such as increased probability to gain weight and develop metabolic syndrome after transplantation⁽¹⁴⁴⁾. Anastacio et al.⁽¹⁴⁴⁾ assessed 148 patients after LTx and used multivariate analyses to show that a low intake of calcium, potassium, fiber and folic acid were considered predictive variables for metabolic syndrome. Therefore, it is essential to individualize nutritional counseling for these patients to identify deficiencies and excesses and to propose appropriate interventions.

Conclusion

Negative EB was highly prevalent among patients on the waiting list for LTx, and it was associated with the severity of liver disease. Negative EB was primarily affected by low food intake. The food intake data were characterized by low overall energy and protein intake and an

inadequate composition of the patient's diet plan characterized by specific nutrient deficiencies and excesses.

4.3 Artigo 3: Resting energy expenditure, body composition and dietary intake: a longitudinal study before and after liver transplantation.

Introduction

Liver transplantation (LTx) has become the treatment of choice for terminal liver failure. As the liver is the organ with primary functions that encompass the synthesis and breakdown of nutrients as well as the overall regulation of the energy metabolism process, changes in resting metabolism in patients with terminal liver failure have been examined⁽⁶⁾. After transplantation, it is therefore tempting to speculate that many metabolic derangements will improve with the recovery of liver function⁽⁵⁾. However, the normal hepatic innervations are lost in the process of transplantation, and this phenomenon might affect the energy metabolism in these patients and contribute to weight gain after surgery⁽¹⁰⁾.

Studies that have assessed the sequential changes in resting energy expenditure, body composition and dietary intake throughout the first year of transplantation as well as those that have determined the presence of hyper and hypometabolism are scarce in the literature^(10, 15). Moreover, most of the existing studies were performed before institution of the MELD (Model for End-stage for Liver Disease) system for allocation for recipients of livers from deceased donors⁽⁸⁴⁾. In addition, immunosuppressive therapy regimens have changed over the years⁽¹⁴⁵⁾, which had led some authors to attribute the weight gain to immunosuppressant drugs⁽⁶⁷⁾; however, this phenomenon has been disputed⁽⁶⁸⁾. The role of the immunosuppression in resting energy expenditure (REE) has also been controversial^(13, 69). Therefore, the aim of the present study was to assess the REE, body composition and dietary intake before and throughout the first year after LTx. Changes in the prevalence of hyper- and hypometabolism throughout this time frame were also assessed as well as the predictors for these changes, including the role of immunosuppressive therapy.

Results

Characteristics of patients

A total of 81 patients on the waiting list were assessed and, of these, 31 patients underwent LTx throughout the period of the study protocol. Eight patients died after LTx, four patients withdrew the consent form, one patient moved to a different monitoring center, and one patient needed a re-transplant. The remaining 17 patients were studied longitudinally (mean age of 52 years, ranging from 29 to 65 years; 70.6% men). Of these patients, 41.2% (7) underwent transplantation due to alcoholic liver cirrhosis, 23.5% (4) due to C virus cirrhosis, 5.9% (1) C virus and alcohol, and 29.4% (5) due to other diseases (three: autoimmune disease, one: cryptogenic and one: hemochromatosis). Hepatocellular carcinoma was present in two patients. The immunosuppressive therapy used is shown in **Table 12**. The median time on prednisone was 4.5 months (2.7–15.0). At the end of the study (time 12), only the patients with autoimmune diseases remained on prednisone.

Table 12: Immunosuppressive therapy during the first year after LTx

	Time 1	Time 3	Time 6	Time 9	Time 12
Tacrolimus (residual levels, ng/mL)	12.9±3.6	9.6±3.3	10.3±4.3	8.9±4.3	9.1±3.9
% of patients	100%	100%	100%	100%	100%
Cumulative dose of prednisone (g)	2.2±0.5	2.8±0.3	3.0±0.4	3.1±0.5	3.2±0.7
% of patients	100%	76.5%	29.4%	23.5%	17.6%
MMF (% of patients)	17.6%	29.4%	23.5%	23.5%	29.4%

MMF=Mycophenolate mofetil

The patients were first evaluated 99.8±60.4 days before transplantation and at post-transplantation times with a mean of 40.7±20.2 (time 1), 110.2±26.2 (time 3), 192.3±14.4 (time 6), 286.6±24.1 (time 9) and 379.0±95.6 days (time 12) after LTx.

Resting Energy Expenditure before and during the first year after LTx

The mean measured REE and the mean predicted REE as functions of time are shown in **Figure 6A**. REE reached its maximum elevation 30 days post-transplant. The levels then progressively decreased until the end of the study ($p<0.05$). Furthermore, the measured REE at 30 days post-transplant was higher than the predicted value ($p<0.01$). No significant changes in REEHB were observed ($p>0.05$). At the end of the study period, the REE had a median reduction of -65.1 kcal (-767.0–586.0) compared with pre-transplant and of -226.0 kcal (-570.0–525.0) compared with the first evaluation post-transplant. Similarly, the REE/FMM also decreased after time 1 (kcal/kg - time 0: 30.9 ± 8.1 ; time 1: 35.3 ± 7.3 ; time 3: 34.5 ± 9.7 ; time 6: 31.8 ± 6.7 ; time 9: 31.4 ± 7.0 ; time 12: 31.1 ± 7.1 ; $p<0.05$ for time 1 vs 6, 9 and 12).

Changes in resting metabolism varied at different post-transplant times and were low at the end of the study period (23.6%) when compared with the pre-transplant period (52.9%; $p<0.05$). Thirty days after LTx, no patients were considered to be hypometabolic. The presence of hypometabolism increased while hypermetabolism decreased, and both these conditions had the same proportion at the end of the study period (**Figure 6B**). The duration of study was inversely associated with the prevalence of hypermetabolism (OR:0.996; CI:0.89-0.999; $p<0.05$). The RQ was higher at the end of the study compared to before transplantation (time 0: 0.73 ± 0.1 ; time 1: 0.78 ± 0.1 ; time 3: 0.75 ± 0.1 ; time 6: 0.76 ± 0.1 ; time 9: 0.79 ± 0.29 ; time 12: 0.80 ± 0.1 ; $p<0.05$ time 0 vs. 12).

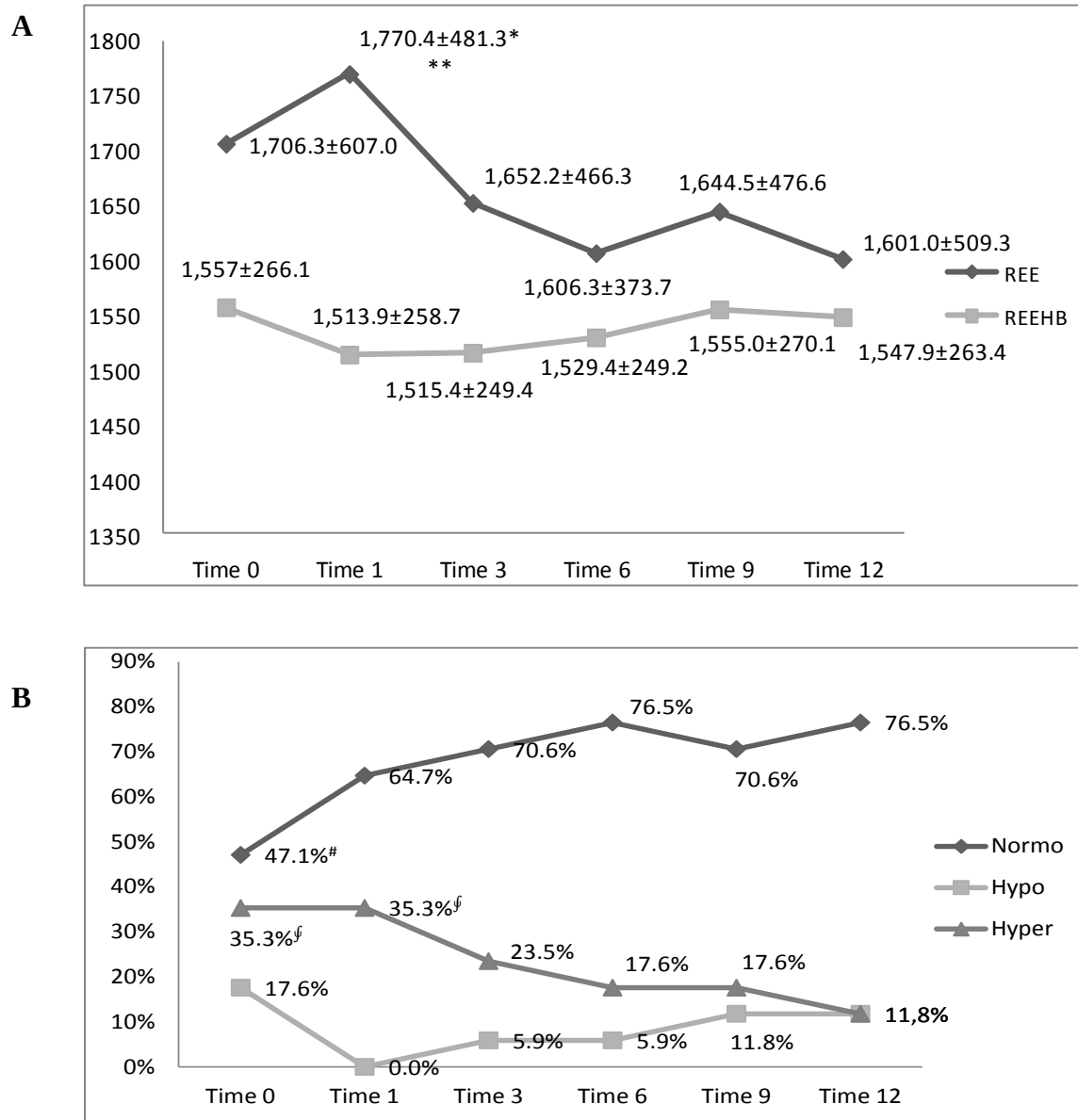


Figure 6: Energy metabolism before and during the first 12 months after liver transplantation

A) Measured and predicted resting energy expenditure

B) Normo, hypo and hypermetabolism frequency

REE=Resting Energy Expenditure; REEHB=Resting Energy Expenditure by Harris and Benedict. Normo=Normometabolism; Hypo=Hypometabolism; Hyper=Hypermetabolism

*p<0.05 vs predicted value

** P<0.05 vs time 6, 9 and 12

p<0.05 time 6 and 12

‡ vs time 12

Nutritional status before and during the first year after LTx

The variations of nutritional measurements, before and during the first year subsequent to the transplant, are shown in **Table 13**. The body weight, FM and FFM diminished at 30 days post-transplant when compared with the pre-transplant period and increased at the end of the study ($p<0.05$). However, the weight gain (median:+5.3 kg), was more pronounced due to an increase in FM (median:+2.8 kg) in relation to FFM (median:+0.9 kg). Body water (TBW, ICW and ECW) decreased significantly at time 3, but was restored to the initial values by the end of the study. The PA and HS increased progressively, reaching maximum values at time 12. The anthropometric measurements AC, SSF and AMA were significantly increased during post-transplant period (time1 vs. time 12; $p<0.01$ for all), but TSF and AFA did not demonstrate significant changes ($p>0.05$). Despite the reduction of weight in time 1, the prevalence of excessive weight was high (47.1%) at this time and increased further in the last period of observation (64.7%; $p<0.05$). This result was caused by an increase in obesity at the end of the study, in the absence of a change in the prevalence of overweight (time 1: overweight: 35.3%; obesity: 11.8%/time 12: overweight: 35.3%; obesity: 29.4%).

Table 13: Body weight, body composition, phase angle and handgrip strength before and during the first 12 months after liver transplantation

	Time 0	Time 1	Time 3	Time 6	Time 9	Time 12	Variation (1 vs 12)
BW (kg)	73.6±17.5	69.6±17.2 §	70.9±16.6	72.0±16.1	74.2±17.9 § [#]	74.2±17.7 §	+5.3 (-12.5 – 19.0)
FM (kg)	20.7±6.8	17.8±5.7 §	20.9±6.5	20.2±7.3	20.9±8.9	22.0±8.6 § ^{Π#*}	+2.8 (-3.6 – 17.6)
FFM (kg)	55.3±14.9	51.6±14.5 §	49.8±13.6 §	51.7±12.4 §	53.2±12.6 ^{Π#}	52.2±12.2 ^{Π#}	+0.9 (-8.2 – 19.3)
TBW (L)	41.3±11.2	40.2±10.6	37.8±9.8 § [§]	38.7±8.9	39.3±8.9	39.7±10.1	-0.85 (-13.8 – 15.0)
ICW (L)	22.9±6.2	22.0±5.8	21.2±5.2 §	22.4±4.9	22.0±5.3	21.7±5.4	-0.3 (-8.5 – 8.45)
ECW (L)	18.4±5.2	18.3±5.2	16.4±4.8 § [§]	17.1±3.8	17.0±3.9 §	17.1±3.9	-0.75 (-6.6 – 6.55)
PA (°)	5.4±1.2	5.3±1.04	5.6±1.1	5.7±1.1 §	5.9±1.1 § [§]	5.8±1.3 § [§]	0.5 (-1.0 – 2.8)
HS (kg)	28.9±8.9	28.8±8.9	29.9±9.8	30.6±9.5	33.2±11.6 § [§]	33.0±11.9 § [§]	2.7 (-8.1 – 17.5)

BW=Body Weight; FM=Fat Mass; FFM=Fat Free Mass; TBW=Total Body Water; ICW=Intracellular Water; ECW=Extracellular Water; PA=Phase Angle; HG=Handgrip Strength.

§ p<0.01 vs time 0

§ p<0.01 vs time 1

^Π p<0.01 vs time 3

[#] p<0.01 vs time 6

* p<0.01 vs time 9

Energy intake increased in the post-transplant period, which produced a positive EB throughout all times post-transplantation (**Table 14**). Physical activity also increased after surgery ($p<0.05$). Lipid intake increased after transplantation ($p<0.01$). Moreover, the percentage of carbohydrate in relation to total calories was lower, and the percentage of lipids was higher at later times after transplantation relative to the pre-transplant period ($p<0.01$) (**Table 15**).

Table 14: Energy intake, activity factor, total energy expenditure and energy balance before and during the first 12 months after liver transplantation

	EI (kcal)	AF	TEE (kcal)	EB (kcal)
Time 0	1,670.5±489.8	1.32±0.20 §Π#* **	2,084.0±736.5	-567.1±614.3
Time 1	2,017.3±604.8 [§]	1.24±0.10 [§] Π#* **	2,237.0±709.7	67.1±541.8 [§]
Time 3	2,039.8±575.8 [§]	1.27±0.13 [§] Π* **	2,082.0±612.9	340.6±196.9 [§]
Time 6	1,989.8±520.6 [§]	1.30±0.17 [§] Π* **	2,208.6±536.3	84.3±650.9 [§]
Time 9	2,024.5±552.4 [§]	1.39±0.16 [§] Π#* **	2,026.9±701.5	252.7±697.3 [§]
Time 12	1,957.4±425.2 [§]	1.40±0.20 [§] Π#* **	1,935.2±802.9	222.9±551.7 [§]

EI=Energy Intake; AF= Activity Factor; TEE=Total Energy Expenditure; EB=Energy Balance.

[§] $p<0.01$ vs time 0

[§] $p<0.01$ vs time 1

^Π $p<0.01$ vs time 3

[#] $p<0.01$ vs time 6

^{*} $p<0.01$ vs time 9

^{**} $p<0.01$ vs time 12

Table 15: Macronutrient intake (in grams and in percentage of caloric intake) before and before and during the first 12 months after liver transplantation

	Time 0	Time 1	Time 3	Time 6	Time 9	Time 12
CHO (g)	236.5±82.5	262.1±85.5	266.6±73.6	239.6±76.9	252.4±79.9	225.0±54.0
CHO (%)	56.8± 7.2	55.4±6.0	54.1±7.0	49.5±8.3 [§]	51.7±9.7 [§] ^Π	48.9± 7.9 [§] ^Π
PROT (g)	72.9±42.6	87.6±38.4	83.7±30.6	86.7±19.2	86.9±22.2	90.2±19.8
PROT (%)	16.8±6.0	17.0±4.0	17.1±3.5	17.8±4.7	17.3±3.9	18.4±3.5
LIP (g)	48.2±17.5	64.6±24.0 [§]	62.9±27.3 [§]	70.5±25.5 [§]	74.5±32.2 [§]	75.2±28.6 [§]
LIP (%)	26.4±5.5	28.3±5.2	27.6±6.7	30.7±7.2 [§]	31.1±8.8 [§]	32.7±7.8 [§]

CHO: Carbohydrate; PROT: Protein; LIP: Lipid

[§] p<0.01 vs time 0

^Π p<0.01 vs time 3

Resting energy expenditure after liver transplantation: multivariate analyses

All of the studied variables were tested as possible predictors of REE and the presence of hyper- and hypometabolism throughout the post-transplant times (time 1- time 12). Variables that remained significant as predictors of REE after LTx in the multivariate model were: REE before transplantation ($\beta=0.56$; Std. Error= 0.16; $p=0.001$), TSF ($\beta=10.84$; Std. Error=5.23; $p=0.039$), and the cumulative dose of prednisone ($\beta=-81.64$; Std. Error=34.43; $p=0.014$). The presence of hypermetabolism after LTx was associated with the presence of hypermetabolism before transplantation (OR:5.8; CI:1.59 - 11.1) and the cumulative dose of prednisone (OR:0.26; CI:0.12-0.57). In contrast, hypometabolism was associated with FM before transplantation (OR:1.56; CI:1.29-1.88) and percentage of fat intake (OR:1.14; CI:1.02–1.28).

Discussion

Few studies reporting repeated longitudinal assessments of REE including nutritional status, EB and prevalence of metabolic disorders, before and during the first year after LTx, have been published. Our study aimed to evaluate these changes and also described factors associated with REE and metabolic status during a period of 12 months after LTx. Therefore, it is difficult to compare our results with those of others. In the current study, no changes in REE before and after LTx were observed. However, considering only post-transplant time periods, an increase in REE occurred at 30 days, with a progressive reduction towards the end of the study (-226kcal). Richardson et al.⁽¹⁰⁾ also reported a progressive reduction in REE at nine months after LTx, although the difference was not significant. Those authors found a significant decrease in REE/body cell mass (kj/kg), similar to our findings of a change in REE/kg of FFM. However, Plank et al.⁽¹⁵⁾ also evaluated repeated measurements of REE up to 12 months after LTx and found significant reductions in REE from 30 days of transplantation until the end of the study. Their study reports an increase in REE, particularly at approximately day 10 after LTx, and the REE remained elevated (compared to the prediction formula) at 6 months after LTx, indicating a predominance of hypermetabolism during this period. This outcome contrasts with the results of our study, in which the increase in REE relative to the predicted values occurred only at the 30-days after LTx. This result suggests that a reduction in the REE usually occurs at earlier time points. However, this finding was not observed by other authors⁽⁵⁹⁾.

At time 1, we observed an increase in REE, with no hypometabolism and simultaneous reductions in BW, FAT and FFM. This phenomenon can be explained by the surgical stress period marked by increased plasma concentrations of glucose as well as glucagon levels⁽¹⁴⁶⁾ and 24-hour urinary urea nitrogen⁽¹⁴⁷⁾, and decreased amino acids and insulin, representing a hypercatabolic state. A significant reduction in the proportion of hypermetabolism was observed over time, similar to observations from a cross-sectional study, which showed absence of hypermetabolic patients at 14 months after LTx⁽⁷⁾.

The prevalence of excessive weight at the end of our study (64.7%) was slightly higher than that reported by others. Everhart et al.⁽¹⁴⁸⁾ found a prevalence of 58.1%, Richards et al. 57.6%⁽¹⁴⁾ and Anastácio et al.⁽¹⁴⁹⁾ 48.8% of excess weight at the 1st year after LTx. In the Richards et al. study⁽¹⁴⁾, the greatest weight gain occurred after the first 6 months of LTx. The excess weight was characterized by greater FM increases relative to FFM. The recovery of FM began after the third month, and FFM began after the nine month. The latter was still incomplete at the end of the study, which was also observed in another study⁽¹⁵⁾. This body composition

profile reflects the phenotype of sarcopenic obesity described by Schütz et al.⁽⁶⁸⁾, who assessed 42 patients up to 50 months after LTx, indicating that sarcopenic obesity begins in the first months after surgery. Despite such changes in body composition, other nutritional parameters were improved after transplantation. Specifically, HS at end of the study was significantly improved relative to its values at time 0 and time 1, similar to the results reported by others⁽¹⁵⁾. Phase angle also improved in long-term survivors of LTx compared with pre-LTx values, but this parameter remained lower than controls⁽⁶⁸⁾.

To our knowledge, this is the first study to assess EB in patients after LTx. The positive EB was characterized by an increase in energy intake, reflecting the reestablishment of normal appetite after LTx⁽¹⁰⁾. Despite the increased AF at each post-transplant time, 76.5% of patients remained in the sedentary/low activity category at the end of the study (data not shown). This outcome explains the observed weight gain, and the reduction of REE presumably contributes as well. Richardson et al.⁽¹⁰⁾ also demonstrated a higher energy intake after LTx relative to the pre-surgery levels, but secondary to the increase of all macronutrients. This finding differs from the results presented in this study. In the present study an increase in fat intake and a reduction in carbohydrates as a percentage of total energy was observed. This food profile promotes passive overconsumption, weight gain and β -cell dysfunction^(150, 151).

The percentage of lipids in the diet was an independent factor to hypometabolism in the current study. High-fat diets can create a positive balance of this nutrient in the body. In contrast to intake of carbohydrates and proteins, intake of fats does not stimulate oxidation of this source of calories. Furthermore, the efficiency of the organism to store dietary lipids as fat reserves is very high, exceeding 95%⁽¹⁵⁰⁾. Thus, our findings strengthen the conclusion that an excess of fat calories has a greater impact on weight gain than overall energy uptake, as intake of fat decreases metabolism.

Multivariate analyses indicated that measured REE and hypermetabolism before transplantation were independently associated with REE and hypermetabolism, respectively, after surgery. These results suggest that despite changes in nutritional status, body composition and liver function, the changes in REE during the first year after LTx were also associated with metabolic status before transplantation. This result is in accordance with Muller et al.⁽⁹⁾, who assessed 24 patients before and 432 days after LTx and found that pre-operative hypermetabolism was associated with postoperative hypermetabolism. In our study, being hypermetabolic before transplantation was associated with a 5.8-fold increase in the probability of hypermetabolism in the first year after LTx. However, higher levels of FM prior to transplantation were positively

associated with the presence of hypometabolism throughout the first year after LTx. Hypometabolism before transplantation, was associated with the severity of liver disease (data submitted for publication). Nevertheless, after transplantation and improvement of liver function, the levels of FM before LTx became an important predictor of metabolic status in the first year after LTx. The relationship between FM and REE was also demonstrated by Richardson et al.⁽¹⁰⁾. These authors demonstrated associations of FM, TSF and body weight with REE at 9 months after LTx.

To our knowledge, this study is also the first to assess the effect of immunosuppressive regimens in REE in a longitudinal assessment of repeated measurements in patients following LTx. The cumulative dose of prednisone was inversely associated with REE and hypermetabolism and was considered to be the strongest predictor associated with REE. However, Perseghin et al.⁽⁷⁾ did not observe this correlation in another set of patients. Those authors assessed the combined administration of cyclosporine A and prednisone in chronic uveitis patients who were treated with an immunosuppressive regimen similar to that of the patients in the present study at the 6 months after Lx. Those authors did not find any significant effect of the immunosuppressive agents on REE. However, the cumulative dose of prednisone was not assessed. In patients undergoing renal transplantation, the mean daily dose of prednisone per kg of BW was correlated with fuel metabolism, indicating that in prednisone-treated renal transplant patients, fuel metabolism is regulated in a dose-dependent manner⁽¹⁵²⁾. Prednisone is associated with increased appetite⁽⁶⁷⁾, decreased fat oxidation, and increased fat deposition⁽¹⁵³⁾, as well as weight gain in patients undergoing LTx⁽¹⁴⁸⁾. Although it is a controversial assertion⁽¹⁴⁾, our data suggest that the cumulative dose of prednisone might be associated with weight gain. A reduction in REE provides the positive EB associated with higher energy intake and lower physical activity. The dose of plasma tacrolimus was positively associated with hypometabolism and inversely associated with hypermetabolism (data not shown), but this effect did not remain in final model for these parameters. Thus, these data suggest that immunosuppression decreases energy metabolism, thereby normalizing the effect caused by metabolic stress.

The results of this study indicate that at 12 months after LTx, there is reduced prevalence of metabolic disorders, associated with a reduction in REE. These observations strongly suggest that these patients should receive adequate and individualized nutritional guidance and should be encouraged engage in physical activities. The guidelines on the eating plan must be provided before transplantation, as the inadequate diet intake is already present in this phase (data submitted for publication). Regarding the use of prednisone, discontinuation of the therapy is

recommended as soon as possible⁽³⁹⁾, and the dose should be adjusted to minimize its use for longer periods, as alterations in REE are also dose-dependent.

5. DISCUSSÃO INTEGRADA E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Determinar adequadamente o gasto metabólico de pacientes é primordial e evita consequências graves causadas pela hipo ou hiperalimentação. Sendo assim, o uso da calorimetria indireta proporciona maior individualização da necessidade de energia, maximizando os benefícios da terapia nutricional. Com os recentes avanços na tecnologia, os calorímetros indiretos são mais portáteis e fáceis de operar, logo mais acessíveis. Porém, ainda não podem ser considerados realidade no cotidiano da prática clínica, pelo alto custo e pela necessidade de pessoal técnico para o manuseio e execução do exame⁽¹⁵⁴⁾. Sendo assim, a calorimetria ainda se restringe às pesquisas e, na prática clínica as fórmulas deverão ser usadas. Essas devem, contudo, ser utilizadas com base nos conhecimentos gerados pelos estudos com calorímetros.

Neste trabalho foi demonstrado que pacientes em lista de espera para transplante são, em maioria, normometabólicos (67,9%). A doença hepática e a gravidade não se associam ao estado hipermetabólico. O hipermetabolismo está relacionado a fatores extra-hepáticos, como demonstrado em outros trabalhos^(7, 12, 110) e confirmado neste estudo pelo aumento da glicose sanguínea. Pelo contrário, a gravidade da doença, caracterizada pela diminuição da síntese hepática, por aumento de RNI, esteve associada à diminuição do metabolismo. Os pacientes identificados como hipometabólicos foram, na maioria, classificados como Child-Pugh C, com mediana de MELD 19 (16-22), bilirrubina total de 2,2mg/dL (0,3-14,0), RNI $1,9 \pm 0,3$ e com ângulo de fase abaixo de $5,4^\circ$ considerado por Selberg et al.⁽⁹⁹⁾, parâmetro para aumento do risco de morte. A fórmula de Harris e Benedict ultrapassou os limites de 20% (para mais e para menos) em 32,1% dos pacientes (24,7% hiper e 7,4% hipometabólicos), o que demonstra que, apesar de pequena diferença entre o GER medido e predito, a análise individualizada é mandatória, para se identificar os desvios metabólicos e evitar erros nos cálculos dietéticos. Os indivíduos hipermetabólicos apresentaram GER 20% acima e os hipometabólicos 10% abaixo, da faixa utilizada para identificar o normometabolismo. Esse estudo indica que esses valores poderiam ser usados para se estimar o GER de indivíduos pela fórmula de Harris e Benedict, nas situações acima descritas. O GET mediano dos pacientes foi de $37,5 \pm 10,6$ kcal/kg o que está de acordo com a faixa recomendada pela ESPEN⁽⁷⁷⁾ para pacientes em lista de espera para transplante hepático. Entretanto, quando se faz a análise desse dado entre os grupos normo, hiper e hipometabólico, obtêm-se uma maior faixa de variação (25 – 46 kcal/kg), o que demonstra ser primordial o cálculo do GER, a análise da atividade física e a avaliação do estado nutricional para determinar as necessidades energéticas desses pacientes.

Outro aspecto importante abordado neste estudo foi que a desnutrição, diagnosticada por vários métodos, não foi associada às alterações no metabolismo de repouso. A prevalência de desnutrição foi similar em todas as classificações metabólicas (normo, hiper e hipometabolismo). Além disso, o balanço energético mais negativo em pacientes Child-Pugh C não foi causado pelo aumento do gasto energético e sim pela baixa ingestão alimentar nesse grupo. Sendo assim, essa pode ser uma provável explicação para a alta prevalência de desnutrição nestes pacientes.

Com o balanço energético negativo no pré-transplante, as deficiências alimentares são esperadas. Entretanto, mesmo com ingestão dietética baixa e provável subestimação, alguns nutrientes apresentaram ingestão dietética excessiva, como colesterol, ácidos graxos saturados e sódio. Apesar do alto percentual de provável sub-relato de ingestão, os inquéritos são muito úteis, para auxiliar na intervenção dietética na prática clínica. O baixo consumo de fibras antes da operação pode perpetuar após o transplante, visto que os pacientes recebem orientações para não ingerirem alimentos crus até seis meses após a operação. Sendo assim, o menor consumo de carboidratos após o transplante pode ser decorrente de uma menor ingestão de fibras, que, somado ao aumento na ingestão de lipídeos, e aumento do peso tornam esses pacientes como maior predisposição às doenças cardiovasculares e síndrome metabólica⁽¹⁴⁴⁾. Além disso, é importante ressaltar que o maior consumo de lipídeos teve efeito positivo com a redução do gasto energético, o que também poderia contribuir para o ganho de peso após o transplante. Entretanto, outras análises são necessárias para confirmar essas afirmações, como análise da ingestão de fibras e micronutrientes no pós-operatório e fatores relacionados ao excesso de peso no pós-transplante. Todos esses fatores somados mostram que o aconselhamento e acompanhamento nutricional e dietético deve ser realizado anteriormente à cirurgia de transplante hepático. A identificação das deficiências e excessos alimentares e nutricionais e consequente reeducação alimentar trarão importantes benefícios ao paciente enquanto em lista de espera e após a cirurgia.

Neste estudo, as alterações do GER predito ao longo do tempo não foram significativas e a diminuição do GER medido foi responsável pela menor proporção de alterações no metabolismo de repouso ao fim do estudo. Além disso, o GER antes do transplante foi fator independente para o GER dos pacientes após a operação e isso foi mais associado àqueles com GER acima do predito (hipermetabólicos). O hipometabolismo surgiu no pós-transplante a partir do 3º mês, e não teve relação com os fatores desencadeadores do mesmo no pré-operatório. A melhora da função hepática e aumento significativo do ângulo de fase ao longo do tempo após a cirurgia podem explicar essa associação. Os outros fatores relacionados ao gasto energético e ao hiper e hipometabolismo foram a PCT, a gordura corporal antes de transplante, a ingestão de

lipídeos e a dose acumulada de prednisona. Todos esses fatores são passíveis de intervenção. O protocolo de imunossupressão do Grupo de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas prevê descontinuação do tratamento com prednisona após três meses da realização da cirurgia. E acordo com os dados apresentados, até nove meses após o transplante, outros pacientes, que não àqueles com hepatite autoimune, ainda recebiam prednisona para tratamento da imunossupressão. Devido aos efeitos colaterais, a maioria das equipes recomenda a retirada do uso de prednisona dentro de seis meses após o transplante ⁽³⁹⁾. Além disso, a correção das doses pelo peso corporal deve sempre ser realizada. Dessa maneira, serão evitadas prescrição dessem medicamentos em doses excessivas e por períodos prolongados.

Por fim, foi notada modificação no percentual de alterações do metabolismo de repouso no período anterior ao transplante hepático, quando todos os pacientes foram analisados (81), e quando analisou-se somente aqueles que participaram do estudo longitudinal (17). A prevalência de 32,1% de alterações no metabolismo antes do transplante hepático foi inferior ao apresentado no tempo 0, do estudo longitudinal (52.9%, sendo 35,3%: hipermetabolismo e 17,6%: hipometabolismo). Isso foi decorrente do fato que 50% dos pacientes hipometabólicos, 30% dos pacientes hipermetabólicos e 15% dos normometabólicos transplantaram durante o período de estudo (considerando apenas os que participaram da abordagem longitudinal; dados não apresentados). A partir desse dado pode-se inferir que nosso estudo comprova que pacientes com alterações no metabolismo de repouso estão associados à pior prognóstico, como já demonstrado por outros autores⁽⁵⁴⁾. Entretanto, outras análises deverão ser realizadas para comprovar tal afirmação, incluindo todos os pacientes que transplantaram e aqueles que morreram no decorrer do estudo.

Poucos estudos realizaram abordagem metabólica e nutricional completa de pacientes em lista de espera e, principalmente, após o transplante hepático o que dificulta comparações com o presente trabalho. Além disso, a heterogeneidade da população, as diferentes abordagens metodológicas, e a falta de dados atuais, também contribuem para isso. Os dados gerados neste estudo servirão de base para futuros trabalhos de pesquisa na área, principalmente de aspectos pouco pesquisados como o hipometabolismo no pré-transplante e o papel dos imunossupressores no gasto energético. Além disso, as informações presentes no mesmo irão contribuir para oferta de terapêutica individualizada em pacientes antes e no primeiro ano após o transplante hepático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2011 Mar-Apr;25(2):248-54.
2. Anastácio LR, Ferreira LG, de Sena Ribeiro H, Lima AS, Vilela EG, Toulson Davisson Correia MI. Body composition and overweight of liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Oct 27;92(8):947-51.
3. Maio R, Dichi JB, Burini RC. [Nutritional consequences of metabolic impairment of macronutrients in chronic liver disease]. *Arq Gastroenterol*. 2000 Jan-Mar;37(1):52-7.
4. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition*. 2002 Mar;18(3):229-34.
5. Muller MJ, Boker KH, Selberg O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? *Clin Nutr*. 1994 Jun;13(3):131-44.
6. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O, Weselmann S, Boker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jun;69(6):1194-201.
7. Perseghin G, Mazzaferro V, Benedini S, Pulvirenti A, Coppa J, Regalia E, et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Clin Nutr*. 2002 Sep;76(3):541-8.
8. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis*. 2005 Sep;37(9):681-8.
9. Muller MJ, Loyal S, Schwarze M, Lobers J, Selberg O, Ringe B, et al. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Clin Nutr*. 1994 Jun;13(3):145-52.
10. Richardson RA, Garden OJ, Davidson HI. Reduction in energy expenditure after liver transplantation. *Nutrition*. 2001 Jul-Aug;17(7-8):585-9.
11. Ravussin E, Bogardus C. Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *Am J Clin Nutr*. 1989 May;49(5 Suppl):968-75.
12. Muller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Burger M, Korber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology*. 1992 May;15(5):782-94.
13. Gabe SM, Bjarnason I, Tolou-Ghamari Z, Tredger JM, Johnson PG, Barclay GR, et al. The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and cellular energy production in humans. *Gastroenterology*. 1998 Jul;115(1):67-74.
14. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005 Apr;18(4):461-6.
15. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay KL, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg*. 2001 Aug;234(2):245-55.

16. Wahrlich V, dos Anjos LA. [Historical and methodological aspects of the measurement and prediction of basal metabolic rate: a review]. *Cad Saude Publica*. 2001 Jul-Aug;17(4):801-17.
17. Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr*. 2005 Oct;8(7A):1123-32.
18. Cunningham JJ. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr*. 1980 Nov;33(11):2372-4.
19. da Rocha EE, Alves VG, Silva MH, Chiesa CA, da Fonseca RB. Can measured resting energy expenditure be estimated by formulae in daily clinical nutrition practice? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 May;8(3):319-28.
20. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*. 1988 Mar;37(3):287-301.
21. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949 Aug;109(1-2):1-9.
22. Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol*. 1990 Mar;258(3 Pt 1):E399-412.
23. McClave SA, Spain DA, Skolnick JL, Lowen CC, Kieber MJ, Wickerham PS, et al. Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003 Jan-Feb;27(1):16-20.
24. Harris JA, Benedict FG. Biometric studies of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington; 1919 (Publication Number 297).
25. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc*. 2007 Mar;107(3):393-401.
26. Schoeller DA. Making indirect calorimetry a gold standard for predicting energy requirements for institutionalized patients. *J Am Diet Assoc*. 2007 Mar;107(3):390-2.
27. Kreymann G, Adolph M, Mueller MJ. Energy expenditure and energy intake - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 3. *Ger Med Sci*. 2009;7:Doc25.
28. Battezzati A, Vigano R. Indirect calorimetry and nutritional problems in clinical practice. *Acta Diabetol*. 2001;38(1):1-5.
29. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Sep;32(9 Suppl):S498-504.
30. Barreto S, Pinheiro A, Sichieri R, Monteiro C, Batista Filho M, Schimdt M, et al. [Analysis of the global strategy on diet, physical activity and health of the World Health Organization]. *Epidemiol Serv Saúde*. 2005;14(1):41-68.
31. Fisberg RM, Marchioni DM, Colucci AC. [Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Jul;53(5):617-24.
32. Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:895S-920S.
33. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Milne R, Klisch A, Gries FA. Repeatability of three-day dietary records in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Eur J Clin Nutr*. 1997 Feb;51(2):74-80.

34. van Staveren WA, de Boer JO, Burema J. Validity and reproducibility of a dietary history method estimating the usual food intake during one month. *Am J Clin Nutr.* 1985 Sep;42(3):554-9.
35. Wheeler C, Rutishauser I, Conn J, O'Dea K. Reproducibility of a meal-based food frequency questionnaire. The influence of format and time interval between questionnaires. *Eur J Clin Nutr.* 1994 Nov;48(11):795-809.
36. Scagliusi FB, Lancha Junior AH. [Underreporting of energy intake in dietary assessment methods]. *Rev Nutr, Campinas.* 2003;16(4):471-81.
37. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr.* 1991 Dec;45(12):569-81.
38. Tooze JA, Krebs-Smith SM, Troiano RP, Subar AF. The accuracy of the Goldberg method for classifying misreporters of energy intake on a food frequency questionnaire and 24-h recalls: comparison with doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr.* 2012 May;66(5):569-76.
39. Mehrabi A, Fonouni H, Muller SA, Schmidt J. Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 May;393(3):245-60.
40. Furtado AJL, Carone Filho E, Galizzi Filho J, Seda Neto J, Chapchap P, Pereira WA. Transplante de fígado. In: Coopmed, editor. *Manual de transplantes de órgãos e tecidos.* 4 ed. Belo Horizonte; 2012. p. 315-75.
41. Brandao DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, Martinelli Ade L, Silva Ode C. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras.* 2006;21 Suppl 1:54-7.
42. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Apr;25(2):281-90.
43. Child CG, Turcotte JG. The liver and portal hypertension. In: Child CI, editor. *Surgery and Portal Hypertension.* Philadelphia: W. B. Saunders; 1964. p. 50-8.
44. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.
45. Graziadei I. Liver transplantation organ allocation between Child and MELD. *Wien Med Wochenschr.* 2006 Jul;156(13-14):410-5.
46. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-71.
47. Brasil MdS. Portaria nº. 1.160 de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Brasília: Diário Oficial da União; 2006.
48. Jiang Y, Lv LZ, Cai QC, Zhang K, Hu HZ, Zhang SG, et al. Liver transplant for 70 patients with end-stage liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007 Feb;6(1):24-8.
49. Neuberger J. Liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2009 Feb;29(1):1.
50. Vilela EG, Lasmar EP, Lasmar LF, Lasmar MF. Imunossupressão. In: Coopmed, editor. *Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos.* 4 ed. Belo Horizonte; 2012. p. 101-31.
51. Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P. Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jul;19 Suppl 4:iv22-5.

52. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis.* 2009 Feb;29(1):3-18.
53. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2005 Jan;139(1):2-10.
54. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007 May;23(5):398-403.
55. Bosari S, Marradi C, Chiara O, Bevilacqua G, Nespoli A. Energy expenditure in cirrhotic patients. 1984:674-81. In: McCullough AJ, Raguso C. Effect of cirrhosis on energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1066-8
56. John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain CJ. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989 Mar-Apr;13(2):124-7.
57. Green JH, Bramley PN, Losowsky MS. Are patients with primary biliary cirrhosis hypermetabolic? A comparison between patients before and after liver transplantation and controls. *Hepatology.* 1991 Sep;14(3):464-72.
58. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 1992 Jul;103(1):264-74.
59. Tappy L, Schneiter P, Chioloro R, Bettschart V, Gillet M. Effects of a glucose meal on energy metabolism in patients with cirrhosis before and after liver transplantation. *Arch Surg.* 2001 Jan;136(1):80-4.
60. Fan CL, Wu YJ, Duan ZP, Zhang B, Dong PL, Ding HG. Resting energy expenditure and glucose, protein and fat oxidation in severe chronic virus hepatitis B patients. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 21;14(27):4365-9.
61. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2006 Oct-Dec;43(4):269-74.
62. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation.* 2001 Aug 27;72(4):666-70.
63. DiCecco SR, Wieners EJ, Wiesner RH, Southorn PA, Plevak DJ, Krom RA. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1989 Jan;64(1):95-102.
64. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili AF, Albanese C, et al. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr.* 2003 Dec;22(6):553-9.
65. Cabre E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 Sep;8(5):545-51.
66. Richardson RA, Garden OJ, Davidson HI. Chronic liver disease and transplantation - uncovering the role of the ingestive behaviour. *Clinical Nutrition.* 2001;Supplement 1:141-5.
67. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol.* 1996 Aug;271(2 Pt 1):E317-25.

68. Schutz T, Hudjetz H, Roske AE, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition*. 2012 Apr;28(4):378-83.
69. Brillion DJ, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol*. 1995 Mar;268(3 Pt 1):E501-13.
70. Ferreira LG, Anastacio LR, Lima AS, Correia MI. [Malnutrition and inadequate food intake of patients in the waiting list for liver transplant]. *Rev Assoc Med Bras*. 2009 Jul-Aug;55(4):389-93.
71. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990 Mar;98(3):715-20.
72. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001 Sep;17(9):761-5.
73. Gottschall CB, Alvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, da Silveira TR. [Nutritional assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry]. *Arq Gastroenterol*. 2004 Oct-Dec;41(4):220-4.
74. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004 Jul;41(1):38-43.
75. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):1968-76.
76. Gundling F, Seidl H, Pehl C, Schmidt T, Schepp W. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;21(7):756-61.
77. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):285-94.
78. Khan R, Ahmed A, Ismail FW, Abid S, Awan S, Shah H, et al. Perception and knowledge about dietary intake in patients with liver cirrhosis and its relationship with the level of education. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012 Jul;22(7):435-9.
79. Wagnerberger S, Schafer C, Schwarz E, Bode C, Parlesak A. Is nutrient intake a gender-specific cause for enhanced susceptibility to alcohol-induced liver disease in women? *Alcohol Alcohol*. 2008 Jan-Feb;43(1):9-14.
80. Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr*. 1991 Dec;10(6):602-32.
81. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;23(4):527-33.
82. de Luis DA, Izaola O, Velicia MC, Sanchez Antolin G, Garcia Pajares F, Terroba MC, et al. Impact of dietary intake and nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006 Jan;98(1):6-13.
83. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2010 Feb;30(2):208-14.

84. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.
85. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.
86. McLaughlin JE, King GA, Howley ET, Bassett DR, Jr., Ainsworth BE. Validation of the COSMED K4 b2 portable metabolic system. *Int J Sports Med*. 2001 May;22(4):280-4.
87. Duffield R, Dawson B, Pinnington HC, Wong P. Accuracy and reliability of a Cosmed K4b2 portable gas analysis system. *J Sci Med Sport*. 2004 Mar;7(1):11-22.
88. da Rocha EE, Alves VG, da Fonseca RB. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 May;9(3):247-56.
89. Martins C. Protocolo de Procedimentos Nutricionais. In: Riella M, Martins C, editors. *Nutrição e o Rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 416.
90. James R. Nutritional support in alcoholic liver disease: a review. *J Human Nutr* 1989(2):315-22.
91. Hasse J, Strong S, Gorman MA, Liepa G. Subjective global assessment: alternative nutrition-assessment technique for liver-transplant candidates. *Nutrition*. 1993 Jul-Aug;9(4):339-43.
92. Lohman TG, Roche AF, R M. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.
93. WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: World Health Organization; 1997.
94. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994 Mar;21(1):55-67.
95. Frisancho A. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. University of Michigan; 1990.
96. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2540-5.
97. Hillman TE, Nunes QM, Hornby ST, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ, et al. A practical posture for hand grip dynamometry in the clinical setting. *Clin Nutr*. 2005 Apr;24(2):224-8.
98. Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MC. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr*. 2008 Jun;27(3):357-62.
99. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002 Apr;86(6):509-16.
100. WHO. *Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation*. Geneva: World Health Organization; 1985.
101. Ferro-Luzzi A. The application of energy cost to activities and overall energy expenditure over 24h (including MB level in elderly). . Report to FAO: Rome; 1987.
102. WHO. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. Geneva: World Health Organization; 1990.

103. WHO, FAO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization/Food and Agriculture Organization; 2003.
104. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academic Press; 1997.
105. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academic Press; 1998.
106. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academic Press; 2000.
107. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intake for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese. Washington, DC: National Academic Press; 2001.
108. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academic Press; 2011.
109. Toozé JA, Krebs-Smith SM, Troiano RP, Subar AF. The accuracy of the Goldberg method for classifying misreporters of energy intake on a food frequency questionnaire and 24-h recalls: comparison with doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr*. 2011 May;66(5):569-76.
110. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1257-66.
111. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):652-7.
112. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition*. 1997 Jul-Aug;13(7-8):613-21.
113. McClave SA, McClain CJ, Snider HL. Should indirect calorimetry be used as part of nutritional assessment? *J Clin Gastroenterol*. 2001 Jul;33(1):14-9.
114. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):655-64.
115. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr*. 2007 Oct;26(5):649-57.
116. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 May-Jun;33(3):277-316.
117. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr*. 1997 Apr;16(2):43-55.
118. De Lorenzo A, Candeloro N, Docimo R, Andreoli A, Bollea MR, Deurenberg P. Comparison of the body composition of age-matched Italian, Ukrainian, and Dutch children. *Ann Nutr Metab*. 1996;40(3):123-8.

119. Aloia JF, Vaswani A, Flaster E, Ma R. Relationship of body water compartments to age, race, and fat-free mass. *J Lab Clin Med*. 1998 Dec;132(6):483-90.
120. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):547-60.
121. El-Badawy RM, Al-Ghamdi AS, Al-Mofleh IA. Concepts in leptin and liver disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2004 May;10(2):57-66.
122. Lee WG, McCall JL, Gane EJ, Murphy R, Plank LD. Oral beta-blockade in relation to energy expenditure in clinically stable patients with liver cirrhosis: A double-blind randomized cross-over trial. *Metabolism*. 2012 Nov;61(11):1547-53.
123. Bismuth H, Houssin D, Mazmanian G. Postoperative liver insufficiency: prevention and management. *World J Surg*. 1983 Jul;7(4):505-10.
124. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, Monbaliu D, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Nov;44(9):2857-60.
125. de Carvalho L, Parise ER, Samuel D. Factors associated with nutritional status in liver transplant patients who survived the first year after transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;25(2):391-6.
126. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2009 Feb;30(2):208-14.
127. Guglielmi FW, Contento F, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Bioelectric impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1991 May;13(5):892-5.
128. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1208-15.
129. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNM, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005 Aug;24(4):502-9.
130. Ferreira LG, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Sep;13(5):554-61.
131. Meng QH, Wang JH, Yu HW, Li J, Feng YM, Hou W, et al. Resting energy expenditure and substrate metabolism in Chinese patients with acute or chronic hepatitis B or liver cirrhosis. *Intern Med*. 2010;49(19):2085-91.
132. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000 Jul;89(1):81-8.
133. Sichieri R, Castro JF, Moura AS. [Factors associated with dietary patterns in the urban Brazilian population]. *Cad Saude Publica*. 2003;19 Suppl 1:S47-53.
134. Terakura Y, Shiraki M, Nishimura K, Iwasa J, Nagaki M, Moriwaki H. Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010;56(6):372-9.
135. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Nov;281(5):E891-9.

136. Voss S, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Obesity as a major determinant of underreporting in a self-administered food frequency questionnaire: results from the EPIC-Potsdam Study. *Z Ernahrungswiss.* 1997 Sep;36(3):229-36.
137. Garriguet D. Under-reporting of energy intake in the Canadian Community Health Survey. *Health Rep.* 2008 Dec;19(4):37-45.
138. Olendzki BC, Ma Y, Hebert JR, Pagoto SL, Merriam PA, Rosal MC, et al. Underreporting of energy intake and associated factors in a Latino population at risk of developing type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc.* 2008 Jun;108(6):1003-8.
139. Ainslie P, Reilly T, Westerterp K. Estimating human energy expenditure: a review of techniques with particular reference to doubly labelled water. *Sports Med.* 2003;33(9):683-98.
140. Okita M, Watanabe A, Tsuji T. Lipid malnutrition of patients with liver cirrhosis: effect of low intake of dietary lipid on plasma fatty acid composition. *Acta Med Okayama.* 1989 Feb;43(1):39-45.
141. Cabre E, Periago JL, Abad-Lacruz A, Gonzalez-Huix F, Gonzalez J, Esteve-Comas M, et al. Plasma fatty acid profile in advanced cirrhosis: unsaturation deficit of lipid fractions. *Am J Gastroenterol.* 1990 Dec;85(12):1597-604.
142. Cabre E, Abad-Lacruz A, Nunez MC, Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Gil A, et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 1993 May;88(5):718-22.
143. Abbott-Johnson W, Kerlin P, Clague A, Johnson H, Cuneo R. Relationships between blood levels of fat soluble vitamins and disease etiology and severity in adults awaiting liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep;26(9):1402-10.
144. Anastacio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition.* 2011 Sep;27(9):931-7.
145. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
146. Francavilla A, Polimeno L, Van Thiel DH, Todo S, Kam I, Lynch S, et al. Pancreatic hormones and amino acid levels following liver transplantation. *Hepatology.* 1987 Sep-Oct;7(5):918-24.
147. Shanbhogue RL, Bistrian BR, Jenkins RL, Randall S, Blackburn GL. Increased protein catabolism without hypermetabolism after human orthotopic liver transplantation. *Surgery.* 1987 Feb;101(2):146-9.
148. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg.* 1998 Jul;4(4):285-96.
149. Rezende Anastacio L, Garcia Ferreira L, Costa Liboredo J, de Sena Ribeiro H, Soares Lima A, Garcia Vilela E, et al. Overweight, obesity and weight gain up to three years after liver transplantation. *Nutr Hosp.* 2012 Jul-Aug;27(4):1351-6.
150. Astrup A. The role of dietary fat in the prevention and treatment of obesity. Efficacy and safety of low-fat diets. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 May;25 Suppl 1:S46-50.

151. Black MH, Watanabe RM, Trigo E, Takayanagi M, Lawrence JM, Buchanan TA, et al. High-Fat Diet Is Associated with Obesity-Mediated Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction in Mexican Americans. *J Nutr*. 2013 Jan 23.
152. Steiger U, Lippuner K, Jensen EX, Montandon A, Jaeger P, Horber FF. Body composition and fuel metabolism after kidney grafting. *Eur J Clin Invest*. 1995 Nov;25(11):809-16.
153. Al-Jaouni R, Schneider SM, Piche T, Rampal P, Hebutterne X. Effect of steroids on energy expenditure and substrate oxidation in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Nov;97(11):2843-9.
154. Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007 Aug;22(4):377-88.

APÊNDICE A: AGENDAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DA CALORIMETRIA INDIRETA

Agendamento para realização da Calorimetria Indireta

Nome do paciente: _____

Data do exame: __/__/__ Horário: _____ Dia da semana: _____

Exame será realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, localizado à Avenida Alfredo Balena nº 110, 2º andar. Dirija-se à recepção e identifique-se levando esse papel. Observar as seguintes recomendações e orientações para a realização do exame.

- 1- Jejum de alimentos e bebidas de 10 a 12 horas anteriores à hora do exame, sendo que a ingestão de água é liberada. Sendo assim o(a) Sr(a) deve ficar de jejum a partir de _____hs.
- 2- Evitar de fumar nas 24 horas anteriores ao exame. Lembrando que para o seu tratamento o uso de bebidas alcólicas é proibido.
- 3- Não realizar atividades físicas intensas nas 24 horas anteriores ao exame e realizar o mínimo de atividades na manhã do exame.
- 4- O (a) Sr(a) permanecerá 20 min de repouso antes da realização do exame, sendo que a duração do mesmo será de 25 min.

APÊNDICE B: REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

Preencha o registro e entregue no dia agendado para a avaliação da calorimetria indireta. O preenchimento cuidadoso desse registro é fundamental para avaliação mais precisa da sua alimentação.

Para preencher o registro, anote tudo o que foi consumido (alimentos e bebidas) no dia em questão com o maior detalhamento possível:

- Anote o horário da refeição;
- Se o alimento for industrializado, anote a marca;
- Quantidades detalhadas: ex: 1 ponta de faca de manteiga (ou 1 colher de chá de manteiga); 1 copo americano na risca de leite integral (ou desnatado, por exemplo), 1 copo duplo cheio de suco de laranja natural com 1 colher de chá rasa de açúcar; 1 colher de servir rasa de arroz; 4 folhas de alface com 5 gotas de azeite normal)
- Escolha 2 dias de semana e um dia de final de semana

Diferentes tipos de colheres: Colher de café, chá, sobremesa, sopa



Pegador, colher de sopa, colher de servir, escumadeira, concha



Colher de sopa rasa e cheia



Xícara de leite cheia, nivelada e rasa



Copo duplo e copo americano



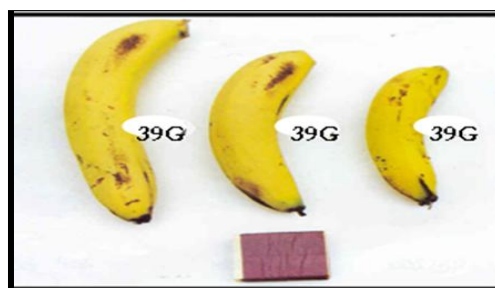
Fatia de bolo pequena, média e grande



Bife grande, médio e pequeno



Banana pequena, média e grande



Nome: _____

1º dia – Data: ____/____/____ () Seg () Ter () Qua () Qui () Sex () Sab () Dom

APÊNDICE C: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais
“Gasto energético de repouso em pacientes no pré e pós-operatório de transplante hepático”
Doutoranda: Lívia Garcia Ferreira

Data: ____/____/____

Questionário nº: _____

Parte I – Identificação e Dados Socioeconômicos

Nome: _____ Sexo: 0- F 1-M

Telefone(s): _____ DN: ____/____/____ Idade: _____

Renda familiar: _____ nº pessoas: _____ Renda per capita: _____

Estado civil: 1- solteiro 2- casado/amasiado 3- divorciado/separado 4- viúvo

Escolaridade: 1- analfabeto 2 – Ens. Fundamental incompleto 3 – Ens. Fundamental completo
4 – Ens. Médio incompleto 5 – Ens. Médio completo 6 – Ens. Superior incompleto 7- Ens. Superior completo
Anos de estudo: _____

Parte II – História Clínica

Indicação ao transplante: Etanólica: 1-Sim 0-Não Vírus C: 1-Sim 0-Não Vírus B: 1-Sim 0-Não

Autoimune 1-Sim 0-Não Qual: _____

CA hepático: 1-Sim 0-Não Criptogênica: 1-Sim 0-Não

Outras: 1-Sim 0-Não Qual(is): _____

Autoimune: Colangite esclerosante primária,
hepatite autoimune, cirrose biliar primária

Doenças associadas: 0- não 1-sim Se sim, qual (is):

Gravidade e complicações:

Child-Pugh: _____ (1- A 2-B 3-C)

MELD: _____

Ascite: 1-sim 0- não Edema MMII: 1-sim 0- não Encefalopatia: 1-sim 0- não

Medicamentos

Furosemida 1-sim 0- não Espironolactona 1-sim 0-não Lactulose 1-sim 0 não

Propranolol 1-sim 0-não Outros: 1-sim 0-não Quais: _____

Número total de medicamentos utilizados: _____

Nome: _____ Data: ____/____/____

() Pré-operatório Data do transplante: ____/____/____

() Pós-operatório () 1º mês () 3º mês () 6º mês () 9º mês () 12º mês

Antropometria

Peso: _____ Peso seco: _____ Altura: _____ IMC_{peso seco}: _____ (0 >18,5 - 1 <18,5kg/ m²)

CB: _____ (0 >p5 1 <p5) PCT: _____ Md: _____ (0 >p5 1 <p5)

AMB: _____ (0 >p5 1 <p5) PCS: _____ Md: _____ (0 >p5 1 <p5)

AGB: _____ (0 >p5 1 <p5)

Dinamometria

ND(): _____ Md: _____ (0 >p5 1 <p5)

Bioimpedância

Resistência: _____ Reactância: _____ Ângulo de Fase: _____ (0 >5,4° 1 <5,4°)

FAT: _____ % _____ kg FFM: _____ % _____ kg TBW: _____ % _____ L

ICW: _____ % _____ L ECW: _____ % _____ L

Calorimetria Indireta

I jejum: _____ h I repouso: _____ h I teste: _____ h Jejum: _____ h

VO₂: _____ VCO₂: _____ GER: _____ QR: _____ GORD: _____ % CHO: _____ %

GERHB: _____ GER/GERHB: _____ 0-normo (0,8-1,2) 1- hipo (<0,8) 2- hiper (>1,2)

Atividades Físicas

Horas gastas/MET: Inatividade, dormindo _____ atividades assentadas (televisão, leitura) _____

atividades assentadas (computador, trabalho) _____ deslocamento a pé; _____ atividades

diárias (banho, alimentação); _____ atividades domésticas _____ exercícios

físicos/tipo: _____; trabalho/tipo: _____ Outras

atividades: _____

Exames bioquímicos

AST: _____ ALT: _____ RNI: _____ Creat: _____ Bilirrubina Total: _____ Glicose: _____

Suplementos 1-sim 0- não _____

Pós-transplante:

Medicamentos em uso:

Tacrolimus: _____ ng/mL Prednisona: 1-sim 0- não Dose acumulada: _____ MMF: 1-sim 0-

não Outros: _____

APÊNDICE D: APROVAÇÃO DO ARTIGO



Livia Garcia Ferreira <liviagf@gmail.com>

Your Submission NUT-D-12-00597R4

Maria Correia <isabel_correia@uol.com.br>

7 de abril de 2013 19:27

Ms. Ref. No.: NUT-D-12-00597R4

Title: Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation

Nutrition

Dear Dr. Ferreira,

I am delighted to inform you that your paper Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation has been accepted for publication in Nutrition.

We look forward to publishing your paper and thank you for your contribution and interest in Nutrition.

Kind regards,

Maria Isabel T D Correia, MD, PhD

Deputy Editor-in-Chief

Nutrition

=====

ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, estou sendo convidado(a) pela pesquisadora Livia Garcia Ferreira, nutricionista, para participar do estudo “GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO EM PACIENTES NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO”.

O objetivo do estudo é avaliar o meu estado nutricional mais detalhadamente, incluindo o gasto de energia quando estou em repouso antes e depois da operação de transplante hepático por meio de um exame chamado calorimetria indireta. O conhecimento do gasto de energia verdadeiro do meu corpo irá possibilitar melhor tratamento dos distúrbios nutricionais, como desnutrição e/ou sobrepeso/obesidade que acompanham os pacientes antes e depois do transplante.

Para participação responderei algumas perguntas sobre dados pessoais e clínicos da doença minha atividade física, alimentação habitual, e além de me submeter à realização de medidas antropométricas (peso, estatura, dobras cutâneas e circunferências), força do aperto de mão e bioimpedância. Deverei também fazer jejum de 10-12 horas para exame da calorimetria indireta que consiste na coleta de gases da respiração com a utilização de uma máscara. Tomei ciência que o exame de calorimetria será feito apenas no início da manhã, para que não tenha prejuízos em não me alimentar durante o dia. Tomei ciência que os procedimentos do estudo não são invasivos, ou seja, não me causarão dor e nem interferirão com o tratamento da doença do fígado. Além disso, também fui orientado que os riscos que serei submetido são mínimos, e poderei não responder alguma pergunta que me cause constrangimento, sem que tenha qualquer prejuízo na minha participação na pesquisa, ou no meu tratamento.

Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem utilizados e as garantias de esclarecimento permanentes. Ficou claro também, que minha participação é isenta de despesas e também não há compensação financeira. Todas as informações obtidas relativas à minha participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade. Fica assegurado o meu direito de ser informado(a) sobre os resultados parciais da pesquisa, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Fica assegurada a minha desistência de continuar participando do estudo em qualquer etapa do mesmo, e isso não irá interferir no meu tratamento antes e depois do transplante hepático. Caberá ao pesquisador responsável, a qualquer momento, proceder a minha exclusão se necessário for para o meu bem-estar.

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Assinatura da testemunha: _____

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa (COEP) do Hospital das Clínicas da UFMG, recebendo a aprovação no referido em 17/12/2003. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/196 e 251/97) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG - CEP: 31270-901. Telefone: 0 XX 31 3409-4592

Doutoranda: Livia Garcia Ferreira. Telefone: 0 XX (31) 8866-9033

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel T.D. Correia. Telefone: 0 XX (31) 9168-8239

ANEXO B: AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA ADAPTADA

Avaliação Global Subjetiva do Estado Nutricional

Paciente: _____

Registro: _____ Data da avaliação: ____/____/____

A. História

1. Peso

Peso habitual: _____ kg

Perdeu peso nos últimos 6 meses? ☐ sim ☐ não ☐ desconhecido. Quantidade _____ kg

Nas últimas 2 semanas: ☐ continua perdendo ☐ estável ☐ engordou

2. Ingestão alimentar em relação ao habitual

☐ sem alteração

☐ alterada: duração = ____ dias.

Tipo: ☐ dieta sólida em menor quantidade ☐ dieta líquida completa ☐ líquida restrita ☐ jejum

3. Sintomas gastrointestinais presentes há mais de 15 dias

☐ nenhum ☐ falta de apetite ☐ náuseas ☐ vômito ☐ diarreia (> 3 evacuações líquidas/dia)

4. Capacidade funcional

☐ sem disfunção

☐ com disfunção: duração = ____ dias

Tipo: ☐ trabalho subótimo ☐ tratamento ambulatorial ☐ acamado

5. Doença principal e sua relação com as necessidades nutricionais

Diagnóstico(s) principal(is): _____

Demanda metabólica: ☐ baixo stress ☐ stress moderado ☐ stress elevado

B. Exame Físico

Perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax) ☐ normal ☐ leve ☐ moderada ☐ importante

Perda muscular (quadríceps, deltóide e ombros) ☐ normal ☐ leve ☐ moderada ☐ importante

Presença de edema ou ascite ☐ normal ☐ leve ☐ moderada ☐ importante

C- Condições Existentes

Encefalopatia: ☐ nenhuma ☐ grau I-II ☐ grau III ☐ grau IV

Infecção crônica ou recorrente ☐ nenhuma ☐ 1 semana ☐ > 1 semana

Função renal ☐ boa ☐ diminuída (sem diálise) ☐ diminuída (com diálise)

Varizes: ☐ nenhuma ☐ varizes (sem sangramento) ☐ varizes (com sangramento)

C. Classificação (selecionar uma)

☐ Bem nutrido

☐ Suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido

☐ Desnutrido grave

ANEXO C: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores, Maria Isabel Toulson Davisson Correia, Agnaldo Soares Lima, Cristiano Xavier Lima, Simone de Vasconcelos Generoso, Rosângela Passos de Jesus e Josefina Bressan aprovou a defesa da tese intitulada: **“GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TRANSPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISE METABÓLICA E NUTRICIONAL ANTES E NO DECORRER DE UM ANO APÓS A OPERAÇÃO”**, apresentada pela doutoranda **LIVIA GARCIA FERREIRA**, para obtenção do título de Doutora em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 22 de março de 2013.

Profa. Maria Isabel Toulson Davisson Correia
Orientadora

Prof. Agnaldo Soares Lima
Co-orientador

Prof. Cristiano Xavier Lima

Profa. Simone de Vasconcelos Generoso

Profa. Rosângela Passos de Jesus

Profa. Josefina Bressan

ANEXO D: ATA DA DEFESA



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30 130-100
Fone (031) 3409 9641 FAX (31) 3409 9640



DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE **LIVIA GARCIA FERREIRA**, nº 2009665788.

Às quatorze horas do dia vinte e dois de março de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TRANSPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISE METABÓLICA E NUTRICIONAL ANTES E NO DECORRER DE UM ANO APÓS A OPERAÇÃO.”**, requisito final para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e a Oftalmologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Profa. Maria Isabel Toulson Davisson Correia, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria Isabel Toulson Davisson Correia/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Agnaldo Soares Lima/ Co-orientador - UFMG	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Cristiano Xavier Lima	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Simone de Vasconcelos Generoso - UFMG	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa Rosângela Passos de Jesus - UFBA	Instituição: UFBA	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa Josefina Bressan- UFV	Instituição: UFV	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada APROVADA.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 22 de março de 2013.

Profa. Maria Isabel Toulson Davisson Correia /Orientadora _____
Prof. Agnaldo Soares Lima _____
Prof. Cristiano Xavier Lima _____
Profa. Simone de Vasconcelos Generoso _____
Profa. Rosângela Passos de Jesus _____
Profa Josefina Bressan _____
Prof. Marcelo Dias Sanches/Coordenador _____

Obs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Marcelo Dias Sanches
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Faculdade de Medicina/UFMG

