



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E SAÚDE**

ELYUDIENNE ANDRESSA SILVA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÂNGULO DE FASE E DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Teresina
2022

ELYUDIENNE ANDRESSA SILVA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÂNGULO DE FASE E DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí – UFPI, na área de concentração Métodos diagnósticos e análise das condições de saúde e linha de pesquisa Nutrição e saúde, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pereira dos Santos

Teresina

2022

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Serviço de Processamento Técnico

A474a Alves, Elyudienne Andressa Silva.
Associação entre ângulo de fase e desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com COVID-19 : uma revisão sistemática / Elyudienne Andressa Silva Alves. -- Teresina, 2022.
41 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Marcos Antônio Pereira dos Santos.
Bibliografia

1. Bioimpedância elétrica. 2. Ângulo de fase. 3. COVID-19. 4. Hospitalização. 5. Mortalidade. I. Santos, Marcos Antônio Pereira dos. II. Título.

CDD 612

ELYUDIENNE ANDRESSA SILVA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ÂNGULO DE FASE E DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí – UFPI, na área de concentração Métodos diagnósticos e análise das condições de saúde e linha de pesquisa Nutrição e saúde, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências de Saúde.

Teresina – PI,

Aprovado em: 31/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

Orientador (Presidente): Prof. Dr. Marcos Antonio Pereira dos Santos

Instituição: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Assinatura: Marcos Antonio Pereira dos Santos

1º examinadora: Prof. Dra. Glêbia Alexa Cardoso

Instituição: Universidade Estadual do Rio Grande do Norte-UERN

Assinatura: Glêbia Alexa Cardoso

2º examinadora: Prof. Dra. Bárbara Verônica Cardoso de Souza

Instituição: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Assinatura: Bárbara Verônica Cardoso de Souza

Suplente: Prof. Dra. Martha Teresa Siqueira Marques Melo

Instituição: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Assinatura: Martha Teresa Siqueira Marques Melo

Dedico à minha família, por ser minha força motriz. Em especial, aos meus amados pais, Antonia Rocha e Elíude Alves (*in memoriam*), pelos valiosos ensinamentos. Ao meu esposo Robert Seabra, pelo apoio em todos os meus sonhos. E ao meu tão sonhado filho, Pedro Vítor, que está a caminho.

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha fonte renovadora de fé.

Ao meu orientador, Prof^o Dr. Marcos Antonio Pereira dos Santos, por auxiliar na condução do estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí, por proporcionar a estrutura necessária de estímulo à pesquisa.

À Universidade Federal do Ceará, por conceder o afastamento como incentivo para minha qualificação profissional.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite e pelas valiosas contribuições na revisão do estudo.

Aos colegas do Núcleo de Estudo em Fisiologia do Exercício Aplicado ao Desempenho e Saúde - NEFADS, por compartilharem conhecimentos ao longo dos nossos encontros.

“Os benefícios da ciência não são para os cientistas, e sim para a humanidade.”

(Louis Pasteur)

RESUMO

A pandemia da Doença por Coronavírus-19 tem causado impacto socioeconômico global, alto número de mortes e tem sido uma das principais causas de internação hospitalar. Desse modo, é oportuno investigar ferramentas de triagem de risco que minimizem o impacto no sistema de saúde. Dentre os métodos atrativos, destaca-se o ângulo de fase, obtido por bioimpedância elétrica, indicador de integridade celular, proposto como parâmetro prognóstico em pacientes críticos. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a associação entre ângulo de fase e desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com Covid-19. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed*, *Embase* e *Web of Science*, com interesse em estudos observacionais que avaliaram a associação entre ângulo de fase e desfechos clínicos adversos em indivíduos com idade igual ou acima de 18 anos hospitalizados com Covid-19. Os estudos foram selecionados por duas revisoras, de forma independente, conforme critérios de elegibilidade. Posteriormente, os dados foram extraídos e apresentados em uma síntese qualitativa. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada conforme a escala *Newcastle-Ottawa*. A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (nº CRD42022306177). Foram identificados 392 artigos, que resultaram em sete estudos selecionados, dos quais seis eram coortes prospectivas e uma, retrospectiva. Na avaliação da qualidade, seis estudos obtiveram pontuação igual ou superior a sete, indicativa de baixo risco de viés. Um total de 750 indivíduos compôs as amostras dos estudos selecionados. Cinco estudos relataram associação independente entre ângulo de fase e desfechos clínicos adversos durante hospitalização por Covid-19, com destaque para internação e ventilação mecânica prolongadas e maior mortalidade em pacientes com menor ângulo de fase. Assim, a medida do ângulo de fase pode ser útil na identificação precoce de riscos em pacientes hospitalizados com Covid-19, para fins de adequação de conduta clínica.

Palavras-chave: bioimpedância elétrica; ângulo de fase; Covid-19; hospitalização; mortalidade.

ABSTRACT

The Coronavirus Disease-19 pandemic has caused a global socioeconomic impact, a high number of deaths and has been one of the main causes of hospital admission. Thereby, it is opportune to investigate risk screening tools that minimize the impact on the health system. Among the attractive methods, the phase angle obtained by bioelectrical impedance stands out, an indicator of cellular integrity, proposed as a prognostic parameter in critically ill patients. Thus, this systematic review aimed to evaluate the association between phase angle and adverse clinical outcomes in hospitalized patients with Covid-19. The search for articles was performed in the MEDLINE/PubMed, Embase and Web of Science databases, with interest in observational studies that evaluated the association between phase angle and adverse clinical outcomes in individuals aged 18 years or older hospitalized with COVID-19. Studies were independently selected by two reviewers, according to eligibility criteria. Subsequently, data were extracted and presented in a qualitative synthesis. The evaluation of the quality of the studies was performed according to the Newcastle-Ottawa scale. The systematic review was registered in PROSPERO (ID CRD42022306177). A total of 392 articles were identified, resulting in seven selected studies, of which six were prospective cohorts and one was retrospective. In the quality assessment, six studies obtained scores equal to or greater than seven, indicating a low risk of bias. A total of 750 subjects composed the samples of the selected studies. Five studies reported an independent association between phase angle and adverse clinical outcomes during hospitalization for COVID-19, with emphasis on prolonged hospitalization and mechanical ventilation and higher mortality in patients with a lower phase angle. Thus, phase angle measurement can be useful in the early identification of risks in hospitalized patients with COVID-19, for the purpose of clinical management adequacy.

Keywords: bioelectrical impedance; phase angle; COVID-19; hospitalization; mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 Definições de severidade da doença para Covid-19, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).....	13
Figura 1 Demonstração da derivação gráfica do ângulo de fase.....	17
Figura 2 Diagrama de fluxo PRISMA da seleção dos estudos para revisão sistemática.....	23
Tabela 1 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo a escala <i>NewCastle-Ottawa</i>	24
Tabela 2 Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	25
Tabela 3 Modelo da bioimpedância elétrica, período de medição, média e valor de referência do ângulo de fase informados nos estudos incluídos na revisão sistemática.....	26
Tabela 4 Principais achados dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de Fase
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BIA	<i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease-19</i>
DP	Desvio Padrão
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IQQ	Intervalo Interquartil
NOS	<i>NewCastle-Ottawa Scale</i>
NUTRIC	<i>Nutrition Risk in the Critically Ill</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PECO	<i>Population, Exposition, Comparison, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
R	Resistência
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Xc	Reatância
Z	Impedância

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	
2.1 Doença por Coronavírus-19	
2.1.1 Epidemiologia	13
2.1.2 Covid-19 e estado nutricional	14
2.2 Ângulo de fase	
2.2.1 Definição	16
2.2.2 Aplicabilidade clínica	17
3 OBJETIVOS	
3.1 Geral	20
3.2 Específicos	20
4 MÉTODOS	
4.1 Registro de protocolo	21
4.2 Estratégia de busca	21
4.3 Critérios de elegibilidade	21
4.4 Seleção de estudos	22
4.5 Extração de dados	22
4.6 Avaliação do risco de viés	22
4.7 Síntese de dados	22
5 RESULTADOS	
5.1 Estudos selecionados	23
5.2 Qualidade dos estudos	23
5.3 Características dos estudos	23
5.4 Medição do ângulo de fase	24
5.5 Desfechos clínicos adversos	27
5.6 Limitações dos estudos	29
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35
ANEXO A – Newcastle-Ottawa: escala de avaliação de qualidade para estudos de coorte	41

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da Doença por Coronavírus-19 (Covid-2019, do termo em inglês *Coronavirus Disease-19*) tem causado impacto socioeconômico global, alto número de mortes ¹ e além de ser uma das principais causas de internação hospitalar ². De acordo com dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ³, até 06 de fevereiro de 2022, foram registrados mais de 392 milhões de casos confirmados e mais de 5,7 milhões de mortes em todo o mundo. Isto ocasionou crescente interesse na identificação de fatores prognósticos para mortalidade.

Dentre os fatores de risco para severidade e mortalidade dos pacientes com Covid-19, os estudos têm evidenciado idade avançada, sexo masculino, presença de comorbidades, tais como doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer ^{4; 5; 6}. Destaca-se que a severidade dessa doença pode ser dividida em quadros grave e crítico, sendo que neste último, é necessário fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica e terapia vasopressora, devido à presença de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou outras condições de proporcional severidade ⁷.

Uma metanálise, incluindo 42.219 indivíduos, demonstrou que pacientes com quadros mais severos de Covid-19 tinham necessidade aumentada de intervenções de suporte à vida e alta mortalidade (superior a 30%) ⁸. Esses desfechos podem ser influenciados pelo estado nutricional do indivíduo, conforme apontou um estudo chinês retrospectivo, no qual a maioria dos pacientes graves e críticos infectados com Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2, do termo em inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) estava em risco nutricional e apresentou pior evolução clínica ⁹.

Dessa forma, é interessante avaliar precocemente o risco nutricional desses pacientes durante a hospitalização ¹⁰. Um método que pode ser utilizado à beira do leito, de maneira rápida e não-invasiva é a medição do ângulo de fase (AF), obtido por meio da análise de bioimpedância elétrica (BIA, do termo em inglês *Bioelectrical Impedance Analysis*) ^{11; 12}. Este parâmetro é calculado pela razão entre a reatância (Xc) e a resistência (R) ¹³.

Ressalta-se que o AF reflete a integridade da membrana, a massa celular e o estado de hidratação, sendo considerado um marcador biológico da saúde celular ¹⁴. Por esta razão, alguns estudos investigaram a aplicação do AF como indicador de prognóstico de severidade durante hospitalização, sendo que baixos valores foram associados inversamente com tempo de internação ^{12; 15; 16; 17}, tempo de permanência na UTI ^{15; 16; 18}, duração de ventilação mecânica ^{15; 16} e risco de mortalidade ^{11; 12; 15; 18}.

No entanto, o uso cotidiano do AF na prática clínica ainda não é consolidado. Além disso, seus valores podem ser afetados pelo estado de hidratação, comumente alterado em pacientes críticos. Dessa forma, é necessário ampliar estudos sobre a validade preditiva do AF na doença crítica, para incorporá-lo nos métodos de triagem de risco nutricional e de outros desfechos clínicos.

Destaca-se que, até o presente momento, não há revisão sistemática publicada sobre o desempenho do AF como marcador prognóstico de morbimortalidade em pacientes hospitalizados com Covid-19. Deste modo, este estudo visa preencher essa lacuna ao avaliar o uso desta ferramenta para rastrear indivíduos mais suscetíveis a complicações, com intuito de subsidiar decisões no manejo clínico mais precoce e, sobretudo, eficaz.

Neste contexto, o estudo foi norteado pela seguinte pergunta: “O ângulo de fase está associado aos desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com Covid-19?”. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a associação entre AF e desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com Covid-19.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença por Coronavírus-19

2.1.1 Epidemiologia

No final de 2019, surgiu um novo vírus, o SARS-CoV-2, em Wuhan, China ¹⁹, causador da Covid-19, detectado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, quando uma coorte de pacientes sofria de doença respiratória de etiologia até então desconhecida ²⁰.

Rapidamente a doença se espalhou, causando um grande desafio para os sistemas de saúde ², o que levou a OMS a declarar como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, em 30 de janeiro de 2020 e, posteriormente, uma pandemia em 11 de março de 2020 ²¹. Segundo dados oficiais publicados em 06 de fevereiro de 2022, a Covid-19 já causou mais de 392 milhões de infecções e 5,7 milhões mortes em todo o mundo ³.

Em geral, os pacientes apresentam fadiga, febre, tosse, dor de cabeça, perda de olfato ou paladar como sintomas mais comuns e, aproximadamente, 30% também relatam sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e dor de estômago ²². Embora na maioria dos casos a doença seja leve ou assintomática, um subgrupo de pacientes desenvolve Covid-19 moderada a grave que requer cuidados intensivos ². Essas definições de gravidade da doença estão apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 1 Definições de severidade da doença para Covid-19, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Severidade	Sintomas
Não-severo	✓ Ausência de qualquer critério para Covid-19 grave ou crítico.
Grave	<ul style="list-style-type: none"> ✓ saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente; ✓ sinais de pneumonia; ✓ sinais de desconforto respiratório grave (em adultos, uso de músculos acessórios, incapacidade de completar frases completas e frequência respiratória > 30 respirações por minuto; e, em crianças, desenho muito intenso da parede torácica, grunhidos e cianose central); ✓ sinais gerais de perigo, incluindo incapacidade de amamentar ou beber, letargia, convulsões ou redução do nível de consciência.
Crítico	Definido pelos critérios para: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); ✓ sepse; ✓ choque séptico; ✓ outras condições que normalmente exigiriam o fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica ou terapia vasopressora.

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022 ⁷.

Uma metanálise de 212 estudos, envolvendo 281.461 indivíduos, com idade média de 46,7 anos, mostrou que a Covid-19 estava associada a um curso grave da doença em cerca de 23% das pessoas infectadas e mortalidade em cerca de 6% ²³. Dentre as principais manifestações clínicas associadas à mortalidade, o estudo destacou a presença de pneumonia e falência de órgãos-alvo ²³.

A severidade da doença e a mortalidade por Covid-19 estão relacionadas a fatores de risco como idade avançada, sexo masculino e presença de condições subjacentes, tais como doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer ^{4; 5; 6}. É válido mencionar ainda outra metanálise, incluindo 21.060 pacientes com Covid-19, cujos resultados do risco atribuível da população infectada apontam que até 11,3% e 7,1% dos casos graves poderiam ter sido evitados se as prevalências de hipertensão e obesidade fossem reduzidas ²⁴.

É importante enfatizar que a disseminação mundial do SARS-CoV-2 causou a mais grave crise de saúde pública desde a pandemia da gripe espanhola de 1918 ²⁵. A atual pandemia evidenciou a acentuada variação na infraestrutura de saúde entre as regiões e no acesso aos cuidados, resultando em impacto significativo. Diante desta situação, o planejamento em políticas de saúde é crucial, não apenas para o presente momento, mas para eventos globais futuros ²³.

Houve impacto nos sistemas de saúde, até mesmo das economias mais desenvolvidas do mundo. Isso amplificou a necessidade de acelerar os esforços para construir sistemas de saúde resilientes para alcançar o progresso em direção à cobertura universal de saúde ²⁶. Na tentativa de conter o avanço da doença, várias medidas foram implementadas por diferentes governos em todo o mundo, tais como distanciamento social e fechamento de locais públicos ²⁰.

Como consequência do avanço na disseminação da doença, ficou evidente a sobrecarga na capacidade hospitalar. Deschepper et al ²⁷ destacam que além da mudança de leitos regulares para leitos específicos de Covid-19, havia a necessidade de capacidade suficiente na UTI, como atendimento ao número de leitos, dispositivos de monitoramento, máquinas de suporte à vida e equipe treinada para oferecer cuidados de alta qualidade.

Desse modo, é fundamental esclarecer as características dos pacientes que predisõem a uma maior gravidade da doença em curso, a fim de adotar ferramentas de triagem de risco e monitoramento que minimizem o impacto no sistema de saúde.

2.1.2 Covid-19 e estado nutricional

O estado nutricional do indivíduo desempenha um papel fundamental no desfecho de diferentes doenças infecciosas. Neste caso, tanto a subnutrição quanto a supernutrição têm

grande impacto na modulação dos fatores secretados pelo tecido adiposo, como hormônios e citocinas, que podem afetar a replicação viral, com maior suscetibilidade, patogenicidade e transmissão de infecção, como por exemplo a Covid-19 ²⁸.

Em consonância, Fedele et al ²⁹ afirmam que esses desarranjos no estado nutricional, tanto para obesidade quanto para desnutrição, influenciam no desfecho clínico da doença aguda. Os autores destacam que inflamação sistêmica, comprometimento do sistema imunológico, sarcopenia e condições preexistentes associadas, como doenças respiratórias, cardiovasculares e metabólicas relacionadas à obesidade, podem atuar como fatores cruciais que ligam o estado nutricional e os desfechos da Covid-19 ²⁹.

Popkin et al ³⁰ comprovaram tal afirmação na metanálise com 399.461 pacientes diagnosticados com Covid-19, em que os indivíduos obesos tinham maior risco para internação (OR 2,13, IC 95% 1,74-2,60, $p < 0,0001$), para ventilação mecânica invasiva (OR 1,66, IC 95% 1,38–1,99, $p < 0,0001$) e para mortalidade (OR 1,48, IC 95% 1,22-1,80, $p < 0,001$).

Uma provável explicação para maior agravamento da Covid-19 em obesos, reside no fato de que o vírus SARS-CoV-2 penetra nas células humanas através da ligação direta com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). Esta enzima tem maior expressão no tecido adiposo do que no pulmão, um dos principais órgãos afetados na Covid-19, sugerindo que o tecido adiposo pode ser mais vulnerável a este tipo de infecção. Assim, como a população obesa tem mais tecido adiposo, conseqüentemente, apresenta níveis mais elevados de ECA 2, portanto, mais vulnerabilidade à Covid-19 ³¹.

Além disso, a obesidade é caracterizada por um desequilíbrio hormonal, anti-inflamatório e pró-inflamatório das adiponectinas devido ao excesso de tecido adiposo disfuncional. Esse desequilíbrio interfere na ativação do sistema imunológico, o que pode gerar uma resposta imune ruim e, conseqüentemente, um pior prognóstico para o obeso. Neste caso, altos níveis de citocinas pró-inflamatórias produzidas no tecido adiposo e a “tempestade de citocinas”, uma hiperativação imunológica, podem ser possíveis causas de insuficiência respiratória nas formas mais graves de Covid-19 ³².

Com relação à desnutrição, um estudo observacional francês com 114 indivíduos hospitalizados com Covid-19 apontou que 42,1% dos participantes apresentavam desnutrição, com prevalência de desnutrição moderada e grave de 23,7% e 18,4% respectivamente. A prevalência de desnutrição foi significativamente maior nos pacientes admitidos na UTI do que nos demais pacientes (66,7% vs. 37,5% respectivamente, $p < 0,05$) ³³

Convém destacar que as células imunes apresentam alto gasto energético nas doenças infecciosas. Por exemplo, a taxa metabólica basal é significativamente maior durante

a febre devido à ativação da resposta imune. No entanto, durante a inanição, esta ativação das células imunes é limitada pela sinalização das adipocinas, o que reduz o consumo de nutrientes e, conseqüentemente, o corpo se torna mais suscetível à infecção. Por este motivo, a desnutrição pode aumentar a ocorrência de doenças infecciosas ²⁸.

Embora peso e IMC (Índice de Massa Corporal) sejam geralmente usados para indicar o estado nutricional em adultos, destaca-se que esses parâmetros não medem detalhadamente o estado de saúde ³⁴. Além disso, o estado de hidratação de pacientes graves e críticos pode dificultar a avaliação do estado nutricional ³⁵. Desse modo, é oportuno investigar parâmetros mais robustos e preditores de risco de mortalidade.

2.2 Ângulo de fase

2.2.1 Definição

A análise de bioimpedância elétrica (BIA) tem sido cada vez mais utilizada para avaliar o estado nutricional, pois consiste em um método rápido, não invasivo, relativamente barato e reprodutível para fornecer estimativas indiretas de composição corporal ³⁶. A BIA é baseada no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem de corrente elétrica. Esta oposição, chamada impedância (Z), tem dois vetores denominados resistência (R) e reatância (X_c)³⁷.

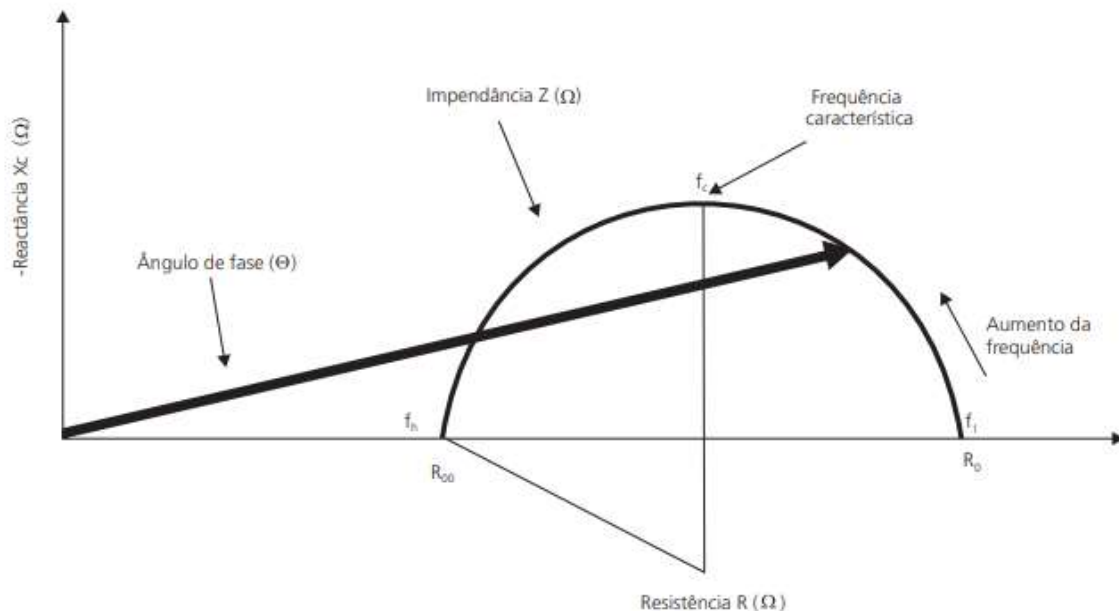
A resistência refere-se à oposição oferecida pelo corpo ao fluxo de uma corrente elétrica alternada e a reatância é o efeito resistivo produzido pelas interfaces teciduais e membranas celulares ³⁶. Dentre as medidas obtidas na realização da BIA, destaca-se o biomarcador ângulo de fase (AF), utilizado para estimar o líquido intra e extracelular ³⁸. Este parâmetro é calculado pela razão entre X_c e R ¹³, por intermédio da equação: $AF^\circ = \text{arctangente}(X_c/R) \times 180^\circ/\pi$, ³⁹ e tem sido interpretado como um indicador da saúde e integridade da membrana celular e estado nutricional.³⁴

Os valores de medição deste biomarcador são apresentados em graus, que variam comumente de 0° a 10° ³⁸, de acordo com a composição celular e volume de água dos tecidos, além de sua membrana potencial. Valores de AF acima de 4° estão relacionados à melhor saúde da célula ⁴⁰. AF mais baixo indica baixa X_c e alta R , o que sugere morte celular ou integridade celular diminuída, enquanto valores mais altos sinalizam alta X_c e baixa R , indicando grandes quantidades de membranas celulares intactas ou estado de saúde adequado ⁴⁰.

Para compreensão mais detalhada da abordagem teórica deste biomarcador, a Figura 1 apresenta o gráfico de Cole, que demonstra a derivação gráfica do AF, fundamentado na aproximação dos valores obtidos por uma curva e no prolongamento desta até o eixo R ,

formando um semicírculo. Esse prolongamento permite extrapolar valores de Z obtidos para cada frequência, relacionando Z , R , X_c e AF ³⁷.

Figura 1 Demonstração da derivação gráfica do ângulo de fase.



Fonte: EICKEMBERG et al, 2011³⁷

É importante destacar ainda que os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem de corrente elétrica. De modo oposto, a gordura apresenta elevada resistência, pois é meio de baixa condutividade ³⁷. Por este motivo, indivíduos com idade mais avançada apresentam menor valor de AF , em decorrência da perda de massa muscular e do ganho de tecido gorduroso, que pode ser atribuído ao processo natural do envelhecimento ³⁹.

Com intuito de garantir a acurácia e a reprodutibilidade do teste, deve ser seguido o protocolo de medição do AF , avaliado pela BIA. Os participantes são orientados a retirar todos os objetos metálicos e outros itens que interfiram no exame e ainda instruídos a esvaziar a bexiga previamente. Uso de marcapasso ou implante cardíaco metálico e gravidez são contra-indicações ⁴¹. É necessário jejum total, entre 4 e 6 horas de antecedência ⁴⁰. Cada participante deve ser posicionado em decúbito dorsal com as palmas das mãos para baixo ⁴² e longe do corpo, com as pernas afastadas, para colocação dos eletrodos sobre a pele limpa e seca ⁴³. Destaca-se também que todo procedimento deve ser realizado por uma equipe treinada ⁴⁴.

2.2.2 Aplicabilidade clínica

O AF tem sido estudado com um preditor de morbimortalidade em diferentes situações clínicas, como câncer ^{15; 17; 41}, insuficiência cardíaca ^{45; 46}, doença renal ^{47; 48} e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do termo em inglês *Human Immunodeficiency*

Virus)^{44;49}, sendo verificada diferença nos valores deste marcador entre grupos de pacientes de acordo com as condições apresentadas (infecção, inflamação ou parâmetros específicos da doença)⁵⁰.

Em um estudo conduzido com pacientes oncológicos, foi verificado que o AF estava significativamente associado ao óbito, no qual pacientes com $AF \leq 3,8^\circ$ apresentaram sobrevida significativamente menor do que aqueles com $AF > 3,8^\circ$. Além disso, foram observadas correlações negativas e significativas entre o AF e as seguintes variáveis: tempo de internação na enfermaria, tempo de internação na UTI, tempo total de internação, tempo de ventilação mecânica e pontuação na Avaliação de Fisiologia Aguda e Crônica II (APACHE II, do termo em inglês *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)¹⁵.

A predição significativa do AF para mortalidade também foi verificada em uma pesquisa com 241 pacientes cirúrgicos criticamente enfermos (OR 0,53, $p < 0,001$), sendo a amostra predominantemente masculina (66,8%) e com idade média de 62,9 anos¹¹. Cabe destacar ainda que o AF revelou maior poder preditivo de mortalidade do que os sistemas de pontuação de gravidade comumente usados em UTI.

Outro estudo, realizado com 61 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço em momento pré-cirúrgico¹⁷, encontrou que 67% da amostra estava com AF inferior aos valores de referência. Valores mais baixos do AF foram associados a uma maior permanência hospitalar ($p = 0,002$) em toda a coorte. Diante dos achados, os autores destacaram que a mensuração deste parâmetro pode ter valor clínico na avaliação de risco pré-operatório.

A confirmação da avaliação do AF como marcador útil na identificação de pacientes de maior risco foi observada também no estudo observacional retrospectivo de 168 pacientes admitidos no serviço de medicina interna¹². Durante um período de acompanhamento de nove meses, o AF emergiu como preditor de tempo de internação, readmissão hospitalar, quedas e mortalidade. Os resultados continuaram a ser significativos após ajustes para vários fatores de confusão.

Em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada, acompanhados por 24 meses após a alta, a média do AF foi de $5,6 \pm 2^\circ$ na admissão hospitalar. A mortalidade média da amostra foi de 49%, com maior frequência naqueles com menores valores de AF. Na análise multivariada ajustada, o $AF < 4,8^\circ$ foi independentemente associado ao aumento da mortalidade (HR 2,67, $p = 0,015$)⁴⁵.

O AF também foi constatado como marcador para aumento da mortalidade em um estudo longitudinal com 760 indivíduos em diálise peritoneal ambulatorial contínua⁴⁷. Os pacientes tinham um valor mediano de AF de $4,59^\circ$ ($2,30^\circ - 7,22^\circ$). Um total de 125 (16,4%)

pacientes morreram durante um seguimento médio de 42 meses. No modelo de Cox com ajuste para fatores de confusão, o AF foi significativamente associado à mortalidade por todas as causas (HR 0,584, IC 95%, 0,403-0,844, $p=0,004$).

Osuna-Padilla et al ⁴⁴, ao avaliarem a capacidade discriminativa do AF para detecção de desnutrição em 427 pessoas com HIV, obtiveram um ponto de corte de AF de 5,45° em homens e 4,95° em mulheres para predição de desnutrição, com sensibilidade e especificidade >70%. Já em outra pesquisa com 890 participantes com HIV, o declínio do AF foi associado à mortalidade em participantes com baixo peso e peso normal, mas não em participantes com excesso de peso ⁴⁹

Assim, o AF parece ser um preditor útil de risco em pacientes graves e críticos, embora necessite de estudos mais abrangentes para consolidar as evidências de seu valor preditivo. Além disso, estudos de correlação entre AF e morbimortalidade em pacientes hospitalizados com Covid-19 ainda são escassos na literatura. Deste modo, esta revisão sistemática buscou avaliar se o AF teria a mesma efetividade como preditor de desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com Covid-19.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a associação entre ângulo de fase e desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com Covid-19, por meio de uma revisão sistemática.

3.2 Específicos

Analisar a correlação entre ângulo de fase e tempo de internação;

Investigar a associação entre ângulo de fase e ventilação mecânica;

Identificar o valor preditivo do ângulo de fase para risco de mortalidade.

.

4 MÉTODOS

4.1 Registro de protocolo

O protocolo desta revisão sistemática, intitulado: "*Association of phase angle to adverse clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review*", seguiu as recomendações do checklist PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁵¹ e foi registrado no *International prospective register of systematic reviews-PROSPERO*, sob o número CRD42022306177, em 27 janeiro de 2022.

4.2 Estratégia de busca

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed*, *Embase* e *Web of Science*, em 22 de janeiro de 2022 e atualizada em 20 de fevereiro de 2022. De modo complementar, foi realizada a pesquisa na literatura cinzenta, que incluiu o acesso no repositório de preprint BioRxiv (www.biorxiv.org) e na base de dados *Open Grey* (www.opengrey.eu).

A estratégia PECO (paciente, exposição, comparação e desfecho ou *outcomes*) foi usada para definir a pergunta norteadora do estudo e as palavras-chave, no qual P referiu-se aos indivíduos, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, hospitalizados por Covid-19; E, baixo ângulo de fase; C, ângulo de fase dentro da normalidade; O, desfechos clínicos adversos da Covid-19.

Foram utilizados termos de busca controlados e seus sinônimos, relacionados ao AF e à Covid-19, com a seguinte combinação: (*COVID-19 OR COVID 19 OR SARS-CoV-2 Infection OR 2019 Novel Coronavirus Infection*) AND (*Electric Impedance OR Impedance, Electric OR Electrical Impedance OR Impedance, Electrical OR Impedance OR Bioelectrical Impedance OR Impedance, Bioelectrical*). Não houve restrições de idioma e ano de publicação.

4.3 Critérios de elegibilidade

Os artigos elegíveis atenderam aos seguintes critérios de inclusão: 1) estudos em indivíduos com idade igual ou acima de 18 anos, de ambos os sexos, hospitalizados com Covid-19; 2) estudos observacionais que avaliaram a associação entre AF e desfechos clínicos adversos da Covid-19; 3) estudos publicados em revistas revisadas por pares. Os critérios de exclusão foram: 1) estudos que não atenderam aos critérios de inclusão; 2) publicações como revisões, metanálise, protocolo, relato de caso, série de casos, editoriais e carta ao editor; 3) estudo animal; 4) estudos com intervenções nutricionais ou medicamentosas ou com novas

terapias; 5) estudos com gestantes ou lactantes.

4.4 Seleção de estudos

Os arquivos resultantes da busca foram carregados na plataforma *online* de gerenciamento de dados de revisão sistemática *Rayyan*®⁵², para exclusão de artigos duplicados e realização de triagem. Assim, duas revisoras (EA e TS), de modo independente, realizaram a exclusão de artigos em duas etapas: 1) após leitura de título e resumo de cada artigo; 2) após leitura na íntegra dos artigos selecionados na etapa anterior, para avaliar se atendiam às definições dos critérios de elegibilidade. No caso de discrepância na seleção dos artigos, as revisoras decidiram por consenso. Para os artigos excluídos na segunda etapa, foi registrado o motivo de exclusão.

4.5 Extração de dados

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos manualmente para uma planilha *Microsoft Excel*®, elaborada pelos autores, com as seguintes informações: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, periódico, país, desenho do estudo, objetivo, caracterização da amostra (número de participantes, idade, sexo), modelo e marca da bioimpedância elétrica e protocolo de utilização, valores de referência do AF e média obtida em cada estudo, grupo comparativo, tempo de seguimento, resultados pré-especificados, conclusões e limitações do estudo.

4.6 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por meio da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)⁵³, para estudos de coorte. Nesta escala de oito itens, a mensuração foi calculada em três componentes: seleção dos grupos (variação de zero a quatro pontos); comparabilidade (zero a dois pontos) e exposição/resultados (zero a três pontos), totalizando nove pontos como valor máximo. A pontuação igual ou superior a sete foi usada como indicativa de baixo risco de viés.

4.7 Síntese de dados

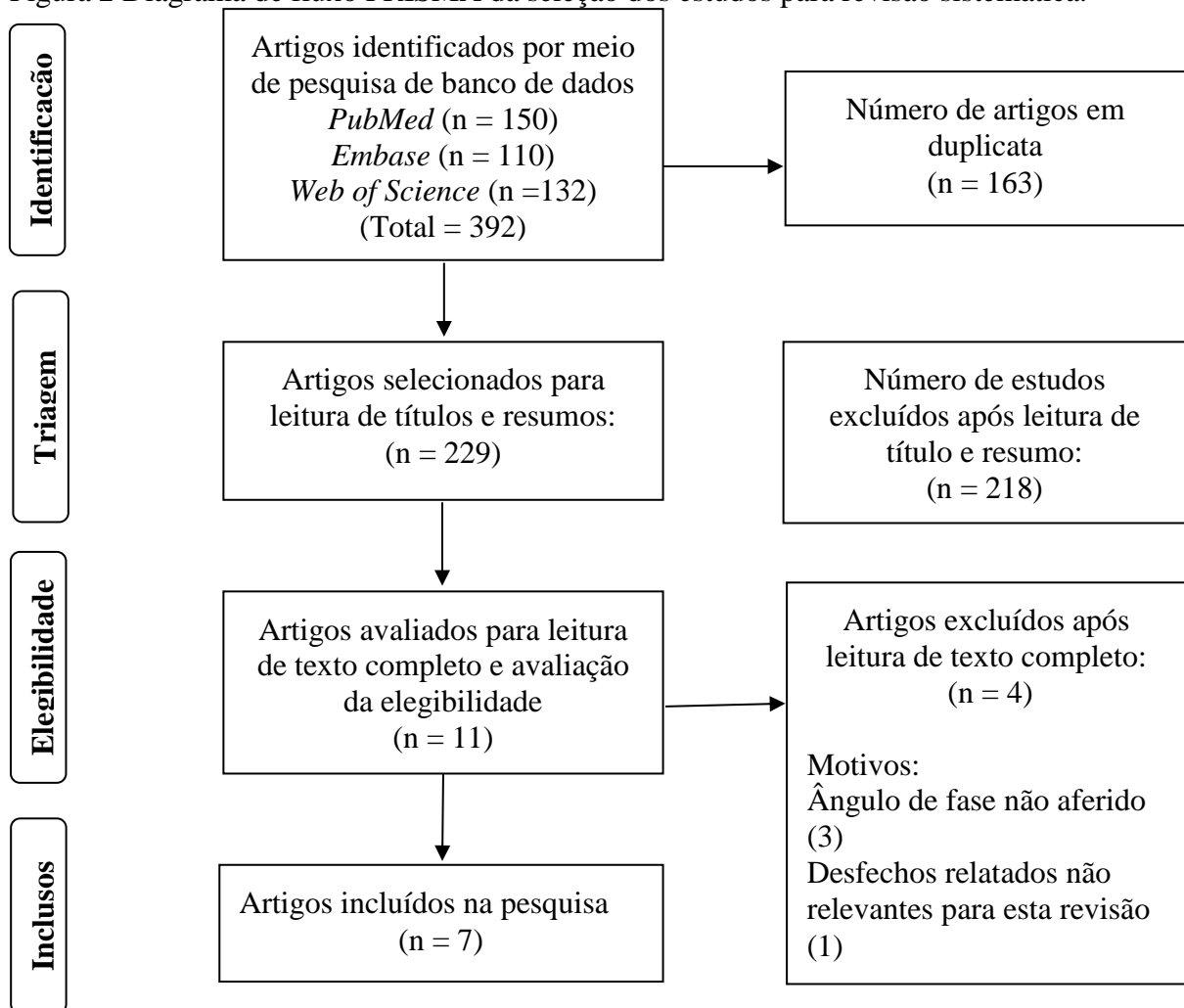
A síntese qualitativa foi utilizada para a apresentação dos resultados dos estudos. Os dados foram resumidos em tabelas estruturadas, com agrupamento de informações semelhantes que permitiam a comparabilidade, como desenho do estudo, caracterização da amostra, detalhamento da bioimpedância elétrica, principais resultados e conclusões.

5 RESULTADOS

5.1 Estudos selecionados

Foram identificados 392 artigos a partir da busca nas bases de dados (Figura 2). Deste total, 163 foram removidos por motivo de duplicata. Após a leitura de títulos e resumos, 218 artigos foram excluídos. Isto resultou em 11 artigos para leitura na íntegra e, destes, somente 7 preencheram os critérios de elegibilidade ^{54; 55; 56; 57; 58; 59; 60}.

Figura 2 Diagrama de fluxo PRISMA da seleção dos estudos para revisão sistemática.



Fonte:Elaborada pela autora.

5.2 Qualidade dos estudos

A Tabela 1 apresenta o resultado da avaliação da qualidade metodológica, de acordo com a escala *NewCastle-Ottawa* para estudos de coorte, na qual seis artigos obtiveram pontuação igual ou superior a 7, o que indica baixo risco de viés ^{54; 55; 56; 58; 59; 60}.

5.3 Características dos estudos

Dos sete estudos observacionais incluídos, seis eram coortes prospectivas^{54; 55; 56; 58; 59; 60} e um era coorte retrospectiva⁵⁷, com a predominância de tempo de seguimento de 60^{56; 60} e de 90 dias^{55; 59}, desde a admissão hospitalar. O período de publicação dos estudos foi concentrado no ano de 2021, com exceção do estudo suíço, publicado em 2020⁵⁷, com participação de 90 pacientes (Tabela 2).

Tabela 1 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo a escala *NewCastle-Ottawa*.

Autor, ano	Critérios			Pontuação final
	Seleção	Comparabilidade	Desfechos	
Moonen et al, 2021 ⁵⁴	3	1	3	7
Moonen et al, 2021 ⁵⁵	3	2	3	8
Osuna-Padilla et al, 2021 ⁵⁶	3	2	2	7
Del Giorno et al, 2020 ⁵⁷	3	2	1	6
Reyes-Torres et al, 2021 ⁵⁸	4	2	2	8
Cornejo-Pareja et al, 2021 ⁵⁹	3	2	3	8
Da Porto et al, 2021 ⁶⁰	3	2	2	7

Fonte:Elaborada pela autora.

Um total de 750 indivíduos compôs as amostras dos estudos selecionados. Os países de origem eram majoritariamente europeus: dois holandeses^{54; 55}, um suíço⁵⁷, um italiano⁶⁰ e um espanhol⁵⁹. Outros dois estudos eram provenientes do México^{56; 58} (Tabela 2). Apenas um apresentou a amostra da população proveniente de mais de um centro de referência⁵⁸ e somente dois artigos mencionaram a utilização do cálculo para o tamanho amostral^{56; 59}.

Quanto à idade dos participantes dos estudos, prevaleceram média e mediana superior a 60 anos. A menor média de idade observada foi 54 anos (± 12), pertencente ao estudo mexicano, que visou avaliar presença de disfagia pós-extubação e composição corporal⁵⁸. Já a maior mediana de idade registrada foi de 69 anos (59-80), do estudo espanhol, cujo objetivo foi determinar o valor preditivo do AF na sobrevida de 90 dias⁵⁹. Com relação ao sexo dos participantes, predominou o masculino em todos os estudos selecionados, com uma média de 69,1%, conforme pode ser visualizado na Tabela 2.

5.4 Medição do ângulo de fase

No que se refere ao equipamento de bioimpedância elétrica, a maioria dos estudos^{54; 55; 56; 58} utilizou a InBody S10® (InBody Co., Ltd., Seul, Coreia), modelo que usa impedância segmentar, reatância em múltiplas frequências e determina um AF de corpo inteiro de 50 kHz (Tabela 3).

Tabela 2 Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	País	Desenho do estudo	Participantes	Idade (anos)	Sexo	Tempo de seguimento
Moonen et al, 2021 ⁵⁴	Holanda	Coorte prospectiva	54 pacientes de enfermaria e de UTI	Média: 67 (IC 95% 64-71)	63% masculino	28 dias
Moonen et al, 2021 ⁵⁵	Holanda	Coorte prospectiva	150 pacientes de enfermaria e de UTI	Média: 68 (IC 95% 66-70)	67% masculino	90 dias
Osuna-Padilla et al, 2021 ⁵⁶	México	Coorte prospectiva	67 pacientes críticos	Média: 55,3 (DP ±13,6)	76% masculino	60 dias
Del Giorno et al, 2020 ⁵⁷	Suíça	Coorte retrospectiva	90 pacientes de enfermaria para Covid-19	Média: 64,5 (DP ±13,7)	67,8% masculino	Não relatado
Reyes-Torres et al, 2021 ⁵⁸	México	Coorte prospectiva	112 pacientes de alta da UTI	Média: 54 (DP ±12)	82% masculino	Da extubação até alta da UTI
Cornejo-Pareja et al, 2021 ⁵⁹	Espanha	Coorte prospectiva	127 pacientes de enfermaria e de UTI	Mediana: 69 (IIQ 59 -80)	59,1% masculino	90 dias
Da Porto et al, 2021 ⁶⁰	Itália	Coorte prospectiva	150 pacientes de enfermaria	Média: 69 (IIQ 58-78)	68,7% masculino	60 dias

Fonte:Elaborada pela autora.

Legenda:

DP, Desvio Padrão; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; IIQ, Intervalo Interquartil; n, tamanho da amostra; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

É importante destacar que não houve uniformidade no período de realização da BIA, com variação das primeiras 24 até 72 horas pós-admissão hospitalar na maioria dos estudos ^{55; 57; 59; 60}. Ressalta-se que o estudo holandês com 54 pacientes não apresentou critério pré-definido para o período de medição ⁵⁴ (Tabela 3).

Tabela 3 Modelo da bioimpedância elétrica, período de medição, média e valor de referência do ângulo de fase informados nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Modelo/marca	Período de medição	Média do AF	Valor de referência do AF
Moonen et al, 2021 ⁵⁴	InBody S10® (InBody Co., Ltd., Seul, Coreia)	Sem critério pré-definido	4,5° (4,2 a 4,8)	Normal se = 5,6 a 6,5°
Moonen et al, 2021 ⁵⁵	InBody S10® (InBody Co., Ltd., Seul, Coreia)	24 horas após admissão hospitalar	5,4° (5,2-5,6)	Normal se = 5,6 a 6,5°
Osuna-Padilla et al, 2021 ⁵⁶	InBody S10® (InBody Co., Ltd., Seul, Coreia)	48 horas após início de ventilação mecânica	-2.5° (-3.8 a -0.83)*	AF padronizado ¹ reduzido se < -1,65
Del Giorno et al, 2020 ⁵⁷	BIA 101 (Akern Bioresearch®, Florença, Itália)	Até 24 horas após admissão hospitalar	5,6° (± 1,14)	Má nutrição se <4,3°
Reyes-Torres et al, 2021 ⁵⁸	InBody S10® (InBody Co., Ltd., Seul, Coreia)	Na alta da UTI	4,8° (± 1,1)	Baixo AF se <4,8°
Cornejo-Pareja et al, 2021 ⁵⁹	BIA 101 (Akern Bioresearch®, Florença, Itália)	Até 72 horas após admissão hospitalar	4,4° (3,2 - 5,4)	Não mencionado
Da Porto et al, 2021 ⁶⁰	SECA®-modelo mBCA 525 (Seca gmbh & Co, Hamburgo, Alemanha)	Até 36 horas após admissão hospitalar	5,5° (± 1,5)	Não mencionado

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda:

AF, ângulo de fase; BIA, *Bioelectrical Impedance Analysis* (termo em inglês) ou análise de bioimpedância elétrica; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

*Mediana do AF padronizado

¹ Equação do AF padronizado: [(AF aferido - média do AF de referência da população)/desvio padrão da população de referência].

Quanto aos valores do AF, foi observada menor mediana no estudo espanhol ⁵⁹, 4,4° (3,2-5,4) , cuja mediana de idade foi a maior dentre os estudos. Por outro lado, as maiores médias de AF foram observadas nos estudos com pacientes internados exclusivamente em enfermarias, com os respectivos valores, 5,6° (±1,14) ⁵⁷ e 5,5° (± 1,5) ⁶⁰. Importante enfatizar que houve variações nos valores de referência do ângulo de fase adotados pelos estudos, sendo

que três estudos apresentaram AF médio abaixo dos valores de referência ^{54; 55; 56} (Tabela 3).

5.5 Desfechos clínicos adversos

Os desfechos clínicos mais avaliados foram tempo de internação, ventilação mecânica e mortalidade. Os pacientes avaliados nos estudos foram alocados em grupos comparativos para realização das medições de efeito: enfermaria e UTI ^{54; 55}; sobreviventes e não sobreviventes ^{56; 59}; normais e em risco nutricional ⁵⁷; disfágicos e não-difágicos ⁵⁸; sem má-nutrição e com má-nutrição ⁶⁰ (Tabela 4).

Cinco estudos (71,4% dos artigos selecionados) verificaram associação independente entre ângulo de fase e presença de um ou mais desfecho clínico adverso durante hospitalização por Covid-19 ^{54; 55; 56; 58; 59}. As medidas de associação mais usadas para avaliar a correlação entre AF e desfechos clínicos adversos foram razão de chances (em inglês: *Odds Ratio* ou OR) e razão de risco (em inglês: *Hazard Ratio* ou HR).

A maior OR obtida foi de 12,2 (IC 95% 4,3-34,1, $p < 0,05$) para análise da associação do AF <4,8° e a disfagia pós-extubação, após ajuste para sexo e idade, no estudo mexicano ⁵⁸ conduzido com 112 pacientes. Quanto à HR, o maior valor apresentado foi de 3,912 (IC 95% 1,322-34,1, $p < 0,05$), no estudo prospectivo com 127 pacientes ⁵⁹, que avaliou a associação do AF e risco de mortalidade durante 90 dias, em modelo ajustado para sexo, idade, IMC, comorbidades e estado de hidratação. Isto significa que para diminuição de 1° no valor do AF, há uma razão de risco de mortalidade 3,9 vezes maior (Tabela 4).

Ainda sobre a correlação entre AF e mortalidade, o estudo holandês com 54 pacientes encontrou que o maior valor de AF estava associado ao menor risco de mortalidade (OR 0,208, $p=0,025$) ⁵⁴. Em convergência, o estudo com 67 pacientes críticos ⁵⁶ verificou associação entre baixo AF e risco significativamente aumentado de morte (HR 3,08; IC 95%, 1,12-8,41; $p=0,02$), em modelo ajustado para idade e escore NUTRIC (Risco Nutricional em Pacientes Críticos, do inglês, *Nutrition Risk in the Critically Ill*). De modo dissonante, o estudo italiano prospectivo com 150 pacientes ⁶⁰ não encontrou associação entre AF e risco de morte em 60 dias (HR 1,084, $p=0,081$), após ajuste para idade, sexo e IMC (Tabela 4).

Conforme pode ser visualizado na Tabela 4, dois estudos utilizaram a curva ROC (Característica de Operação do Receptor, do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) para avaliar o desempenho do AF na predição de mortalidade. Assim, foi obtido o ponto de corte do AF <3,95° para predizer risco de morte em 90 dias no estudo espanhol ⁵⁹ com 127 pacientes (AUC 0,839, $p=0,001$), com sensibilidade de 93,8% e especificidade de 66,7%. Já na pesquisa realizada com 67 pacientes críticos ⁵⁶, o valor preditivo do AF para mortalidade foi <5,25° em homens (AUC 0,74, IC 95% 0,6-0,88) e <3,85° em mulheres (AUC 0,83, IC 95% 0,6-0,99).

Tabela 4 Principais achados dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Grupos comparativos	Resultados	Conclusão
Moonen et al, 2021 ⁵⁴	Pacientes de enfermaria e UTI	AF e escore de desfecho composto ¹ (OR 0,299, p=0,046); AF e mortalidade (OR ajustado 0,208, p=0,025).	AF mais baixo aumentou as chances de Covid-19 grave.
Moonen et al, 2021 ⁵⁵	Pacientes de enfermaria e UTI	AF e risco de internação na UTI (OR 0,531, p=0,021), complicações (OR 0,579, p=0,031), tempo de internação (OR 0,875, p=0,037) e desfecho composto ² (OR 0,502, p=0,012), em modelo ajustado.	AF independentemente correlacionado com resultado adverso da Covid-19.
Osuna-Padilla et al, 2021 ⁵⁶	Sobreviventes e não-sobreviventes	AF <3,85° em mulheres e <5,25° em homens na predição de mortalidade (AUC 0,83, IC 95% 0,6-0,99; AUC 0,74, IC 95% 0,6-0,88, respectivamente). AF e mortalidade em 60 dias (HR 3,08, IC 95%, 1,12-8,41, p = 0,02), em modelo ajustado. AF e tempo de internação (r = -0,33, p=0,03); AF e duração de ventilação mecânica (r=-0,42, p=0,05).	Valores baixos de AF como preditor de mortalidade em pacientes com Covid-19. AF correlacionado negativamente com tempo de internação e ventilação mecânica.
Del Giorno et al, 2020 ⁵⁷	Normais e em risco nutricional	AF e hospitalização prolongada (OR ajustado 1,04, IC 95% 0,12-8,63, p=0,974). AF e tempo de internação (β 4,77; p=0,335) em modelo ajustado.	AF não parece agregar valor preditivo para desfechos clínicos da Covid-19.
Reyes-Torres et al, 2021 ⁵⁸	Disfágicos e não-disfágicos	AF<4,8° e disfagia pós-extubação (OR ajustado 12,2, IC 95% 4,3-34,1, p < 0,05).	AF mais baixo foi um fator independente para disfagia pós-extubação.
Cornejo-Pareja et al, 2021 ⁵⁹	Sobreviventes e não-sobreviventes	AF <3,95° como preditor de mortalidade, (AUC=0,839; sensibilidade: 93,8% e especificidade: 66,7%). AF e risco de mortalidade (HR ajustado 3,912, IC 95% 1,322-11,572, p=0,014).	Baixo AF (<3,95°) é um preditor independente significativo de risco de mortalidade na Covid-19.
Da Porto et al, 2021 ⁶⁰	Sem má-nutrição e com má-nutrição	AF e risco de morte em 60 dias (HR 1,084, p=0,081); AF e necessidade de ventilação mecânica invasiva (HR 1,007, p=0,007), em modelo ajustado.	AF não foi significativamente associado ao aumento do risco de morte em 60 dias.

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda:

AF, ângulo de fase; AUC, *Area Under the Curve*; Covid-19, *Coronavirus Disease-19*; HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; IMC, Índice de Massa Corporal; NUTRIC, *Nutrition Risk in the Critically Ill*; OR, *Odds Ratio*; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

¹ Morbidade, internação na UTI e mortalidade.

² Admissão na UTI, complicações, mortalidade em 90 dias.

Nota: significância estatística se valor de $p < 0,05$.

Com relação ao tempo de internação, o estudo com 150 pacientes de enfermaria e UTI encontrou que um maior AF reduziu a permanência hospitalar (OR 0,875, $p=0,037$), após ajuste para idade, sexo e frequência respiratória⁵⁵. Em concordância, o estudo com 67 pacientes críticos apresentou correlação negativa significativa entre AF e tempo de internação ($r= -0,33$, $p=0,03$)⁵⁶. Por outro lado, o estudo suíço não observou associação significativa (β 4,77, $p=0,335$), após ajuste por idade, sexo, IMC, comorbidades, glicose sérica e escore de alerta precoce⁵⁷ (Tabela 4).

Dois estudos avaliaram o desempenho do AF na correlação com ventilação mecânica (Tabela 4). No estudo prospectivo com 67 pacientes críticos acompanhados por 60 dias⁵⁶, os autores verificaram que um menor AF estava relacionado à maior duração de ventilação mecânica, por meio do teste de correlação de Spearman ($r = -0,42$, $p=0,005$). Por outro lado, o estudo italiano com 150 pacientes de enfermaria geral⁶⁰ não mostrou associação do AF com necessidade de ventilação mecânica invasiva, após ajuste para idade, sexo e IMC (HR 1,007, $p=0,007$).

5.6 Limitações dos estudos

As limitações reportadas nos estudos foram: a) pequeno tamanho amostral^{54; 56; 57; 59}; b) dados obtidos de único centro hospitalar, que pode comprometer a generalização das conclusões^{57; 59}; c) natureza transversal das medições de BIA, o que complica a comparabilidade interindividual⁵⁴; d) diferentes estágios da doença no período da medição⁵⁹; e) inclusão de apenas pacientes de enfermaria, o que inviabiliza extrapolar achados para outras modalidades de cuidados⁶⁰; f) inviabilidade da avaliação corporal no momento da admissão do paciente⁵⁸; g) limitações intrínsecas do desenho retrospectivo⁵⁷.

6 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, foram avaliados sete estudos que investigaram a associação entre AF e desfechos clínicos adversos da Covid-19. Os resultados de cinco estudos ^{54; 55; 56; 58; 59} demonstraram que menores valores do AF foram associados ao agravamento do quadro clínico desses pacientes, evidenciando seu potencial como preditor de desfechos clínicos adversos. De forma semelhante, a literatura tem mostrado que o AF pode ser utilizado como parâmetro de prognóstico em diversas situações clínicas como câncer ^{15; 17; 41}, insuficiência cardíaca ^{45; 46}, doença renal ^{47; 48} e infecção por HIV ^{44; 49}.

Os pacientes hospitalizados com Covid-19 dos estudos incluídos eram majoritariamente do sexo masculino e tinham idade superior a 60 anos, em concordância com estudos anteriores de caracterização clínica de pacientes críticos com Covid-19, uma vez que apontaram idade avançada e/ou sexo masculino como preditores de complicações da doença ^{61; 62; 63; 64}.

Os valores médios do AF dos estudos selecionados estão em consonância com resultados de outras pesquisas ^{17; 41; 43; 65}. As maiores médias de AF foram observadas nos estudos com pacientes internados exclusivamente em enfermarias ^{57; 60}. Cabe ressaltar que os estudos apresentaram diferentes valores de referência para análise do AF, no entanto, até o momento, não há um valor preciso capaz de identificar o desempenho prognóstico em hospitalizados com Covid-19. Sabe-se que inflamação, desnutrição e deficiências funcionais podem resultar em perturbações das propriedades elétricas do tecido, conseqüentemente, afetando o AF ⁵⁰.

Importante destacar que a heterogeneidade no período de medição do AF pode interferir na comparabilidade entre os estudos. Isso porque, durante a doença crítica, os marcadores de hidratação podem aumentar nos três primeiros dias de internação na UTI, o que ocasiona redução no AF, devido a mudanças na reatância (marcador de massa e integridade celular), conforme demonstrou o estudo prospectivo com 156 pacientes conduzido por Denneman, et al ⁶⁶.

Em concordância, Stapel et al ¹⁴ afirmam que essas grandes mudanças no estado de hidratação, durante admissão na UTI, refletem alterações induzidas pela inflamação na integridade da membrana, com conseqüente redistribuição de fluido para o espaço extracelular e redução do AF. Deste modo, aferir o AF logo após a admissão provavelmente reduzirá a confusão de hidratação alterada.

Além disso, diferentes fatores de confusão foram considerados para os ajustes nas

análises estatísticas de associação entre AF e desfechos clínicos durante o período de hospitalização. Pereira et al ³⁶ destacam que esses aspectos devem ser considerados no desenho do estudo quando envolvem medidas de AF, pois esses fatores de confusão podem levar a um prejuízo nas associações entre AF e outras variáveis.

Os achados desta revisão confirmam que o AF diminui com avanço da idade, em consonância com resultados de outros estudos ^{17; 41; 46; 47}. Isto ocorre devido à perda de massa muscular e ao ganho de tecido gorduroso, que pode ser atribuído ao processo natural do envelhecimento ³⁹, já que os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica, pois possuem grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem de corrente elétrica. De modo oposto, a gordura apresenta elevada resistência, pois são meio de baixa condutividade ³⁷, o que ocasiona redução do AF.

Ao avaliar o impacto do AF no risco de mortalidade, três estudos desta revisão ^{54; 56; 59} apresentaram associação significativa e independente. Tal resultado também foi constatado em um estudo prospectivo realizado com 134 pacientes cirróticos ⁴², com média de idade de 54,3 anos ($\pm 10,1$), no qual valores de AF $< 4,9^\circ$ aumentaram significativamente a mortalidade (HR 2,05, IC 95% 1,1-3,77, $p=0,021$).

Corroborando com tal achado, um estudo com 196 pacientes admitidos na UTI ¹⁴, no qual indivíduos com AF $< 4,8^\circ$ tiveram risco ajustado 3,7 vezes maior de morrer (OR 3,65, IC-95% 1,34–9,93, $p = 0,011$). Em outro estudo, com 241 pacientes críticos ¹¹, os valores de AF também foram fortemente associados a desfechos de mortalidade (OR 0,49, IC-95% 0,35–0,66, $p=0,0001$). O AF pode, portanto, refletir uma reserva fisiológica limitada, o que explica sua associação com mortalidade, influenciado tanto pela doença aguda, quanto pela condição geral subjacente ¹⁴.

De modo divergente, um estudo brasileiro com 89 pacientes críticos não verificou diferenças estatisticamente significativas nos valores de AF entre sobreviventes e não sobreviventes ($5,6^\circ \pm 1,1$ vs $5,2^\circ \pm 2,2$, $p=0,310$). Na análise multivariada, não houve associação do AF $< 5,5^\circ$ e mortalidade (HR 1,806, IC-95% 0,888-3,676, $p= 0,103$; HR 1,655, IC-95% 0,772-3,544; $p=0,195$, em modelos bruto e ajustado, respectivamente) ⁴³. No entanto, cabe destacar que o valor de referência do AF adotado para avaliar a associação com mortalidade foi superior àqueles usados em outros estudos ^{14; 18; 45}.

O estudo espanhol com 127 pacientes obteve o ponto de corte do AF $< 3,95^\circ$ para prever a mortalidade em 90 dias em pacientes com Covid-19 ⁵⁹. Este valor foi menor do que aquele encontrado por Alves et al ⁴⁵, em estudo com 71 pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada, cujo valor de AF $< 4,8^\circ$ (AUC 0,726) foi fator independente para

mortalidade (HR 2,67, $p = 0,015$).

A associação entre AF e tempo de internação, obtida em dois estudos desta revisão^{55; 56}, também foi relatada em estudos anteriores^{12; 15; 17}. Essa a associação entre o AF mais baixo e o agravamento do quadro clínico dos pacientes hospitalizados pode estar relacionada à deterioração da membrana e morte celular^{36; 34}. Em pacientes críticos, essa redução do AF é ocasionada pelo desarranjo metabólico, como desnutrição e caquexia, em que o estado nutricional prejudicado pode resultar em desequilíbrio de fluidos corporais e alterações na membrana celular³⁶.

Quanto à ventilação mecânica, os achados do estudo com 67 pacientes críticos⁵⁶ estão em convergência com um estudo prospectivo realizado com pacientes oncológicos críticos¹⁵, no qual foi observado que o AF mais baixo aumentou a duração de ventilação mecânica ($r = -0,428$, $p=0,016$). Em outro estudo com 50 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca¹⁶, o AF também apresentou correlação significativa com esta variável ($p<0,001$).

Essa correlação entre menor AF e maior duração de ventilação mecânica pode estar relacionada à sarcopenia, frequentemente encontrada em pacientes críticos, em que ocorre redução da espessura do músculo diafragmático. Declínios agudos na espessura do músculo diafragmático podem provocar insuficiência respiratória e necessitar de ventilação mecânica prolongada durante hospitalização⁶⁷. Assim, considerando que a sarcopenia é caracterizada pela perda de massa muscular esquelética e de função muscular⁶⁸, haverá menor condução de corrente elétrica, o que implica em maior resistência, portanto, menor valor de AF.

Em decorrência do número limitado de artigos que avaliaram o desempenho do AF na predição de desfechos clínicos adversos em pacientes hospitalizados com Covid-19, não foi viável a realização de metanálise. Por essa razão, propõe-se a realização de mais estudos primários sobre o tema, com as seguintes especificações: prospectivos, multicêntricos, com amostra representativa e utilização de protocolo padronizado para medição do AF, obtido pela BIA.

Destaca-se a importância do período de medição do AF, preferencialmente, nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar, para evitar confusão do estado de hidratação (comumente alterado em pacientes críticos) ou a inclusão desta variável de confusão no modelo ajustado da análise estatística. Além disso, a condução de ensaios clínicos randomizados também pode ser útil para investigar a efetividade das intervenções clínicas e/ou nutricionais em pacientes com AF inicialmente reduzido.

Diante dos resultados dos primeiros estudos que sinalizaram o AF como

parâmetro atrativo para avaliar a progressão clínica dos pacientes hospitalizados com Covid-19 ^{54; 55; 56; 58; 59}, sugere-se o uso deste marcador de modo complementar às ferramentas de triagem de risco nutricional, após consolidação de evidências em pesquisas de maior abrangência.

7 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão mostraram a associação independente entre AF e presença de um ou mais desfecho clínico adverso durante a hospitalização por Covid-19, com destaque para tempo de internação e duração de ventilação mecânica prolongadas, bem como maior risco de mortalidade em pacientes com menores valores de AF. O AF $<3,95^\circ$ foi o ponto de corte para prever a mortalidade em 90 dias em pacientes com Covid-19.

Destaca-se que a heterogeneidade nos valores de referências do AF adotados e no período de medição da BIA pode ter contribuído para variação dos resultados analisados. Além disso, os estudos realizaram ajustes na mensuração do efeito através de diferentes variáveis de confusão.

É necessário, ainda, ampliar estudos primários sobre o tema, com desenvolvimento de delineamento prospectivos e/ou ensaios clínicos, com abrangência multicêntrica, em amostra representativa e com utilização de protocolo padronizado para medição do AF.

De modo geral, os achados desta revisão sistemática sugerem que este marcador pode ser útil na identificação de risco e no monitoramento durante a internação, para fins de adequação de condutas clínicas.

REFERÊNCIAS

- 1 GAO, Y. D., et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, v. 76, n. 2, p. 428-455, 2021.
- 2 SERAFIM, R. B., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*, v. 27, n. 1, p. 47-54, 2021.
- 3 OMS. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 February 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-february-2022>. Acesso em: 08 de fev. de 2022. Acesso em: 08 de fev. de 2022.
- 4 BELLOU V., et al. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, v. 59, n. 2, 2022.
- 5 IZCOVICH, A., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, v. 15, n. 11, 2020.
- 6 PAROHAN, M., et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*, v. 23, n. 5, p. 1416-1424, 2020.
- 7 OMS. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>. Acesso em: 08 de fev. de 2022. Acesso em: 08 de fev. de 2022.
- 8 QIAN, Z., et al. Mortality and Clinical Interventions in Critically ill Patient With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*, v. 8, 2021.
- 9 ZHAO, X., et al. Evaluation of Nutrition Risk and Its Association With Mortality Risk in Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, v. 45, n. 1, p. 32-42, 2021.
- 10 MENDES, A., et al. Nutritional risk at hospital admission is associated with prolonged length of hospital stay in old patients with COVID-19. *Clin Nutr*, 2021.
- 11 LEE, Y.H., et al. Bioelectrical impedance analysis values as markers to predict severity in critically ill patients. *J Crit Care*, v. 40, p. 103-107, 2017.
- 12 DEL GIORNO, R., et al. Phase angle is associated with length of hospital stay, readmissions, mortality, and falls in patients hospitalized in internal-medicine wards: A retrospective cohort study. *Nutrition*, v.85, 2021.
- 13 BARREA, L., et al. Phase angle as an easy diagnostic tool of meta-inflammation for the nutritionist. *Nutrients*, v. 13, n. 5, 2021.
- 14 STAPEL, S. N., et al. Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle at

- admission as a predictor of 90-day mortality in intensive care patients. *Eur J Clin Nutr*, v. 72, n. 7, p. 1019-1025, 2018.
- ¹⁵ do AMARAL PAES, T.C., et al. Phase angle assessment in critically ill cancer patients: Relationship with the nutritional status, prognostic factors and death. *J Crit Care*, v. 44, p. 430-435, 2018.
- ¹⁶ da SILVA, T. K., et al. Performance evaluation of phase angle and handgrip strength in patients undergoing cardiac surgery: Prospective cohort study. *Aust Crit Care*, v. 31, n. 5, p. 284-290, 2018.
- ¹⁷ LUNDBERG, M., et al. Low-phase angle in body composition measurements correlates with prolonged hospital stay in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol*, v.139, n. 4, p. 383-387, 2019.
- ¹⁸ KO, S. J., et al. Phase angle and frailty are important prognostic factors in critically ill medical patients: a prospective cohort study. *J Nutr Health Aging*, v. 25, n. 2, p. 218-223, 2021.
- ¹⁹ LAMBERT, P.H., et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine*, v. 38, n. 31, p. 4783-4791, 2020.
- ²⁰ ALIZADEHSANI, R., et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol*, v. 93, n. 4, p. 2307-2320, 2021.
- ²¹ GOLD, M.S., et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*, v. 132, n. 8, p. 749-755, 2020.
- ²² FORCHETTE, L.; SEBASTIAN, W.; LIU, T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci*, v.41, n.6, p.1037-1051, 2021.
- ²³ LI, J., et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*, v. 93, n. 3, p. 1449-1458, 2021.
- ²⁴ LI, X., et al. Clinical determinants of the severity of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 16, n. 5, 2021.
- ²⁵ SILVA, S. J. R.; PENA, L. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil. *One Health*, v. 13, 2021.
- ²⁶ HUSSAIN, R.; ARIF, S. Universal health coverage and COVID-19: recent developments and implications. *J Pharm Policy Pract*, v. 14, n. 1, 2021.
- ²⁷ DESCHEPPER, M., et al. Prediction of hospital bed capacity during the COVID-19 pandemic. *BMC Health Serv Res*, v. 21, n. 1, 2021.

- 28 SILVERIO, R., et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status: The Missing Link? *Adv Nutr*, v.12, n. 3, p. 682-692, 2021.
- 29 FEDELE, D., et al. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition*, v.81, 2021.
- 30 POPKIN, B. M., et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*, v. 21, n. 11, 2020.
- 31 SANCHIS-GOMAR, F., et al. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc*, v. 95, n. 7, p. 1445-1453, 2020.
- 32 de SIQUEIRA, J. V. V., et al. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. *Obes Res Clin Pract*, v. 14, n. 5, p. 398-403, 2020.
- 33 BEDOCK, D., et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*, v.40, p. 214-219, 2020.
- 34 ARAB, A., et al. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients survival? A systematic review and meta-analysis of available literature. *Clin Nutr*, v.40, n.5, p. 3182-3190, 2021.
- 35 KELLNAR, A., et al. Hospitalization for COVID-19 is associated with significant changes in body composition. *Clin Nutr ESPEN*, v. 45, p. 499-502, 2021.
- 36 PEREIRA, M. M. E., et al. The prognostic role of phase angle in advanced cancer patients: a systematic review. *Nutr Clin Pract*, v. 33, n. 6, p. 813-824, 2018.
- 37 EICKEMBERG, M., et al. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. *Rev. Nutr*, v. 24, n. 6, p. 883-893, 2011.
- 38 MOTA, R. F., et al. Phase angle for assessing lesion risk or healing: a systematic review. *Online Braz J Nurs*, v.20, 2021.
- 39 MOREIRA, T. M. V., et al. Fatores nutricionais associados ao ângulo de fase em pacientes pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Nutr. Clín. Diet. Hosp*, v. 40, n. 1, p. 114-120, 2020.
- 40 GARLINI, L. M., et al. Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*, v.73, n. 4, p. 495-508, 2019.
- 41 HAN, S. R., et al. Serial measurements of body composition using bioelectrical impedance and clinical usefulness of phase angle in colorectal cancer. *Nutr Clin Pract*, v. 37, n. 1, p. 153-166, 2022.
- 42 BELARMINO, G., et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*, v. 9, n. 7, p. 401-408, 2017.
- 43 RAZZERA, E.L., et al. Parameters of bioelectrical impedance are good predictors of

- nutrition risk, length of stay, and mortality in critically ill patients: a prospective cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, v.44, n. 5, p. 849-854, 2020.
- 44 OSUNA-PADILLA, I. A., et al. Phase angle as predictor of malnutrition in people living with HIV/AIDS. *Nutr Clin Pract*, v.37, n.1, p.146-152, 2022.
- 45 ALVES, F. D., et al. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Clin Nutr*, v. 35, n. 6, p. 1530-1534, 2016.
- 46 SCICCHITANO, P., et al. Congestion and nutrition as determinants of bioelectrical phase angle in heart failure. *Heart Lung*, v. 49, n. 6, p. 724-728, 2020.
- 47 HUANG, R., et al. Lower phase angle measured by bioelectrical impedance analysis is a marker for increased mortality in incident continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*, v. 30, n. 2, p. 119-125, 2020.
- 48 SHIN, J. H., et al. Predicting clinical outcomes using phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition*, v. 41, p. 7-13, 2017.
- 49 COGLIANDRO, V., et al. Obesity Affects the Association of Bioelectrical Impedance Phase Angle With Mortality in People Living With HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*, v. 31, n. 1, p. 51-59, 2020.
- 50 MATTIELLO, R. et al. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin Nutr*, v. 39, n. 5, p. 1411-1417, 2020.
- 51 SHAMSEER, L., et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, v. 349, 2015.
- 52 OUZZANI, M., et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.
- 53 WELLS, G.A., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 27 de jan. de 2022.
- 54 MOONEN, H. P. F. X., et al. Association of bioelectric impedance analysis body composition and disease severity in COVID-19 hospital ward and ICU patients: The BIAC-19 study. *Clin Nutr*, v.40, n. 4, p.2328-2336, 2021.
- 55 MOONEN, H. P., et al. Bioelectric impedance body composition and phase angle in relation to 90-day adverse outcome in hospitalized COVID-19 ward and ICU patients: The prospective BIAC-19 study. *Clin Nutr ESPEN*, v. 46, p. 185-192, 2021.
- 56 OSUNA-PADILLA, I. A., et al. Low phase angle is associated with 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021.

- 57 DEL GIORNO, R., et al. Nutritional Risk Screening and body composition in COVID-19 patients hospitalized in an internal medicine ward. *Int J Gen Med*, v. 13, p. 1643-1651, 2020.
- 58 REYES-TORRES, C. A., et al. Phase angle and overhydration are associated with post-extubating dysphagia in patients with COVID-19 discharged from the ICU. *Nutr Clin Pract*, 2021.
- 59 CORNEJO-PAREJA, I., et al. Phase angle and standardized phase angle from bioelectrical impedance measurements as a prognostic factor for mortality at 90 days in patients with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Clin Nutr*, 2021.
- 60 da PORTO, A., et al. Prognostic role of malnutrition diagnosed by bioelectrical impedance vector analysis in older adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: a prospective study. *Nutrients*, v. 13, n.11, 2021.
- 61 GRASELLI, G., et al. baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, v. 323, n. 16, p. 1574-1581, 2020.
- 62 SCHMIDT, M., et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*, v. 47, n. 1, p.60-73, 2021.
- 63 ALSER, O., et al. Multisystem outcomes and predictors of mortality in critically ill patients with COVID-19: Demographics and disease acuity matter more than comorbidities or treatment modalities. *J Trauma Acute Care Surg*, v. 90, n. 5, p.880-890, 2021.
- 64 SILVA, P. V. D., et al. Risk factors for death among 120,804 hospitalized patients with confirmed COVID-19 in São Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, v. 105, n. 1, p. 88-92, 2021.
- 65 JANSEN, A. K., et al. Low standardized phase angle predicts prolonged hospitalization in critically ill patients. *Clin Nutr ESPEN*, v. 34, p. 68-72, 2019.
- 66 DENNEMAN, N., et al. Fluid balance and phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*, v. 74, n 10, p. 1410-1419, 2020.
- 67 WELCH, C. et al. COVID-19 and Acute Sarcopenia. *Aging and Disease*, v. 11, n. 6, p. 1345-1351, 2020.
- 68 DI VINCENZO, O. et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle in sarcopenia: a systematic review. *Clinical Nutrition*, v. 40, n. 5, p. 3052-3061, 2021.

ANEXO

ANEXO A – Newcastle-Ottawa: escala de avaliação de qualidade para estudos de coorte

Nota: Um estudo pode receber no máximo uma estrela para cada item numerado nas categorias **Seleção** e **Desfecho**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para a categoria **Comparabilidade**.

Seleção

- 1) Representatividade da coorte exposta
 - a) verdadeiramente representativa da média _____ (descrever) na comunidade *
 - b) pouco representativa da média _____ na comunidade *
 - c) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários
 - d) não há descrição de derivação da coorte
- 2) Seleção da coorte não exposta
 - a) extraída da mesma comunidade da coorte exposta *
 - b) extraída de uma fonte diferente
 - c) sem descrição da derivação da coorte não exposta
- 3) Determinação da exposição
 - a) registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos) *
 - b) entrevista estruturada *
 - c) auto-relato escrito
 - d) sem descrição
- 4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo
 - a) sim *
 - b) não

Comparabilidade

- 1) Comparabilidade da coorte com base no desenho ou análise
 - a) controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante) *
 - b) controles do estudo para qualquer fator adicional * (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

Desfecho

- 1) Avaliação do desfecho
 - a) avaliação cega independente *
 - b) registro acoplado *
 - c) auto-relato
 - d) sem descrição
- 2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?
 - a) sim (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse) *
 - b) não
- 3) Adequação do acompanhamento das coortes
 - a) seguimento completo - todos os indivíduos contabilizados *
 - b) perda de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido - >____% seguimento (selecione um % adequado) ou descrição fornecida daqueles perdidos*
 - c) taxa de seguimento < ____ % (selecione um % adequado) e sem descrição das perdas
 - d) nenhuma declaração

