



**ANA LUISA FERREIRA FONSECA**

**CRITÉRIOS DO *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION* (GLIM) PARA DIAGNÓSTICO DE DESNUTRIÇÃO E PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO: ESTUDO DE VALIDAÇÃO**

**LAVRAS – MG**

**2022**

**ANA LUISA FERREIRA FONSECA**

**CRITÉRIOS DO *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION* (GLIM)  
PARA DIAGNÓSTICO DE DESNUTRIÇÃO E PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM  
PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO: ESTUDO  
DE VALIDAÇÃO**

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

Profa. Dra. Lívia Garcia Ferreira

Orientadora

Profa. Dra. Lucilene Rezende Anastácio

Coorientadora

**LAVRAS-MG**

**2022**

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

Fonseca, Ana Luisa Ferreira.

Critérios do Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)  
para diagnóstico de desnutrição e predição de mortalidade em  
pacientes em lista de espera para transplante hepático : Estudo de  
validação / Ana Luisa Ferreira Fonseca. - 2022.

72 p. : il.

Orientador(a): Lívia Garcia Ferreira.

Coorientador(a): Lucilene Rezende Anastácio.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2022.

Bibliografia.

1. Avaliação nutricional. 2. Cirrose hepática. 3. GLIM. I.  
Ferreira, Lívia Garcia. II. Anastácio, Lucilene Rezende. III. Título.

**ANA LUISA FERREIRA FONSECA**

**CRITÉRIOS DO *GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION* (GLIM)  
PARA DIAGNÓSTICO DE DESNUTRIÇÃO E PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM  
PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO: ESTUDO  
DE VALIDAÇÃO**

**THE GLIM (GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION)  
CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MALNUTRITION AND PREDICTION OF  
MORTALITY IN PATIENTS AWAITING LIVER TRANSPLANT: A VALIDATION  
STUDY**

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

APROVADA em 19 de Outubro de 2022.

Dra. Maria Cristina Gonzalez - UCP

Dra. Giliane Belarmino da Silva - USP

Profa. Dra. Lívia Garcia Ferreira

Orientadora

Profa. Dra. Lucilene Rezende Anastácio

Coorientadora

**LAVRAS-MG**

**2022**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me sustentar e permitir que eu conclua mais uma etapa em minha vida.

À minha orientadora, professora Dra. Livia Garcia Ferreira, por ser exemplo de profissional e fonte de inspiração. Agradeço por todo conhecimento compartilhado e por todo carinho, incentivo e confiança demonstrados ao longo desses anos.

À professora Dra. Lucilene Rezende Anastácio, pela coorientação da pesquisa, pelos ensinamentos e por todo auxílio.

À Bárbara Chaves Santos, pela parceria, apoio e incentivo ao longo de todo o trabalho.

Ao Ramon Gonçalves Pereira, pelo auxílio nas análises de *Machine Learning*.

Às pesquisadoras, Dra. Helem Sena Ribeiro (*in memoriam*), Dra. Yani Gláucia Gomide Mizubuti e Samantha Catherine Ferreira, por terem cedido os dados que permitiram a realização desse trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde e seus professores e à Universidade Federal de Lavras (UFLA), por toda contribuição à minha formação humana e acadêmica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela bolsa de estudos.

À minha família, por todo amor, apoio e confiança. Agradeço por sempre abraçarem meus sonhos.

Ao André, meu marido, pelo amor, cuidado e incentivo em todos os momentos.

Aos meus amigos, por me apoiarem e entenderem minha ausência nos últimos anos.

Agradeço a estes e a todos que foram imprescindíveis para a realização desse trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

## RESUMO

A desnutrição é achado comum e de importante relevância clínica em pacientes com doenças hepáticas crônicas. Apesar disso, a avaliação nutricional nesses pacientes é complexa. Assim, identificar novas ferramentas para identificar precocemente pacientes desnutridos se faz necessário. O *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) é proposta que visa padronizar o diagnóstico de desnutrição. Entretanto, ainda não é validado para pacientes com doenças hepáticas crônicas. O presente estudo visou validar os critérios GLIM em pacientes com cirrose hepática. Trata-se de estudo observacional retrospectivo realizado com pacientes adultos em lista de espera para transplante hepático (TxH) consecutivamente avaliados entre 2006 e 2021. Foram realizadas dois tipos de validação: concorrente, a qual compara prevalências de desnutrição de diferentes combinações de critérios GLIM com o padrão semi-ouro de avaliação (Avaliação Global Subjetiva – AGS); e preditiva, que avalia a capacidade dos critérios GLIM em prever mortalidade. Os critérios foram combinados e resultou-se em 43 diferentes combinações de critérios GLIM (que variaram entre uma combinação de cada critério a combinação de todos os critérios). Os critérios fenotípicos incluíram a perda de peso não intencional, índice de massa corporal baixo e estimativa da massa muscular reduzida (circunferência muscular do braço – CMB). Os critérios etiológicos incluídos foram Modelo para Doença Hepática em Estágio Final (MELD) e MELD ajustado para sódio sérico (MELD-Na), escore Child-Pugh, albumina sérica e ingestão alimentar. Sensibilidade (SE), especificidade (ESP), valor preditivo positivo e negativo dos modelos GLIM em relação à AGS foram calculados e técnicas de *machine learning* foram utilizadas para investigar a capacidade de diagnosticar desnutrição, considerando a AGS como padrão. A ocorrência de óbito em um ano foi avaliada em análises de sobrevivência com nível de significância de 5%. No total 419 pacientes foram incluídos, com mediana de idade de 52,0 (46,0 - 59,0) anos, 69,2% do sexo masculino e a principal indicação para TxH foi cirrose etanólica (55,4%). A prevalência de desnutrição variou de 2,2% a 58,2% entre os modelos GLIM e 93% das combinações apresentou SE e/ou ESP < 50%. Combinações com a CMB ou considerando a presença de qualquer critério fenotípico associado a parâmetros de gravidade da doença hepática foram importantes para prever desnutrição na análise de *machine learning*. Em relação à validade preditiva do GLIM, 15 modelos foram capazes de prever mortalidade. No entanto, apenas nove tiveram  $HR \geq 2,0$ , principalmente combinações que tiveram a CMB como critério fenotípico e MELD e MELD-Na como critério etiológico. Combinações de critérios com CMB e marcadores de gravidade da doença hepática foram associadas ao diagnóstico de desnutrição pela AGS e foram preditoras de mortalidade em um ano.

**Palavras-chave:** GLIM. Validação. Cirrose hepática. Desnutrição. Avaliação nutricional.

## ABSTRACT

Malnutrition is a common finding and a mayor clinical relevance condition in patients with chronic liver disease. Despite this, nutritional assessment in these patients is difficult. Thus, identifying new tools that help in the early identification of malnourished patients is necessary. The Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) is a proposal that aims to operationalize the diagnosis of malnutrition. Although, is not yet validated for patients with chronic liver disease. The present study aimed to validate the GLIM criteria in patients with liver cirrhosis. This is a retrospective observational study that was carried out with adult patients on the waiting list for liver transplantation (LTx) consecutively evaluated between 2006 and 2021. Two types of validation were performed: concurrent, which compares malnutrition prevalence of different combinations of GLIM criteria with a semigold standard nutritional assessment tool (Subjective Global Assessment (SGA)); and predictive, which assesses the ability of the GLIM criteria to predict mortality. Were performed 43 different combinations of GLIM criteria (that varied from one combination of each criterion to combinations of all criteria). The phenotypic criteria evaluated were involuntary weight loss, low body mass index and reduced muscle mass (mid-arm muscle circumference – MAMC). The etiologic criteria included were Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and MELD adjusted for serum sodium (MELD-Na), Child-Pugh score, serum albumin and food intake/assimilation. Sensitivity (SE), specificity (SP), positive and negative predictive value between SGA and GLIM models and machine learning techniques were used to investigate the ability to diagnose malnutrition, considering SGA as pattern. The occurrence of death in one year was evaluated in survival analyzes with a significance level of 5%. Were included 419 patients with median age of 52.0 (46.0 – 59.0) years, 69.2% were male and the main LTx indication was alcoholic cirrhosis (55.4%). Malnutrition prevalence ranged from 2.2% to 58.2% between the GLIM models and 93% of the combinations has SE and/or SP < 50%. Combinations with MAMC or considering the presence of any phenotypic criteria associated with liver disease parameters were important for malnutrition predict in machine learning analysis. In terms of predictive validation, 15 GLIM models were predictors of mortality. However, only nine had  $HR \geq 2.0$ , mostly combinations that had MAMC as phenotypic criterion and MELD and MELD-Na as etiologic criterion. Combinations of criteria with MAMC and liver disease parameters were associated with the malnutrition diagnosis by SGA and were predictors of one-year mortality.

**Keywords:** GLIM. Validation. Liver cirrhosis. Malnutrition. Nutritional assessment.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Cirrose e transplante hepático.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2</b>	<b>Estado nutricional e transplante hepático.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Avaliação nutricional em pacientes em lista para transplante hepático .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b><i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5</b>	<b><i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i> em pacientes com doença hepática crônica .....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Desenho do estudo e seleção da amostra .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2</b>	<b>Parâmetros de avaliação nutricional .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Combinações de critérios GLIM e outras variáveis avaliadas.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4</b>	<b>Análises estatísticas .....</b>	<b>23</b>
<b>3.5</b>	<b><i>Machine Learning</i> .....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>44</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>52</b>
	<b>MATERIAL SUPLEMENTAR.....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A desnutrição é o estado nutricional resultante da baixa ingestão ou absorção alimentar que favorece alterações na composição e na função corporal e que pode favorecer a ocorrência de eventos adversos em saúde (CEDERHOLM et al., 2017). A desnutrição pode ser causada por escassez alimentar, presença de doença/inflamação e idade avançada (CEDERHOLM et al., 2017; PIRLICH et al., 2005). A desnutrição associada à inflamação está relacionada com redução da funcionalidade e da imunidade (CALDER, 2013; COVINSKY et al., 2003), dificuldade na cicatrização de lesões (CHOW; BARBUL, 2014), internação prolongada, aumento na readmissão hospitalar (CORREIA; PERMAN; WAITZBERG, 2017; CORREIA; WAITZBERG, 2003) e aumento da morbimortalidade (CORREIA; WAITZBERG, 2003; KIRKLAND; SHAUGHNESSY, 2017; NORMAN et al., 2008; SÖDERSTRÖM et al., 2017).

Em geral, a prevalência de desnutrição relacionada a doenças crônicas varia de 20 a 50% (NORMAN et al., 2008). Em pacientes com cirrose, a desnutrição pode estar presente em aproximadamente de 20 a 60% dos casos (PLAETH et al., 2019), e pode chegar a 75% em pacientes em lista de espera para transplante hepático (TxH) (FERREIRA et al., 2011). A desnutrição em pacientes com cirrose tem causa multifatorial, entretanto as principais causas são o aumento do catabolismo e a redução da ingestão alimentar (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016).

Além da prevalência preocupante, o diagnóstico de desnutrição em pacientes com cirrose é um desafio. Complicações frequentes da doença como ascite e edema, podem dificultar a avaliação do estado nutricional e da massa muscular (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016) e algumas ferramentas de composição corporal, como a bioimpedância elétrica (BIA), têm sua aplicação limitada nessa população (LAI et al., 2021).

O *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) é um comitê de representantes de sociedades de Nutrição Clínica que propôs a utilização de critérios com o objetivo de padronizar o diagnóstico de desnutrição ao redor do mundo. De acordo com a proposta de critérios diagnósticos do GLIM, a desnutrição é determinada pela presença de ao menos um critério fenotípico e um etiológico. Os critérios fenotípicos consistem na perda de peso não intencional, baixo índice de massa corporal (IMC) e massa muscular reduzida. Os critérios etiológicos são representados pela redução da ingestão ou absorção alimentar e presença de inflamação/gravidade da doença (CEDERHOLM et al., 2018).

Contudo, os critérios GLIM são uma proposta recente e que ainda necessitam de validação (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Para que a validação da ferramenta ocorra, o comitê GLIM recomenda que seja realizada a validação por critério concorrente ou preditivo. A validação por critério concorrente consiste em comparar o desempenho dos critérios GLIM a uma ferramenta de avaliação nutricional padrão ouro. Na ausência de uma ferramenta padrão ouro, recomenda-se uso da Avaliação Global Subjetiva (AGS) como padrão por ser considerada uma ferramenta semi-ouro (CEDERHOLM et al., 2018). Entretanto, além de sua aplicação demandar tempo e treinamento do avaliador, a AGS também apresenta algumas limitações e pode subestimar a perda de massa muscular em pacientes com cirrose (MERLI et al., 2019). A validação por critério preditivo visa avaliar a capacidade dos critérios GLIM em predizer um desfecho associado à desnutrição, como por exemplo, a mortalidade (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020; FERRANTE DI RUFFANO et al., 2012).

Apesar de os critérios GLIM ainda não terem sido validados para pacientes com doença hepática, alguns estudos avaliando o desempenho dos critérios GLIM já foram realizados nessa população (BOULHOSA et al., 2020; DEZA et al., 2021; LINDQVIST et al., 2020; MIWA et al., 2022; SANTOS et al., 2022; YANG et al., 2022). Nesse sentido, estudos com o objetivo de validar o uso dos critérios GLIM em pacientes com cirrose hepática são necessários. Assim, o presente estudo visa validar os critérios GLIM (por meio de diferentes combinações de critérios) em pacientes em lista para TxH por meio da comparação com o método padrão (AGS) e pela capacidade de predizer mortalidade.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Cirrose e transplante hepático

A cirrose hepática é caracterizada por fibrose avançada e por nódulos regenerativos que causam dano irreversível no parênquima hepático e geram prejuízo da função hepática. A cirrose também resulta em desarranjo da arquitetura vascular hepática e gera complicações graves, como a hipertensão portal, ascite, edema, varizes esofágicas e encefalopatia hepática (CHANG et al., 2019; NUSRAT et al., 2014; TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

A cirrose pode ter etiologia atribuída a vários fatores, como etilismo crônico, hepatites virais, doença hepática gordurosa não-alcoólica, doenças autoimunes, uso de fármacos, doenças metabólicas, como a hemocromatose e a doença de Wilson, doenças vasculares, como a síndrome de Budd-Chiari, e condições desconhecidas (cirrose criptogênica) (ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014).

O curso natural da cirrose envolve uma fase inicial assintomática, denominada de cirrose compensada, seguida de uma fase progressiva marcada pelo desenvolvimento de complicações relacionadas à hipertensão portal e/ou disfunção hepática, denominada de cirrose descompensada (D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006). A fase descompensada ou sintomática é associada a várias complicações que resultam em internação hospitalar frequente, qualidade de vida prejudicada de pacientes e cuidadores e morte dos pacientes na ausência de transplante de fígado (TxH) (D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006; GINÈS et al., 2021; PELLICORO et al., 2014; SEPANLOU et al., 2020; SOLA et al., 2012).

No Brasil, a cirrose foi o principal motivo de internação por doença hepática entre os anos de 2001 e 2010, independente da etiologia (NADER; DE MATTOS; BASTOS, 2014). A cirrose é o último estágio progressivo da fibrose hepática e tem importância clínica, social e econômica, com consequências relevantes tanto para indivíduos quanto para coletividades. Pacientes com cirrose apresentam qualidade de vida prejudicada e maiores taxas de morbimortalidade ((WHO), 2005; GATTA et al., 2014; SCAGLIONE et al., 2015).

A cirrose é o último estágio da doença hepática crônica e, muitas vezes, a única alternativa de tratamento possível é o TxH (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). O TxH é a terapia definitiva para pacientes com cirrose descompensada e deve ser

considerado quando a expectativa de vida com transplante é melhor do que sem transplante (GINÈS et al., 2021; MERION et al., 2005).

## **2.2 Estado nutricional e transplante hepático**

Além das alterações clínicas mencionadas anteriormente, os paciente em lista para TxH também apresentam comprometimento do estado nutricional, que pode ser agudizado por diversos fatores, principalmente relacionados ao hipercatabolismo da doença e à redução da ingestão alimentar (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016).

Os pacientes com cirrose descompensada e em lista para TxH são mais vulneráveis a perda de massa muscular principalmente devido a menor ingestão alimentar, menor síntese proteica e degradação proteica exacerbada para suprimento energético (SINCLAIR et al., 2016). Ademais, pacientes com cirrose apresentam menores estoques de glicogênio, devido à função hepática prejudicada, e apresentam alterações importantes no metabolismo energético (DASARATHY, 2012). Esse estado catabólico estimula a degradação de aminoácidos como fonte energética e aumenta a degradação de proteínas musculares para liberação de aminoácidos, favorecendo a perda de massa muscular esquelética (DASARATHY, 2012; NISHIKAWA; OSAKI, 2015).

A redução da ingestão alimentar pode ser causada por sintomas relacionados à doença e a anorexia também pode estar associada aos sintomas ou a elevação dos níveis de TNF-alfa e leptina (KALAITZAKIS et al., 2007). Ademais, a ascite pode causar saciedade precoce, náusea e dispepsia funcional (LINDQVIST et al., 2020; QUIQLEY, 1996).

Atualmente, o conceito de desnutrição está sendo cada vez mais difundido devido ao seu aspecto multidimensional e que tem feito com que profissionais de saúde considerem um cuidado global ao paciente com doença hepática crônica. Desse modo, o acompanhamento clínico desses pacientes deve ser multiprofissional, envolvendo o estímulo à prática de exercício físico, suporte nutricional, adaptação ao ambiente, educação aos cuidadores e tratamento para déficits cognitivos como a encefalopatia hepática (BUCHARD et al., 2020). Contudo, apesar de o estudo sobre a desnutrição e sua importância clínica em pacientes com cirrose ter se intensificado nos últimos anos, as pesquisas sobre a temática já ocorrem há algumas décadas.

A relevância clínica da desnutrição nessa população começou a ser discutida em 1964, quando Child e Turcotte estabeleceram classificação de gravidade da doença baseada em cinco parâmetros clínicos: albumina sérica, bilirrubina, ascite, encefalopatia e estado

nutricional. Os pacientes eram classificados em A, B ou C de acordo com o grau de disfunção hepática: leve, moderada e grave, respectivamente (CHILD; TURCOTTE, 1964). Esses parâmetros foram selecionados com base na experiência clínica dos autores (GARCIA-TSAO, 2016). Porém, em 1973, a classificação foi modificada por Pugh e colaboradores (PUGH et al., 1973), em que houve a substituição do parâmetro estado nutricional pelo tempo de protrombina e foi atribuído escore de um a três para cada parâmetro. Posteriormente, devido às suas limitações subjetivas, o escore Child-Turcotte-Pugh foi substituído pelo Modelo para Doença Hepática em Estágio Final (MELD), em particular para determinar a alocação de órgãos para TxH. O escore MELD não avalia nenhuma variável nutricional e sua fórmula é baseada nos valores séricos de bilirrubina e creatinina e na Relação Normatizada Internacional (RNI). Quanto maior o valor de MELD, mais grave é a doença hepática do paciente (MALINCHOC et al., 2000). A escala MELD também pode ser ajustada pelo sódio sérico (MELD-Na) devido ao impacto prognóstico negativo da hiponatremia (MACHICAO, 2017).

Mesmo 60 anos após o primeiro estudo de Child e Turcotte, alguns autores relataram o impacto prognóstico da desnutrição em pacientes com cirrose (FERREIRA et al., 2013; KALAFATELI et al., 2017; STEPHENSON et al., 2001). Uma das principais causas da desnutrição é a diminuição da ingestão alimentar, que tem se mostrado um marcador de prognóstico negativo entre esses pacientes, principalmente a ingestão de proteínas (CRISAN et al., 2020; NEY et al., 2015). A perda de massa muscular e funcionalidade, também conhecida como sarcopenia, que pode ser componente da desnutrição nesses pacientes, foram recentemente reconhecidas como fortes preditores de eventos adversos em pacientes com cirrose (KAIDO et al., 2017; OOI et al., 2019).

O prognóstico desfavorável da maioria dos pacientes com cirrose grave poderia ser amenizado com terapia nutricional adequada (DUPONT et al., 2012). Nesse sentido, a avaliação nutricional deveria ser obrigatória em todos os pacientes com cirrose, visto que a presença da doença hepática crônica em evolução já é um importante fator de risco para desnutrição. Ademais, considerando o impacto do estado nutricional nos desfechos clínicos (pré e pós-TxH), esse deve ser um parâmetro avaliado na rotina dos pacientes (BUCHARD et al., 2020).

### 2.3 Avaliação nutricional em pacientes em lista para transplante hepático

O diagnóstico de desnutrição em pacientes com cirrose é verdadeiro desafio. Apesar de a desnutrição ser frequente nesses pacientes (MERLI et al., 1996), sua prevalência exata é desconhecida e varia de acordo com a ferramenta utilizada. Ademais, a avaliação nutricional desses pacientes ainda está muito distante de ser prática rotineira, mesmo em equipes especializadas, devido às limitações das ferramentas disponíveis atualmente (BUCHARD et al., 2020).

Apesar da disponibilidade de diversas ferramentas de avaliação, a forma de avaliar o estado nutricional e sua gravidade continua não esclarecida em pacientes com cirrose (PIQUET et al., 2006; PLAUTH et al., 2019). Ferramentas objetivas de avaliação usadas na população em geral, como por exemplo, biomarcadores e medidas antropométricas podem não ser confiáveis para determinar o estado nutricional e a massa muscular em pacientes com doença hepática crônica, devido à retenção hídrica (ascite e edema), a função prejudicada do fígado e a inflamação sistêmica (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016; PIQUET et al., 2006; PLAUTH et al., 2019). Apesar disso, a depleção da circunferência muscular do braço (CMB) e da dobra cutânea tricipital (DCT) (medidas correlacionadas à massa muscular e gordura corporal), tem sido associadas a menor sobrevida (ALBERINO et al., 2001; CAREGARO et al., 1996).

A análise da BIA é baseada em condutividade de tecidos hidratados, medida do volume da água corporal total e avaliação da massa magra por meio de equação matemática. Contudo, sua utilização em pacientes com cirrose descompensada também é controversa devido à retenção hídrica (PIRLICH et al., 2000). O DEXA (*Dual-energy X-ray Absorptiometry*) também tem sido estudado nestes pacientes. Entretanto, estudos mostram que o DEXA subestima a prevalência de sarcopenia em pacientes com retenção de líquidos e não deve ser usado em pacientes com doença hepática crônica (SINCLAIR et al., 2019).

Quantificar e acompanhar a ingestão alimentar também é parte da definição de desnutrição (CEDERHOLM et al., 2018) e influencia no cuidado nutricional. Além disso, outra possibilidade de avaliar a ingestão alimentar seria quantificar o nível de apetite por meio do uso de escala visual analógica (SAUERESSIG et al., 2022). Também se discute sobre a alternativa de não se considerar a ingestão alimentar em si, mas o gasto energético individual para minimizar a subjetividade e para que a terapia nutricional em pacientes com cirrose possa ser adaptada para se adequar a cada situação (BUCHARD et al., 2020). No entanto, a

avaliação da ingestão alimentar baseada no gasto energético (acessado por calorimetria indireta) não se mostrou relevante em pacientes em lista para TxH (SANTOS et al., 2022).

Como consequência do que foi acima disposto, a desnutrição tem diagnóstico difícil nessa população e, por isso, há constante busca por ferramentas que incluam critérios e pontos de corte específicos para pacientes com cirrose (BUCHARD et al., 2020). Diretrizes recentes sugerem acompanhamento adequado e regular para pacientes com doença hepática e que apresentem desnutrição e sarcopenia (MERLI et al., 2019). Apesar disso, o modo ideal de se acompanhar esses pacientes permanece desconhecido. Até então, somente a ferramenta *Royal Free Hospital Global Assessment* (RFH-GA) é específica e validada para avaliar desnutrição em pacientes com doença hepática (MERLI et al., 2019; MORGAN et al., 2006). Entretanto, é uma ferramenta que inclui IMC na avaliação, parâmetro que pode não ser confiável nessa população (BUCHARD et al., 2020), e por se tratar de uma ferramenta subjetiva e complexa, não pode ser acessada retrospectivamente. Além disso, a AGS, apesar de não ser uma ferramenta específica e de também apresentar limitações, é a ferramenta padrão semi-ouro recomendada pelo Comitê do GLIM (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020).

#### ***2.4 Global Leadership Initiative on Malnutrition***

Em 2016, especialistas de sociedades globais de Nutrição Clínica se reuniram e propuseram uma ferramenta para operacionalizar o diagnóstico de desnutrição na prática clínica (CEDERHOLM et al., 2018; JENSEN et al., 2019). Essa proposta recebeu o nome de *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM). O início das discussões do grupo foi motivado pela busca de critérios comuns para diagnóstico de desnutrição que auxiliariam a identificar os principais componentes da desnutrição, considerando as diferentes etnias/raças e promoveria uma abordagem que também avaliasse a presença de desnutrição em pessoas com obesidade (CEDERHOLM; JENSEN, 2016).

O GLIM sugere que a abordagem básica para o diagnóstico da desnutrição deve ser simples e deve promover ampla adoção em todos os setores de cuidado à saúde. Durante as reuniões da comissão GLIM discutiu-se a respeito da inclusão do número mínimo de critérios para atingir o resultado esperado. A perda de peso é um critério comum às ferramentas de avaliação e, por isso, compõe o consenso. Além disso, a ingestão/absorção alimentar, inflamação/doença e componentes funcionais, bem como medidas de composição corporal e o IMC, também foram apontados para compor a ferramenta. Também houve forte consenso de que, se necessário, devem ser usados pontos de corte específicos para etnias/raças. Foi

estabelecido que os critérios precisam ser baseados em evidências, devem ter forte validade e também devem ser estabelecidos como preditores de desfechos clínicos negativos (como necessidade de atendimento hospitalar e mortalidade) (CEDERHOLM; JENSEN, 2016).

O GLIM é uma ferramenta específica para a população adulta e inclui cinco critérios mínimos: três critérios fenotípicos (perda de peso não intencional, baixo IMC e massa muscular reduzida) e dois critérios etiológicos (redução da ingestão e/ou absorção alimentar e gravidade da doença/inflamação). O diagnóstico de desnutrição pelo GLIM requer a presença de, pelo menos, um critério fenotípico e um critério etiológico. A gravidade da desnutrição é determinada de acordo com os critérios fenotípicos (CEDERHOLM et al., 2018). Os critérios e pontos de corte sugeridos pelo GLIM foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios fenotípicos e etiológicos para o diagnóstico de desnutrição estabelecidos pelo GLIM.

Critérios Fenotípicos			Critérios Etiológicos	
Perda de peso (%)	Baixo IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Massa Muscular reduzida	Ingestão ou absorção de alimentos reduzida	Inflamação
>5% nos últimos 6 meses ou 10% em mais de 6 meses	<20 se <70 anos ou <22 se >70 anos	avaliada por técnicas de avaliação da composição corporal validadas (IMLG, DEXA, BIA, TC)	≤50% do requerimento energético > 1 semana, ou qualquer redução > 2 semanas, ou qualquer condição gastrointestinal crônica que afeta a absorção de alimentos	Doença aguda ou relacionada à doença crônica

Legenda: BIA: bioimpedância elétrica; DEXA: *Dual-energy X-ray Absorptiometry*; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; TC: tomografia computadorizada.

Fonte: adaptada de Cederholm e colaboradores (2018).

A proposta para diagnóstico de desnutrição é baseada em forte consenso que endossa a adoção de critérios fenotípicos e etiológicos que já tem seu uso difundido ao redor do mundo. O objetivo do GLIM é promover o uso global desses critérios que podem ser usados prontamente em outras abordagens e também podem ser adaptados a realidades regionais. A intenção da ferramenta é ser simples e de rápida aplicação por profissionais de saúde por meio de instrumentos e métodos que já estão disponíveis. Contudo, o treinamento dos profissionais é aconselhado. O GLIM fornece o diagnóstico de desnutrição que pode ser complementado por ferramentas mais detalhadas para sustentar a definição do plano terapêutico individualizado (CEDERHOLM et al., 2018).

No que diz respeito à avaliação da massa muscular, recentemente o comitê do GLIM publicou um documento de orientações. A comissão sugeriu que na ausência de instrumentos tecnológicos de avaliação (como o DEXA, a BIA e tomografia computadorizada (TC)) deve-

se optar por realizar a avaliação antropométrica, como a circunferência da panturrilha e a circunferência muscular do braço (CMB), e o exame físico. Além disso, não é recomendado utilizar instrumentos que avaliem a força muscular (como a dinamometria) em substituição ao uso de marcadores de massa muscular, visto que a depleção de massa muscular e força estão comumente associadas, mas não é sempre que coexistem, e a força muscular pode ser impactada por fatores não-nutricionais, e por isso não deve substituir a avaliação da massa muscular (BARAZZONI et al., 2022).

Pontos de corte para definir perda de peso significativa, baixo IMC e ingestão alimentar reduzida foram baseados em evidências disponíveis ou no julgamento da comissão GLIM. Detalhes sobre como categorizar a inflamação ainda não foram publicados devido à falta de pontos de corte e marcadores claramente definidos. Estudos de validação durante os próximos anos serão cruciais para determinar se a ferramenta sugerida funciona na prática, se ajudará no desenvolvimento de pontos de corte e melhores definições dos critérios operacionais para a gravidade da doença/inflamação, massa muscular e ingestão de alimentos, e para avaliar se os critérios para classificar a gravidade da desnutrição são apropriados (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020; KELLER et al., 2020).

É importante destacar que o GLIM foi desenhado para utilização global, em diferentes setores de cuidado em saúde, para promover um diagnóstico comum de desnutrição. O GLIM não é uma “nova” definição de desnutrição. Além disso, não está claro se a ferramenta é válida em todos os cenários, pois apresenta “critérios mínimos” para o diagnóstico global de desnutrição, que podem ser adaptados às capacidades e padrões das diferentes instituições e regiões. Por fim, a proposta do GLIM é baseada em consenso de especialistas, que apesar de líderes globais, podem ter influenciado na escolha e desenvolvimento dos mesmos. Como qualquer ferramenta, sua validação é importante para possibilitar a disseminação e uso do GLIM na prática (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020; KELLER et al., 2020).

Diversos pesquisadores têm avaliado a confiabilidade do GLIM para diagnosticar desnutrição e foram estabelecidos padrões metodológicos para a aplicação e possível validação da ferramenta. Existem diversos métodos de validação (BANNIGAN; WATSON, 2009; JONES, 2004; STREINER; NORMAN, 1996), entre eles a validação por critério concorrente, que consiste na comparação entre uma ferramenta teste e um padrão ouro ou semi-ouro, como a AGS (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). A validação por critério preditivo visa avaliar a capacidade dos critérios GLIM em prever um desfecho associado à desnutrição, como por exemplo, a mortalidade (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020;

FERRANTE DI RUFFANO et al., 2012). Contudo, esse tipo de validação não confirma que o GLIM é capaz de identificar desnutrição, mas que identifica algo relacionado à desnutrição (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). A validação dos critérios GLIM pode ser testada por estudos retrospectivos e prospectivos e o delineamento de cada tipo de estudo deve considerar aspectos específicos, buscando identificar variáveis do GLIM que mais contribuem com a prevalência de desnutrição, em diferentes populações (KELLER et al., 2020). O Comitê do GLIM recomenda que para a validação da ferramenta os estudos avaliem os critérios sugeridos (e os respectivos pontos de corte) e que sejam realizadas diferentes combinações de critérios para que se avalie o desempenho de cada critério incluído. Além disso, para que haja a validação concorrente é necessário que o GLIM apresente valores de sensibilidade e especificidade maiores do que 80% em relação à ferramenta padrão. Para validação preditiva, exige-se uma razão de risco (*hazard ratio*) maior ou igual a 2,0 (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020).

### ***2.5 Global Leadership Initiative on Malnutrition em pacientes com doença hepática crônica***

Como disposto acima, a desnutrição em pacientes com doença hepática crônica está associada ao aumento de complicações que requerem hospitalização e, em última análise, levam à morte (MAHARSHI; SHARMA; SRIVASTAVA, 2015; MERLI et al., 1996) e, portanto, a avaliação da utilidade dos critérios GLIM para detecção precoce da desnutrição faz-se necessária (MARTÍN et al., 2020).

Apesar de os critérios GLIM ainda não terem sido validados em pacientes com doença hepática, alguns estudos avaliando o desempenho dos critérios GLIM foram realizados nessa população. O trabalho de Boulhosa e colaboradores (2020) estudou o desempenho de uma combinação de critérios GLIM (englobando a presença de pelo menos um critério fenotípico e um etiológico, dentre cinco) em 166 pacientes com cirrose hepática. O modelo GLIM foi comparado a duas ferramentas de triagem nutricional, *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS) e *Royal Free Hospital Prioritizing Tool* (RFH-NPT) quanto ao diagnóstico de desnutrição. A prevalência de desnutrição/risco nutricional foi de 57,3% pelo GLIM, 36,1% pela NRS e 52,4% pela RFH-NPT. A RFH-NPT apresentou melhor concordância com o GLIM (kappa = 0,64; sensibilidade 80%; especificidade 84%) do que a NRS (kappa = 0,43; sensibilidade 54,7%; especificidade 91%) (BOULHOSA et al., 2020).

O estudo de Miwa e colaboradores (2022) comparou a capacidade do GLIM, AGS e RFH-GA em prever sarcopenia e mortalidade em um ano de 406 pacientes com doença hepática crônica. Foi realizada uma combinação de critérios GLIM, considerando a presença de pelo menos um fenotípico e um etiológico, dentre os cinco critérios avaliados. A prevalência de desnutrição foi de 21% pelo GLIM, de 35% pela AGS e 26% pelo RFH-GA. Os pacientes desnutridos pelo GLIM apresentam 2,45 (IC 95%, 1,44-4,49) vezes mais risco de apresentar complicações relacionadas à sarcopenia, enquanto que os desnutridos pela AGS apresentaram 2,13 (IC 95%, 1,09-4,15) e pela RFH-GA 2,78 (IC 95%, 1,56-4,95) mais risco. Entre as ferramentas avaliadas, o GLIM (HR:1,95; IC 95%, 1,37-2,81) e a AGS (HR: 1,57; IC 95%; 1,02-2,41) foram considerados preditores independentes de mortalidade (MIWA et al., 2022).

O trabalho de Santos e colaboradores (2022) incluiu 152 pacientes em lista de espera para TxH, comparou o diagnóstico de desnutrição pela AGS com 36 diferentes combinações de critérios GLIM e avaliou a associação das combinações de critérios GLIM com a ocorrência de óbito (pré e pós-TxH) e internação prolongada. Os critérios GLIM incluídos foram: fenotípicos - perda de peso não intencional, baixo IMC, massa muscular reduzida (índice de massa livre de gordura, área muscular do braço, força de preensão palmar e ângulo de fase (AF)) e etiológicos – ingestão alimentar reduzida, MELD, MELD-Na, escore Child-Pugh, hipermetabolismo e albumina sérica. A prevalência de desnutrição variou de 0,7 a 30,9% entre os modelos GLIM, enquanto a prevalência pela AGS foi de 63,2%. A maioria dos modelos apresentou baixa concordância com a AGS ( $\kappa < 0,3$ ). A presença de ascite e edema (HR:2,58; IC 95%; 1,24-5,36; p:0,011) e três modelos GLIM: AF + MELD (HR 2,08; IC 95%; 1,09-3,97; p: 0,026); AF + MELD-Na (HR: 2,17; IC 95%; 1,14-4,13; p: 0,018) e AF + Child-Pugh (HR: 1,96; IC 95%; 1,02-3,77; p: 0,043) foram preditores independentes de mortalidade (SANTOS et al., 2022).

O estudo de Lindqvist e colaboradores (2020) investigou a relação entre a ocorrência de sintomas de impacto nutricional (SIN), o diagnóstico de desnutrição pelo GLIM e a qualidade de vida de 133 pacientes em avaliação para TxH. Os SINs foram avaliados pelo *Eating Symptoms Questionnaire* e pelo *Disease-Related Appetite Questionnaire* e a qualidade de vida relacionada a saúde (QVS) foi avaliada pelo *Chronic Liver Disease Questionnaire*. Foi realizada uma combinação de critérios GLIM, considerando a presença de pelo menos um critério fenotípico e um etiológico, entre os cinco critérios incluídos. A prevalência de desnutrição pelo GLIM foi de 32%. Os pacientes desnutridos pelo GLIM apresentaram mais

SINs ( $p = 0,004$ ) e tiveram menor QVS ( $p < 0,001$ ) do que os pacientes nutridos. Alguns SINs foram considerados preditores de desnutrição (LINDQVIST et al., 2020).

No trabalho de Yang e colaboradores (2022) foram incluídos 363 pacientes hospitalizados e com cirrose e os pacientes foram avaliados por critérios GLIM e pela ferramenta de triagem RFH-NPT. Foram realizadas seis diferentes combinações de critérios fenotípicos e etiológicos. A prevalência de desnutrição pelo GLIM foi de 36,4% sem a triagem de risco e de 33,3% com a triagem pela RFH-NPT. A combinação dos critérios GLIM de baixo IMC e presença de inflamação foi a mais prevalente (42,4%), seguida da combinação de baixo IMC e ingestão alimentar reduzida (39,4%). A combinação com menor prevalência consistiu na associação de massa muscular reduzida e inflamação (YANG et al., 2022).

Ainda, o estudo de Deza e colaboradores (2021) incluiu 63 pacientes com cirrose e comparou os critérios GLIM a três ferramentas de triagem nutricional, RFH-NPT, Mini Avaliação Nutricional reduzida (MAN-R) e *Liver Disease Universal Screening Tool* (LDUST). Os critérios GLIM incluídos foram os cinco critérios mínimos e foi realizada uma combinação com todos os cinco critérios GLIM. A prevalência de desnutrição/risco nutricional foi de 38,1% pelo GLIM, 33,3% pela MAN-R, 36,5% pelo RFH-NPT e de 55,5% pela LDUST. A ferramenta mais correlacionada ao GLIM foi a MAN-R, que apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 97% (DEZA et al., 2021).

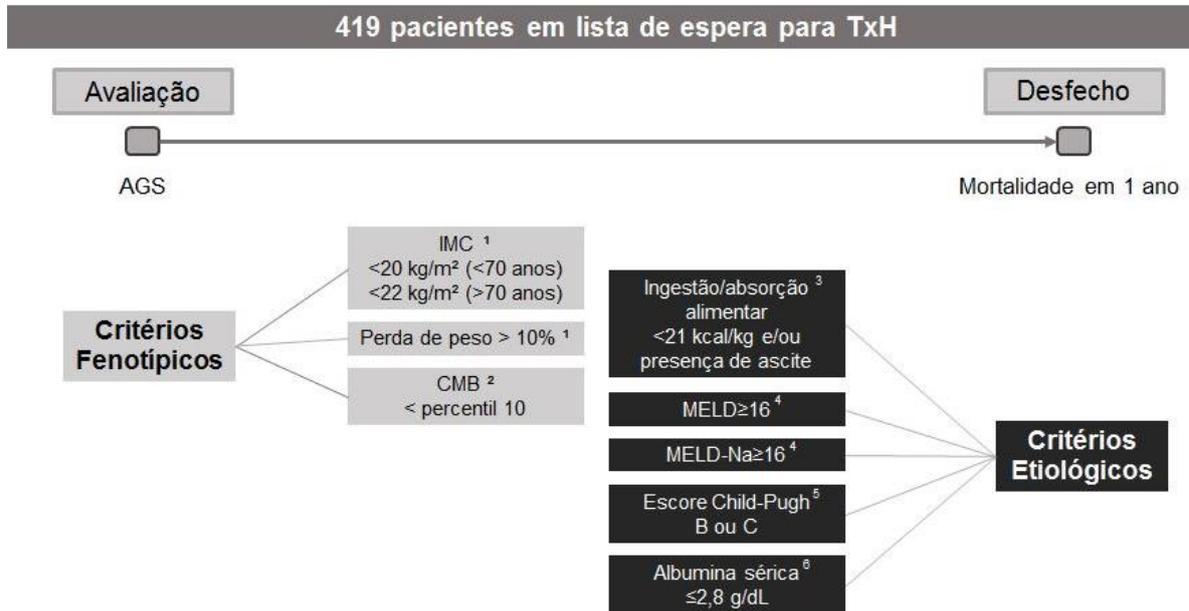
### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do estudo e seleção da amostra

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, unicêntrico, com 419 pacientes com cirrose hepática avançada em lista de espera para TxH avaliados em 2006/2007 (n=153) (FERREIRA et al., 2011), 2010/2011 (n=76) (FERREIRA et al., 2014), 2014/2015 (n=76) (RIBEIRO et al., 2018), 2015/2016 (n=63) (MIZUBUTI et al., 2021) e 2019/2021 (n=51) (FERREIRA, 2021). Pacientes maiores de 18 anos (no momento da avaliação inicial), com cirrose hepática e ativos em lista de espera para TxH no ambulatório de Transplantes do Instituto Alfa de Gastroenterologia – (Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais – Brasil) foram avaliados por pesquisadores treinados. Foram excluídos os pacientes com indicação de transplante de múltiplos órgãos ou retransplante, gestantes e lactantes. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (4.364.679) (ANEXO A).

Os pacientes foram diagnosticados com desnutrição pelos critérios GLIM se apresentassem ao menos um critério fenotípico e um etiológico (CEDERHOLM et al., 2019). Os critérios fenotípicos do GLIM incluíram o baixo IMC, a perda de peso involuntária, e a massa muscular reduzida (estimada por CMB). Os critérios etiológicos foram ingestão/absorção alimentar reduzida, escala MELD, escala MELD-Na, escore Child-Pugh e albumina sérica, como marcadores de gravidade da doença e inflamação. Os pontos de corte adotados foram descritos na Figura 1.

Figura 1 – Critérios fenotípicos e etiológicos utilizados e seus respectivos pontos de corte.



Legenda: AGS: Avaliação Global Subjetiva; CMB: circunferência muscular do braço; GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*; IMC: índice de massa corporal; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELD-Na: MELD ajustado para valores de sódio sérico.

1: pontos de corte sugeridos pelo comitê do GLIM (CEDERHOLM et al., 2019); 2: definido de acordo com os valores de referência para sexo e idade (FRISANCHO, 1981); 3: definido a partir da recomendação calórica mínima para pacientes com cirrose (30 kcal/kg) (PLAUTH et al., 2019) e considerando o ponto de corte de ingestão inferior a 70% do requerimento energético para indicação de terapia nutricional (SINGER et al., 2019) e/ou a presença de ascite, que dificulta a ingestão e digestão de alimentos; Parâmetros de gravidade da doença hepática: 4: escalas MELD (MALINCHOC et al., 2000) e MELD-Na (MACHICAO, 2017); 5: escore Child-Pugh (PUGH et al., 1973); 6: níveis de albumina sérica (PUGH et al., 1973).

Fonte: do Autor (2022).

### 3.2 Parâmetros de avaliação nutricional

Os dados antropométricos incluíram peso (usual e atual), porcentagem de perda de peso, altura, IMC, dobra cutânea tricípital (DCT), e circunferência do braço (CB). Para os pacientes com retenção hídrica, foi calculado o peso seco por meio da dedução absoluta do peso estimado de acordo com o grau de ascite/edema (JAMES, 1989). A porcentagem de perda de peso foi calculada considerando o peso usual como referência (peso usual – peso atual). O IMC, considerando-se o peso seco, também foi calculado (peso/altura<sup>2</sup>).

A CB e a DCT foram obtidas no braço não dominante. A CB foi realizada no ponto do meio entre o acrômio e o olécrano e foi aferida com fita inelástica, a DCT foi avaliada no

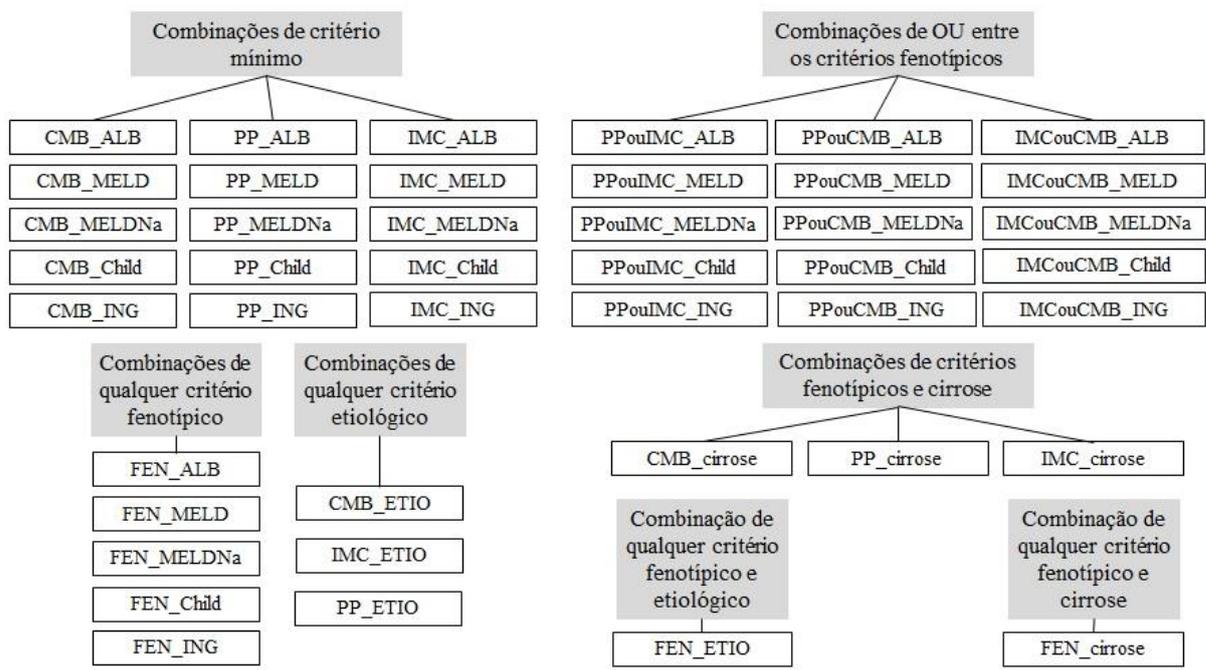
mesmo ponto que a CB com o adipômetro Lange Skinfold Caliper (Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, Maryland, USA), e a média de três medidas foi registrada. A CMB foi calculada considerando a CB, a DCT e o valor de pi ( $CMB = CB - (\pi \times DCT)$ ) (FRISANCHO, 1981).

A ingestão alimentar foi avaliada por Registro Alimentar de três dias não consecutivos para 356 pacientes e por Recordatório Alimentar de 24 horas para 63 pacientes. Contudo, não houve diferença significativa entre a ingestão calórica e a forma como a ingestão foi avaliada ( $U= 9352,00$ ;  $p>0,05$ ). Todos os pacientes receberam as informações necessárias para o preenchimento adequado das ferramentas. A quantidade de energia foi calculada pelos softwares DietPro5i® (Agromídia Software, Viçosa, Brasil) e Avanutri Online® (Avanutri Equipamentos de Avaliação Ltda, Três Rios, Brasil). A quantidade média de energia (calorias) consumida por dia foi dividida pelo peso seco do paciente para avaliação da adequação.

### **3.3 Combinações de critérios GLIM e outras variáveis analisadas**

Quarenta e três combinações de critérios GLIM foram realizadas e cada combinação foi comparada com o diagnóstico nutricional pela AGS e com os dados de mortalidade. As combinações consideraram apenas o critério mínimo do GLIM (pelo menos um critério fenotípico e um etiológico), mas também foram realizadas combinações considerando: a presença de qualquer critério fenotípico avaliado com cada critério etiológico; qualquer critério etiológico com cada critério fenotípico; uma combinação de qualquer fenotípico com qualquer etiológico; e combinações dos critérios fenotípicos (perda de peso involuntária, IMC, CMB ou qualquer um deles) com a presença de cirrose hepática (adotou-se que, pelo fato dos pacientes avaliados estarem em lista para TxH, todos apresentavam o diagnóstico de cirrose como critério etiológico). Ademais, foram realizadas outras combinações considerando-se a presença de dois critérios fenotípicos (um ou os dois), por exemplo, perda de peso involuntária ou baixo IMC, com cada critério etiológico. As combinações de critérios GLIM foram ilustradas na Figura 2.

Figura 2 – Ilustração das combinações de critérios GLIM realizadas.



Legenda: ALB: albumina sérica; cirrose: considera que todos os pacientes apresentavam critério etiológico por terem cirrose hepática; CMB: circunferência muscular do braço; Child-Pugh; ETIO: considera a presença de qualquer critério etiológico; IMC: índice de massa corporal; ING: ingestão/absorção alimentar reduzida; FEN: considera a presença de qualquer critério fenotípico; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para valores de sódio sérico; PP: perda de peso não intencional.

Fonte: do Autor (2022).

Os pacientes foram classificados pela AGS como nutridos (A), suspeita ou moderadamente desnutridos (B) e gravemente desnutridos (C) (DETSKY et al., 1987) (ANEXO B), e os pacientes com AGS B ou C foram agrupados juntos. Os dados de mortalidade foram obtidos por prontuário eletrônico considerando o período em que os pacientes estavam em lista de espera para TxH até um ano após a avaliação inicial.

Dados sociodemográficos (sexo e idade) e clínicos (escore Child-Pugh (PUGH et al., 1973), escore MELD (MALINCHOC et al., 2000), indicação para o TxH, albumina sérica e níveis de sódio sérico) também foram obtidos por prontuário eletrônico. Os valores de MELD ajustado para o sódio sérico (MELD-Na) foram calculados (MACHICAO, 2017).

### 3.4 Análises estatísticas

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Como algumas variáveis não possuíam distribuição normal ( $p < 0,05$ ), os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ).

A sensibilidade (SE), especificidade (ESP), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) em relação à AGS e a prevalência de desnutrição foram determinados para cada modelo GLIM. A SE e ESP foram avaliadas de acordo com a recomendação do Comitê do GLIM que estabelece a necessidade de valores  $> 80\%$  para validação da ferramenta (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Além disso, os valores de SE e ESP foram classificados em: concordância fraca (SE ou ESP  $< 50\%$ ) e concordância razoável (SE ou ESP  $> 80\%$  e ambas  $> 50\%$ ) (POWER et al., 2018).

Modelos de Regressão de Cox foram utilizados para identificar quais combinações de critérios GLIM são preditoras de mortalidade. As combinações de critérios GLIM foram incluídas em modelos ajustados por sexo, idade, presença de ascite, presença de edema e diagnóstico de hepatocarcinoma. O Comitê do GLIM recomenda uma razão de risco (*Hazard ratio* – HR)  $\geq 2,0$  para validação preditiva (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020).

Foi realizado cálculo de poder *post hoc* considerando os modelos GLIM preditores de mortalidade com HR  $\geq 2,0$ , utilizando o software Gpower versão 3.1 (FAUL et al., 2007). O software Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 23.0 foi utilizado nas análises. O valor de p de 0,05 foi considerado significativo.

### ***3.5 Machine Learning***

O *Machine Learning* (ML) envolve diferentes modelos computacionais para tomada de decisão. No presente estudo, o objetivo foi avaliar a capacidade das 43 combinações de GLIM de diagnosticar desnutrição (considerando a AGS como padrão). Além disso, variáveis que compõe as combinações de GLIM também foram incluídas isoladamente, além das variáveis sociodemográficas para aplicar as técnicas de ML.

O conjunto de dados avaliado pelo ML incluiu 73 variáveis para o modelo da AGS, sendo 64 categóricas e nove numéricas. As variáveis numéricas foram idade, escore MELD e MELD-Na, escore Child-Pugh, níveis de albumina sérica, perda de peso, IMC, CMB e calorias por quilo. As categóricas incluíram as 43 combinações de critérios GLIM, classificadas em duas categorias: modelos GLIM, diagnóstico da AGS e as classificações de perda de peso, IMC, CMB e ingestão reduzida (0: adequado, 1: inadequado), sexo (0: feminino, 1: masculino), idoso (0: até 60 anos de idade, 1: 60 anos ou mais), cirrose etanólica/viral/vírus B/vírus C/NASH/autoimune/hepatocarcinoma/outras etiologias, edema e ascite (0: ausente, 1: presente), classificação escore MELD, MELD-Na, escore Child-Pugh e

albumina sérica (0: doença leve, 1: doença grave). As variáveis numéricas foram apresentadas em seus números absolutos.

Para desenvolver os modelos de ML, foi escolhido o algoritmo *Random Forest*. *Random Forest* é um conjunto de árvores de decisão que combina árvores para desenvolver uma melhor classificação de dados (BREIMAN, 2001). Esse método foi selecionado com base na habilidade em explicar a desnutrição de acordo com a AGS. O *Random Forest* também foi combinado com explicações aditivas de Shapley (SHAP), que atribuem um valor a cada variável com base na mudança na previsão do modelo esperado ao condicionar a variável (LUNDBERG; LEE, 2017). O SHAP foi usado para explicar a desnutrição de acordo com a AGS. Além disso, na sessão de resultados foram descritas as métricas de desempenho do modelo de ML (acurácia, área abaixo da curva (AAC), precisão e *recall*) para avaliar a capacidade do modelo em prever as variáveis de interesse. As variáveis de interesse usadas pelo modelo para a tomada de decisão estão organizadas de acordo com o grau de importância para a tomada de decisão (verticalmente). Cada ponto disperso na linha das variáveis da figura faz referência a um paciente. A cor rosa indica os maiores valores do conjunto de dados (daquela variável) e a cor azul indica os menores valores.

O algoritmo de ML foi executado de acordo com os seguintes passos: I) o conjunto de dados original foi dividido em 80% para o conjunto treinamento e 20% para o conjunto teste; II) no conjunto de treinamento, o conjunto de dados foi dividido em um conjunto de validação, foi executada uma validação cruzada usando *grid search CV* para estimar os melhores hiperparâmetros; III) o conjunto teste foi analisado; IV) como o conjunto de dados era desbalanceado, foi usado o SMOTE para “superamostrar” a classe minoritária.

#### **4 RESULTADOS**

Quatrocentos e vinte e nove pacientes foram avaliados inicialmente. Três pacientes foram excluídos por terem sido submetidos a transplante múltiplo (fígado-rim) e sete foram excluídos por terem sido transferidos para outro centro, assim, 419 pacientes foram incluídos nas análises. A maior parte dos pacientes era do sexo masculino (69,2%), e a principal indicação para TxH foi cirrose etanólica (55,4%). A maioria dos pacientes foi classificada como Child-Pugh B (57,7%). De acordo com a AGS, na avaliação inicial, 286 pacientes (68,8%) estavam desnutridos. As características da amostra estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos, clínicos, nutricionais e mortalidade de pacientes em lista de espera para transplante hepático.

<b>Variáveis</b>	<b>N (%) / mediana (IIQ)</b>
<b>Socioeconômicas</b>	
Idade (anos)	52,0 (46,0; 59,0)
Sexo	
<i>Masculino</i>	290 (69,2)
<i>Feminino</i>	129 (30,8)
<b>Parâmetros da Doença Hepática</b>	
Etiologia	
<i>Etanólica</i>	231 (55,4)
<i>Viral</i>	144 (34,4)
<i>Autoimune</i>	40 (9,6)
<i>DHGNA</i>	5 (1,2)
<i>Outras**</i>	112 (26,7)
Child–Pugh	
<i>A</i>	86 (21,9)
<i>B</i>	226 (57,7)
<i>C</i>	80 (20,4)
MELD	15,0 (13,0; 18,0)
MELD-Na	17,0 (13,7; 20,0)
Presença de ascite	215 (53,3)
Presença de edema	207 (55,2)
<b>Avaliação Nutricional</b>	
AGS	
<i>A</i>	130 (31,2)
<i>B/C</i>	286 (68,8)
IMC (peso seco) (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 (21,9; 28,3)
CMB (cm)	23,3 (21,1; 25,6)
Ingestão energética (kcal/kg)	22,1 (17,1; 28,3)
<b>Mortalidade em 1 ano</b>	<b>78 (18,6)</b>

Legenda: AGS: Avaliação Global Subjetiva; CMB: circunferência muscular do braço; DHGNA: doença hepática gordurosa não-alcóolica; IMC: índice de massa corporal; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELD-Na: MELD ajustado para os valores de sódio sérico. \*\*outras etiologias incluem cirrose criptogênica, esquistossomose, Doença de Caroli, hemocromatose, Síndrome de Budd-Chiari, cirrose biliar primária, colangite esclerosante e hepatocarcinoma (14,1%).

Fonte: do Autor (2022).

Os percentuais de ocorrência dos critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM estão descritas na Tabela 3. O critério fenotípico mais prevalente foi CMB e o menos prevalente foi o baixo IMC. O critério etiológico mais prevalente foi o escore Child-Pugh (B ou C), seguido do escore MELD-Na e MELD. A albumina sérica baixa foi o critério etiológico menos prevalente.

Tabela 3 – Percentual de ocorrência dos critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM em pacientes em lista de espera para transplante hepático.

<b>Critérios GLIM</b>	<b>N (%)</b>
<b>Critérios fenotípicos</b>	
Baixo IMC	46 (11,4)
Perda de peso não intencional	108 (27,0)
CMB reduzida	203 (49,3)
<b>Critérios etiológicos</b>	
Ingestão/absorção alimentar reduzida	280 (66,8)
Gravidade da doença	
<i>MELD</i> $\geq 16$	198 (48,8)
<i>MELD-Na</i> $\geq 16$	238 (59,6)
<i>Child-Pugh B/C</i>	306 (78,1)
<i>Albumina sérica</i> $\leq 2,8\text{g/dL}$	120 (29,6)

Legenda: CMB: circunferência muscular do braço; IMC: índice de massa corporal; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELD-Na: MELD ajustado para os valores de sódio sérico.

Fonte: do Autor (2022).

A prevalência de desnutrição de acordo com as diferentes combinações de GLIM e a SE, ESP, VPP e VPN para cada combinação em comparação a AGS foram descritas na Tabela 4. Nenhuma combinação de critérios GLIM apresentou SE e ESP > 80%. A maioria dos modelos GLIM (88%) apresentou SE e/ou ESP < 50% com a AGS. A prevalência de desnutrição variou de 3,1% a 58,2% entre os modelos GLIM. As combinações que indicaram menor prevalência de desnutrição foram as que usaram o IMC como critério fenotípico e albumina sérica ( $\leq 2,8\text{g/dL}$ ) como critério etiológico. Os modelos com a prevalência mais próxima à da AGS foram os modelos com a CMB e FEN como critério fenotípico e os modelos com escore Child-Pugh, MELD-Na, ETIO e “cirrose” como critérios etiológicos.

Tabela 4 – Desnutrição de pacientes em lista de espera para transplante hepático de acordo com diferentes combinações de critérios GLIM, incluindo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para cada modelo GLIM comparado à AGS (Continua).

<b>Modelos GLIM</b>	<b>Desnutrição (%)</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Valor preditivo positivo (%)</b>	<b>Valor preditivo negativo (%)</b>
FEN_cirroze	58,2	69,2	65,4	81,5	49,1
FEN_ETIO	54,4	66,8	72,3	84,1	49,7
CMB_cirroze	49,3	59,7	74,2	83,7	45,5
CMB_ALB	48,5	59,1	75,6	84,5	45,1
FEN_Child	48,2	59,3	75,6	84,1	46,0
PPouCMB_Child	47,7	58,6	75,6	84,0	45,6
CMB_ETIO	45,3	58,0	80,5	86,8	46,4
PPouCMB_ING	41,2	52,5	84,4	88,3	44,2
FEN_ING	40,8	53,3	84,4	88,4	44,7
IMCouCMB_Child	40,3	51,1	82,9	86,7	43,8
CMB_Child	39,7	50,0	82,6	86,4	42,9
IMCouCMB_ING	37,0	48,4	89,0	90,8	43,5
FEN_MELDNa	36,1	44,1	80,2	82,6	40,1
PPouCMB_MELDNa	35,8	43,7	80,2	82,5	39,9
CMB_ING	34,4	47,3	88,8	90,6	42,6
CMB_MELDNa	30,6	38,6	86,3	85,8	39,5
IMCouCMB_MELDNa	30,6	38,9	86,5	86,1	39,8
FEN_MELD	30,0	36,6	83,5	82,8	37,7
PPouCMB_MELD	29,8	36,2	83,5	82,6	37,6
PP_cirroze	27,0	33,3	87,0	85,2	36,8
PPouIMC_Child	26,0	33,2	89,4	87,3	38,1
CMB_MELD	25,6	32,6	89,6	87,3	37,8
IMCouCMB_MELD	25,6	33,0	89,8	87,5	38,1
PP_ETIO	24,3	31,9	88,6	86,3	36,7
PP_Child	23,2	29,2	89,8	86,4	36,6
PPouIMC_ING	21,5	28,3	93,6	90,8	36,8

Tabela 4 – Desnutrição de pacientes em lista de espera para transplante hepático de acordo com diferentes combinações de critérios GLIM, incluindo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para cada modelo GLIM comparado à AGS (Conclusão).

Modelos GLIM	Desnutrição (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)
FEN_ALB	18,7	25,1	95,2	92,1	36,1
PPouCMB _ALB	18,5	24,7	95,2	92,0	36,0
PPouIMC _MELDNa	18,5	23,3	91,3	85,1	35,7
PP_ING	18,4	23,7	93,1	88,9	34,5
IMCouCMB _ALB	15,8	21,5	96,8	93,8	35,4
PPouIMC_MELD	15,8	19,6	92,1	84,4	34,5
PP_MELDNa	15,4	18,7	91,6	83,1	33,9
PP_MELD	13,9	16,5	91,7	81,5	33,0
IMC_cirrose	11,4	16,2	99,2	97,8	34,6
IMC_ETIO	10,7	15,8	99,2	97,8	34,5
PPouIMC _ALB	9,6	12,9	97,6	92,3	33,2
IMC_Child	9,1	12,7	99,1	97,1	33,2
PP_ALB	8,7	11,5	97,5	91,2	32,7
IMC_ING	8,4	12,7	100,0	100,0	33,6
IMC_MELDNa	7,8	11,1	99,2	96,7	33,8
IMC_MELD	6,1	8,9	100,0	100,0	33,1
IMC_ALB	3,1	4,4	100,0	100,0	31,3

Legenda: ALB: albumina sérica; CMB: circunferência muscular do braço; Child: classificação Child-Pugh; cirrose: considera que todos os pacientes tem critério etiológico devido ao diagnóstico de cirrose hepática; ETIO: qualquer critério etiológico analisado (MELD, MELD-Na, Child-Pugh e ALB) combinado com OU; IMC: índice de massa corporal; ING: ingestão/absorção alimentar reduzida; FEN: qualquer critério fenotípico analisado (PP, IMC e CMB) combinado com OU; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para sódio sérico; PP: perda de peso não intencional.

Fonte: do Autor (2022).

Na tabela 5, as métricas de desempenho do modelo de ML *Random Forest* estão demonstradas. O modelo apresentou valores satisfatórios de acurácia, AAC, precisão e recall. Com base nas métricas de desempenho, o modelo de decisão *Random Forest* se mostrou satisfatório para avaliar o quanto as variáveis e os modelos GLIM se assemelhavam ao

diagnóstico de desnutrição pela AGS. Em resumo, as métricas indicaram que o modelo foi capaz de predizer corretamente a desnutrição (considerando a AGS como padrão).

Tabela 5 – Métricas para avaliar o desempenho da análise por um modelo de *Machine Learning*.

<b>Métricas</b>	<b><i>Random Forest</i></b>
Acurácia	0,75
AAC	0,80
Precisão	0,84
<i>Recall</i>	0,79

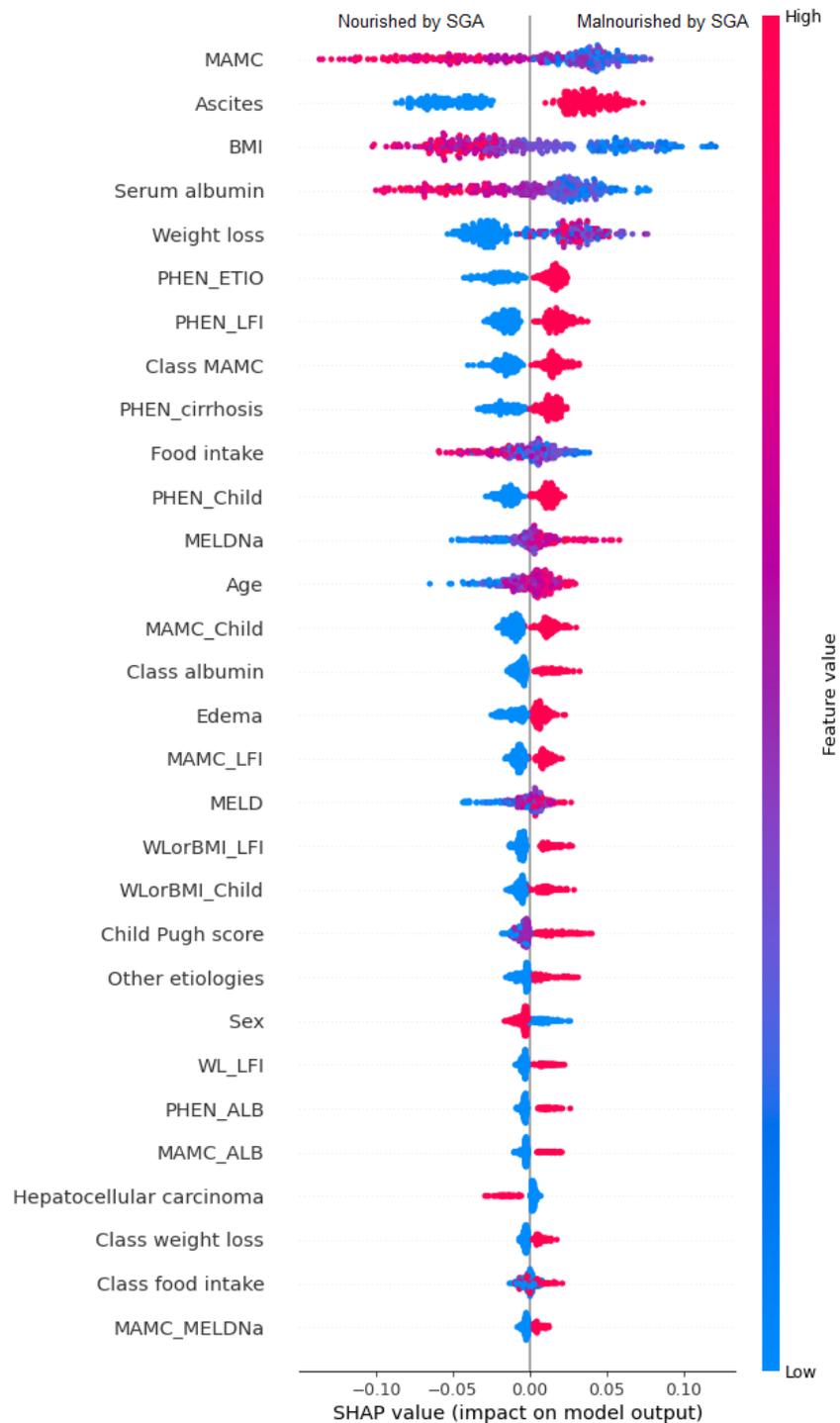
Legenda: AAC: área abaixo da curva.

Fonte: do Autor (2022).

A Figura 3 apresenta as variáveis (verticalmente, em ordem de importância) utilizadas para a tomada de decisão do modelo de ML. A linha vertical da figura determina duas áreas que representam os indivíduos nutridos pela AGS (esquerda) e os desnutridos pela AGS (direita). As variáveis categóricas devem ser lidas de acordo com a cor: azul (classe 0) e rosa (classe 1). Variáveis contínuas, como por exemplo, a CMB (cm), IMC (kg/m<sup>2</sup>), escore MELD e MELD-Na, escore Child-Pugh, também foram representadas na figura de acordo com a escala de cor (maiores valores em rosa, valores intermediários em roxo e menores valores em azul).

A CMB foi a variável mais importante para o modelo determinar desnutrição, considerando o diagnóstico pela AGS como padrão, seguida da presença de ascite. Entre as 43 combinações de critérios GLIM, 12 foram consideradas relevantes para diagnosticar desnutrição quando comparadas a AGS. O modelo GLIM mais utilizado para a predição do ML foi o modelo FEN\_ETIO. Nos demais, o principal critério fenotípico foi a CMB e a presença de qualquer critério fenotípico (FEN), e os principais critérios etiológicos foram o escore Child-Pugh e a ingestão/absorção alimentar reduzida (Figura 3). Também é importante ressaltar que o critério mais prevalente nas combinações FEN foi a CMB reduzida (81,6-83,6%) e o escore Child-Pugh foi o mais prevalente nas combinações ETIO (86,0-89,8%).

Figura 3 – Variáveis importantes para a tomada de decisão de acordo com o modelo de *Random Forest* para desnutrição de acordo com o diagnóstico da AGS em pacientes em lista de espera para transplante hepático.



Legenda: Age: idade; alcoholic cirrhosis: cirrose etanólica; Ascites: presença de ascite; BMI: índice de massa corporal; Child-Pugh score: escore Child-Pugh; Class MAMC: classificação da circunferência muscular do braço (CMB); edema: presença de edema; food intake: ingestão alimentar (kcal/kg); MAMC: CMB (cm); MAMC\_ETIO: qualquer critério etiológico combinado com a CMB reduzida; MAMC\_MELDNa: combinação da CMB reduzida com escore MELDNa; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para valores de sódio sérico; NASH: doença hepática gordurosa não-alcóolica; other etiologies: outras etiologias; PHEN\_cirrhosis:

qualquer critério fenotípico associado ao diagnóstico de cirrose; PHEN\_Child: qualquer critério fenotípico associado ao escore Child-Pugh; PHEN\_ETIO: qualquer critério fenotípico associado a qualquer critério etiológico; PHEN\_LFI: qualquer critério fenotípico associado a ingestão/absorção alimentar reduzida; PHEN\_MELD: qualquer critério fenotípico associado ao escore MELD; serum albumin: albumina sérica (g/dl); sex: sexo; SGA: avaliação global subjetiva (AGS); viral cirrhosis: cirrose viral; weight loss: perda de peso não intencional (em kg).

Fonte: do Autor (2022).

Em relação à mortalidade, foram registrados 78 óbitos (18,6%) até um ano após a avaliação. A mediana de tempo entre a avaliação e a ocorrência de óbito foi de 169 dias (73-288). Nos modelos de regressão multivariados ajustados, 15 combinações de critérios GLIM foram preditoras de mortalidade, dentre as quais nove combinações apresentaram  $HR \geq 2,0$ . (Tabela 6). Os resultados dos modelos GLIM que não foram preditores foram descritos na Tabela S1. Entre as nove combinações GLIM com  $HR \geq 2,0$ , oito apresentavam a CMB (sozinha ou acompanhada de outro critério fenotípico) como critério fenotípico e em oito combinações o MELD/MELD-Na estava presente como critério etiológico. A Figura 4 sumariza as combinações de critérios GLIM com melhor desempenho em cada análise.

Tabela 6 – Modelos GLIM preditores de mortalidade em um ano em pacientes em lista de espera para transplante hepático.

	<b>Modelos GLIM</b>	<b>Valor-p</b>	<b>HR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Modelo 1</b>	CMB_MELDNa	0,001	2,417	1419-4,116
<b>Modelo 2</b>	CMB_MELD	0,001	2,381	1,431-3,962
<b>Modelo 3</b>	IMCouCMB_MELDNa	0,001	2,381	1,402-4,044
<b>Modelo 4</b>	IMCouCMB_MELD	0,001	2,347	1,414-3,896
<b>Modelo 5</b>	PP_ALB	0,019	2,229	1,144-4,343
<b>Modelo 6</b>	PPouCMB_MELDNa	0,003	2,212	1,308-3,741
<b>Modelo 7</b>	FEN_MELDNa	0,004	2,145	1,271-3,620
<b>Modelo 8</b>	PPouCMB_MELD	0,004	2,120	1,276-3,521
<b>Modelo 9</b>	FEN_MELD	0,005	2,068	1,246-3,431
<b>Modelo 10</b>	IMCouCMB_ALB	0,015	1,989	1,145-3,455
<b>Modelo 11</b>	PPouIMC_ALB	0,046	1,921	1,012-3,647
<b>Modelo 12</b>	CMB_Child	0,030	1,786	1,056-3,021
<b>Modelo 13</b>	PPouCMB_ALB	0,036	1,776	1,038-3,038
<b>Modelo 14</b>	FEN_ALB	0,048	1,719	1006-2,940
<b>Modelo 15</b>	IMCouCMB_Child	0,043	1,711	1,017-2,880

Legenda: ALB: albumina sérica; CMB: circunferência muscular do braço; Child: escore Child-Pugh; FEN: considera a presença de qualquer critério fenotípico; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para valores de sódio sérico; PP: perda de peso não intencional. Os modelos de regressão multivariados foram ajustados por sexo, idade, presença de ascite e edema e diagnóstico de hepatocarcinoma.

Fonte: do Autor (2022).

Figura 4 – Melhores combinações de critérios GLIM de acordo com cada análise realizada.

SE/ESP	Machine Learning	Sobrevida
FEN_ING	FEN_ETIO	CMB_MELDNa
CMB_ETIO	FEN_ING	CMB_MELD
CMB_Child	FEN_cirrose	IMCouCMB_MELDNa
PPouCMB_ING	FEN_Child	IMCouCMB_MELD
IMCouCMB_Child	CMB_Child	PP_ALB
	CMB_ING	PPouCMB_MELDNa
	PPouIMC_ING	FEN_MELDNa
	PPouIMC_Child	PPouCMB_MELD
	PP_ING	FEN_MELD
	FEN_ALB	
	CMB_ALB	
	MAMC_MELDNa	

Legenda: ALB: albumina sérica; CMB: circunferência muscular do braço; Child: classificação Child-Pugh; cirrose: considera que todos os pacientes tem critério etiológico devido ao diagnóstico de cirrose hepática; ESP: especificidade; ETIO: qualquer critério etiológico analisado (MELD, MELD-Na, Child-Pugh e ALB) combinado com OU; IMC: índice de massa corporal; ING: ingestão/absorção alimentar reduzida; FEN: qualquer critério fenotípico analisado (PP, IMC e CMB) combinado com OU; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para sódio sérico; PP: perda de peso não intencional; SE: sensibilidade.

Fonte: do Autor (2022).

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo validar os critérios GLIM em pacientes em lista para TxH por meio de validação concorrente e preditiva. As análises identificaram importante variação na prevalência de desnutrição entre as diferentes combinações de GLIM, e a combinação que apresentou maior prevalência de desnutrição foi a que considerou a presença de qualquer critério fenotípico combinado ao diagnóstico de cirrose hepática (FEN\_cirrose). A variação do diagnóstico de desnutrição pelos critérios GLIM era esperada e já foi reportada por outros autores em outras populações clínicas, com prevalência de desnutrição que variou de 17,6 a 80%, apesar de a maioria dos estudos não descrever quais combinações de critérios foram realizadas e/ou realizar apenas combinações de critério mínimo (um fenotípico e um etiológico) (ALLARD et al., 2020; CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019; KARAVETIAN et al., 2019; LINDQVIST et al., 2020; MATSUMOTO et al., 2020; SANZ-PARÍS et al., 2020; SHIMIZU et al., 2019; SKEIE et al., 2020; WOJTECZEK et al., 2020; YILMAZ et al., 2020).

A maioria dos modelos GLIM apresentou SE e ESP fraca em relação à AGS. Entretanto, três modelos GLIM apresentaram concordância razoável (POWER et al., 2018). Tais modelos incluíram a CMB reduzida como critério fenotípico e o escore Child-Pugh ou a presença de qualquer critério etiológico como critérios etiológicos. A relação entre SE e ESP encontrada em outros estudos que usaram o GLIM em diferentes populações tem sido diversa. Allard e colaboradores (2020) encontraram SE de fraca a razoável e ESP de razoável a boa usando perda de peso involuntária e baixo IMC; e ingestão alimentar reduzida e níveis de proteína C-reativa (PCR) como critérios fenotípicos e etiológicos, respectivamente, em pacientes adultos hospitalizados (ALLARD et al., 2020). Em contrapartida, Bellanti e colaboradores (2020) encontraram SE boa e ESP fraca usando perda de peso involuntária, baixo IMC, índice de massa livre de gordura reduzido, índice de massa muscular apendicular reduzido (como critérios fenotípicos) e sedimentação de eritrócitos, nível de PCR e a MAN-R (para avaliar ingestão alimentar reduzida) (como critérios etiológicos) em pacientes idosos hospitalizados (BELLANTI et al., 2020). Estudos que encontraram SE e ESP > 80% entre o GLIM e a AGS foram realizados em pacientes hospitalizados com diferentes condições clínicas e consideraram diferentes critérios GLIM, principalmente no que tange a parâmetros de avaliação da massa muscular (índice de massa livre de gordura, circunferência da panturrilha, espessura do músculo adutor do polegar, força de preensão palmar e exame físico) (BALCI et al., 2020; BRITO et al., 2021; BURGEL et al., 2021).

Nesse sentido, apesar de as combinações não terem alcançado o ponto de corte recomendado para validação no presente estudo, os valores de SE e ESP variaram de acordo com os critérios GLIM e combinações realizadas e algumas combinações foram razoáveis (FEN\_ING, CMB\_ETIO, CMB\_Child, PPouCMB\_ING e IMCouCMB\_Child). Além disso, até onde se sabe, não há estudos em pacientes com cirrose hepática que avaliem a SE e ESP entre os pacientes desnutridos diagnosticados pelo GLIM e pela AGS. Contudo, como demonstrado em outros estudos, a SE dos modelos GLIM foi menor quando havia apenas a combinação de critério mínimo (um fenotípico e um etiológico), enquanto que os modelos que combinaram mais de um critério (fenotípico e/ou etiológico) tiveram maior SE. Assim, esse achado pode indicar que o diagnóstico de desnutrição pelo GLIM pode ter maior valor clínico quando mais de um critério é combinado (ALLARD et al., 2020; HENRIQUE et al., 2020), e que usar um número limitado de critérios pode subdiagnosticar desnutrição, pelo menos em pacientes com cirrose.

No que diz respeito à análise de ML, foi possível perceber que 12 modelos GLIM se destacaram, na qual utilizar a CMB reduzida como critério fenotípico ou explorar a presença de qualquer critério avaliado (juntamente com a CMB), combinando-a com parâmetros de gravidade da doença e ingestão/absorção alimentar reduzida está relacionado à desnutrição diagnosticada pela AGS. Os modelos GLIM que usaram a CMB reduzida também foram modelos preditores de mortalidade em um ano. Esse achado corrobora com o fato de que em pacientes com cirrose, a massa muscular reduzida é preditora de desfechos adversos, como piores escores de qualidade de vida (HAMAGUCHI et al., 2014), complicações pós-operatórias (HIGASHI et al., 2016), prognóstico negativo (HANAI et al., 2015; HARIMOTO et al., 2016; IRITANI et al., 2015; KAIDO et al., 2013), incapacidade física (HAYASHI et al., 2013) e está associada à maior mortalidade em lista e maior morbimortalidade pós-TxH (DURAND; BUYSE; FRANCOZ, 2014; VAN VUGT et al., 2016).

Atualmente, é bem estabelecido na literatura que a avaliação da massa muscular realizada por TC é a técnica mais recomendada e mais estudada quanto à ocorrência de desfechos adversos (DURAND; BUYSE; FRANCOZ, 2014; VAN VUGT et al., 2018). Contudo, embora a maioria dos pacientes em lista de espera para TxH sejam submetidos a TC, sua utilização para avaliação da massa muscular ainda é pouco frequente na prática clínica dos centros de TxH (TANTAI et al., 2022). Nesse sentido, o uso de parâmetros simples, de baixo custo e que não sejam influenciados pelo estado de hidratação, como a CMB, vem sendo recomendado e pode auxiliar na identificação de indivíduos em maior risco

(BARAZZONI et al., 2022). Ademais, dentre as ferramentas avaliadas no presente estudo, parece que a CMB é o marcador mais fidedigno de estado nutricional e mortalidade.

Nos resultados da análise de ML, outras variáveis além dos modelos GLIM, como a presença de ascite, foram consideradas preditoras importantes. A presença de ascite e edema pode predispor à saciedade precoce, à intolerância ao exercício e pode comprometer a mobilidade (AQEL et al., 2005), alterações que podem favorecer o comprometimento do estado nutricional e a depleção de força e massa muscular. Além disso, algumas variáveis clínicas e sociodemográficas também foram utilizadas para decisão na análise e podem contribuir com a avaliação nutricional dos pacientes.

O uso de variáveis antropométricas isoladas (como o IMC e a perda de peso), embora tenham sido relevantes para a análise de ML podem ser limitados devido à presença de ascite e edema (CORREIA, 2018; JENSEN et al., 2019; MADDEN; SMITH, 2016) que são frequentemente presentes em pacientes em lista para TxH. Valores baixos de IMC são relacionados à desnutrição, contudo, o IMC não difere gordura corporal, massa muscular e estado de hidratação, e maiores valores de IMC podem indicar tanto a presença de ascite/edema quanto obesidade, mesmo quando há o desconto (GONZALEZ; CORREIA; HEYMSFIELD, 2017). Além disso, no presente estudo, o IMC e o percentual de perda de peso foram calculados com base no peso seco, que é uma medida estimada, subjetiva e o cálculo foi realizado com o desconto absoluto ao invés de relativo, que seria o recomendado (MERLI et al., 2019).

Em relação à sobrevida, foi demonstrado que 15 dos 43 modelos GLIM foram considerados preditores de mortalidade em um ano, no entanto, apenas nove atingiram os critérios do Comitê GLIM de  $HR \geq 2,0$  (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Dentre as combinações relacionadas com a ocorrência de óbito, a CMB reduzida tem novamente destaque como critério fenotípico e os marcadores de doença hepática que utilizam MELD ou  $MELD-Na \geq 16$  como critérios etiológicos. Os valores de MELD e MELD-Na são geralmente calculados para todos os pacientes em lista para TxH e seu valor prognóstico é estabelecido na literatura (CHO et al., 2011; MARRONI et al., 2012; NEY et al., 2015). Entretanto, é importante destacar que não há ponto de corte específico de escore MELD e MELD-Na para categorizar a gravidade da doença. No presente estudo, foi realizada curva ROC para estabelecer o ponto de corte de MELD e MELD-Na associado à mortalidade, e o ponto de

corte encontrado foi o 16 (dados não mostrados). Isto justifica o maior número de combinações com MELD e MELD-Na  $\geq 16$  como preditoras de mortalidade.

Em relação aos marcadores de gravidade da doença hepática, foi observado que o escore Child-Pugh foi o critério etiológico mais presente nas combinações com SE/ESP razoável e que foram preditoras de desnutrição no ML, considerando a AGS como padrão. Enquanto na análise de sobrevida, entre os nove modelos GLIM com  $HR \geq 2,0$  os critérios etiológicos presentes foram MELD-Na, MELD e albumina sérica. No entanto, combinações com Child-Pugh também foram consideradas preditoras de mortalidade (com  $HR < 2,0$ ). Esse achado corrobora com o exposto na literatura, em que o escore Child-Pugh é mais relacionado a alterações do estado nutricional (anorexia, alteração de paladar, saciedade precoce, ascite) (NEY et al., 2017) e o MELD/MELD-Na é mais relacionado ao prognóstico e sobrevida dos pacientes, embora o escore Child-Pugh também apresente valor prognóstico (CHO et al., 2011; MARRONI et al., 2012). Nesse sentido, como a avaliação dos escores Child-Pugh e MELD/MELD-Na fazem parte dos protocolos de acompanhamento de pacientes com cirrose, é importante que ambas as variáveis sejam incluídas como critérios etiológicos em modelos GLIM para esse público. Além disso, nenhum parâmetro de gravidade da doença hepática isolado foi considerado preditor de mortalidade no presente estudo. O que pode indicar que, se associado a marcadores de massa muscular reduzida (como a CMB), os parâmetros de gravidade são melhores preditores de eventos adversos, como demonstrado em trabalhos anteriores (HAMAGUCHI et al., 2019; MONTANO-LOZA et al., 2015; SANTOS et al., 2022; STIRNIMANN et al., 2018).

Ainda sobre o papel da ingestão alimentar como critério etiológico nos modelos GLIM, é importante destacar que este critério sozinho pouco contribuiu para o diagnóstico de desnutrição e predição de mortalidade. Em estudo preliminar do nosso grupo, sobre o desempenho dos critérios GLIM, já havíamos percebido que a ingestão alimentar inferior a 50% das necessidades energéticas obtidas por calorimetria indireta, não auxiliou no diagnóstico de desnutrição e predição de complicações (SANTOS et al., 2022). Assim, no presente trabalho, optamos por adotar ponto de corte de 70% em relação à recomendação calórica mínima para pacientes com cirrose (PLAETH et al., 2019). A presença de ascite também foi considerada, visto que pode dificultar a ingestão e absorção de alimentos (AQEL et al., 2005; LINDQVIST et al., 2020; QUIQLEY, 1996). Apesar disso, a ingestão/absorção de alimentos reduzida foi um critério relevante na análise de ML. Estudos sobre como o desempenho deste critério etiológico pode ser melhorado para essa população são necessários.

Por último, um dos nove modelos GLIM que foram preditores de mortalidade foi o modelo PP\_ALB. Porém, esse modelo não foi considerado relevante na análise de ML e apresentou concordância fraca com a AGS. A albumina sérica é um marcador de inflamação e é um parâmetro incluído no escore Child-Pugh para se estabelecer a gravidade da doença. Ademais, é estabelecido na literatura que baixos valores de albumina sérica estão relacionados à maior morbimortalidade de pacientes com cirrose (MALLIK et al., 2022; SKLADANY et al., 2021). Entretanto, como disposto anteriormente, a perda de peso é um parâmetro subjetivo devido ao cálculo do peso seco dos pacientes. Nesse sentido, embora a perda de peso também tenha tido importância nesse modelo GLIM, é provável que a albumina sérica reduzida tenha favorecido a associação com a ocorrência de óbito, já que foi um critério presente em outras combinações preditoras de mortalidade (com HR < 2,0).

Até onde sabemos, esse é estudo pioneiro a validar combinações de critérios GLIM em pacientes com cirrose hepática avançada usando técnicas de ML para prever desnutrição (com base no diagnóstico de uma ferramenta padrão semi-ouro – AGS). Foram avaliadas 43 diferentes combinações de critérios GLIM, com combinações que vão além de considerar apenas o critério mínimo do GLIM, o que fez com que fosse possível analisar com clareza o desempenho de cada critério. Foram demonstradas todas as diferentes combinações de critérios GLIM e suas respectivas prevalências e valor preditivo (relacionado à mortalidade em um ano) e todos os passos de validação recomendados pelo Comitê do GLIM foram seguidos. Ademais, o presente estudo tem amostra grande e realizou dois tipos de análise de validação (concorrente e preditiva). Um cálculo de poder *post hoc*, considerando um nível de significância de 5%, forneceu um poder de 100% para demonstrar a diferença na ocorrência de óbito entre pacientes nutridos e desnutridos de acordo com os modelos GLIM, considerando as seguintes combinações de critérios: FEN\_MELD, PPouCMB\_MELD, FEN\_MELDNa, PPouCMB\_MELDNa, PP\_ALB, IMCouCMB\_MELD, CMB\_MELD, IMCouCMB\_MELDNa, CMB\_MELDNa, respectivamente. O cálculo de poder *post hoc* para todos os modelos GLIM foi descrito na Tabela S2.

Contudo, o presente estudo apresenta algumas limitações que merecem ser discutidas. Os dados foram acessados retrospectivamente, nesse sentido, não foi possível verificar a duração da perda de peso não intencional e da ingestão alimentar reduzida, como sugerido pelo Comitê do GLIM (CEDERHOLM et al., 2019), devido à falta de registro. O padrão semi-ouro utilizado (AGS) apresenta limitações e pode subestimar a perda de massa muscular na população estudada (MERLI et al., 2019). A aplicação da AGS exige

treinamento e alguns parâmetros são diretamente influenciados por características da doença hepática (como a ascite e edema). Apesar das limitações, a AGS é considerada método adequado para avaliar o estado nutricional de pacientes em lista de espera para TxH (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019). Ademais, a ferramenta *Royal Free Hospital Global Assessment* (RFH-GA), específica e validada para pacientes com cirrose hepática, é parcialmente subjetiva e não pode ser obtida retrospectivamente. Porém, os critérios avaliados pela RFH-GA estão incluídos em uma das combinações GLIM desenvolvidas no estudo (IMCouCMB\_ING). Não foi possível executar um modelo de ML considerando a mortalidade como variável desfecho, pois o algoritmo não alcançou as métricas de desempenho necessárias. O cálculo do peso seco foi realizado por meio do desconto absoluto dos valores estimados de acordo com o grau de ascite/edema. Os pacientes não foram submetidos a protocolos de triagem nutricional, pois por se tratarem de pacientes com cirrose avançada (ativos em lista para TxH) assumiu-se que eram pacientes em risco nutricional e eles foram encaminhados para avaliação e acompanhamento nutricional. Além disso, a triagem nutricional parece ter contribuído pouco para a mudança de diagnóstico em pacientes com cirrose segundo Yang e colaboradores (2022) (YANG et al., 2022). Ainda, como o estudo se deu com a validação dos critérios GLIM em pacientes em lista de espera para o TxH, os resultados podem não ser generalizáveis para outras populações.

## 6 CONCLUSÃO

Em pacientes em lista de espera para TxH, a concordância entre a AGS e os modelos GLIM não atingiu os critérios propostos pelo Comitê do GLIM. Contudo, a análise de ML sugere principalmente o uso da CMB reduzida e do escore Child-Pugh (B ou C) e da ingestão/absorção alimentar reduzida como combinações úteis para diagnosticar desnutrição. No que diz respeito à sobrevida, entre os nove modelos GLIM preditores de mortalidade em um ano que atingiram os critérios propostos pelo Comitê GLIM, se destaca o uso da CMB reduzida associada a marcadores de gravidade da doença hepática, principalmente MELD/MELD-Na. Em geral, combinações de critérios com CMB e marcadores de gravidade da doença hepática foram associadas ao diagnóstico de desnutrição pela AGS e foram preditoras de mortalidade em um ano.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Um artigo publicado previamente sobre os processos metodológicos utilizados em estudos com o GLIM foi anexado ao trabalho (ANEXO C).

## REFERENCIAS

- (WHO), W. H. O. **Health Statistics and Information Systems - Mortality Database**, 2005.
- ALBERINO, F. et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. **Nutrition**, v. 17, n. 6, p. 445–450, 2001.
- ALLARD, J. P. et al. GLIM criteria has fair sensitivity and specificity for diagnosing malnutrition when using SGA as comparator. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 9, p. 2771–2777, 2020.
- ANASTÁCIO, L. R.; CORREIA, M. I. T. D. Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 4, p. 1513–1522, 2016.
- AQEL, B. et al. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 11, p. 1095–1100, 2005.
- BALCI, C. et al. Comparison of the efficacy of GLIM criteria, SGA and NRS-2002 in diagnosing malnutrition and predicting 5-year mortality in patients hospitalized for acute illnesses. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 2020.
- BANNIGAN, K.; WATSON, R. Reliability and validity in a nutshell. **Journal of Clinical Nursing**, v. 18, n. 23, p. 3237–3243, 2009.
- BARAZZONI, R. et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. **Clinical Nutrition**, n. xxxx, 2022.
- BELLANTI, F. et al. Comparison of Three Nutritional Screening Tools with the New Glim Criteria for Malnutrition and Association with Sarcopenia in Hospitalized Older Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1898, 2020.
- BOULHOSA, R. S. S. B. et al. Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional screening tools. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 33, n. 6, p. 862–868, 2020.
- BREIMAN, L. Random Forests. **Machine Learning**, v. 45, n. 1, p. 5–32, 2001.
- BRITO, J. E. et al. GLIM criteria for malnutrition diagnosis of hospitalized patients presents satisfactory criterion validity : A prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, 2021.
- BUCHARD, B. et al. Assessment of malnutrition, sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis: Which tools should we use in clinical practice? **Nutrients**, v. 12, p. 186, 2020.
- BURGEL, C. F. et al. Accuracy of three tools for malnutrition diagnosis in hospitalized patients: comparison to subjective global assessment. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, 2021.
- CALDER, P. C. Feeding the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 72, n. 3, p. 299–309, 2013.

CAREGARO, L. et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, p. 602–609, 1996.

CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49–64, 2017.

CEDERHOLM, T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition e A consensus report from the global clinical nutrition community. **Clinical Nutrition**, 2018.

CEDERHOLM, T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 1–9, 2019.

CEDERHOLM, T.; JENSEN, G. L. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 7–10, 2016.

CHANG, K. V. et al. Association of loss of muscle mass with mortality in liver cirrhosis without or before liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 9, p. e14373, 2019.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. 1964 ;1:1-85. **Major Problems in Clinical Surgery**, v. 1, n. 1, p. 85, 1964.

CHO, H. C. et al. Mortality after surgery in patients with liver cirrhosis: Comparison of Child-Turcotte-Pugh, MELD and MELDNa score. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 1, p. 51–59, jan. 2011.

CHOW, O.; BARBUL, A. Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration. **Advances in Wound Care**, v. 3, n. 1, p. 46–53, jan. 2014.

CONTRERAS-BOLÍVAR, V. et al. Glim criteria using hand grip strength adequately predict six-month mortality in cancer inpatients. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2043, 2019.

CORREIA, M. I. T. D. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What's the Difference? **Nutrition in Clinical Practice**, v. 33, n. 1, p. 62–72, 2018.

CORREIA, M. I. T. D.; PERMAN, M. I.; WAITZBERG, D. L. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 958–967, 2017.

CORREIA, M. I. T. D.; WAITZBERG, D. L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 235–239, 2003.

COVINSKY, K. E. et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: Increased vulnerability with age. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 4, p. 451–458, 2003.

CRISAN, D. et al. Malnutrition and non-compliance to nutritional recommendations in patients with cirrhosis are associated with a lower survival. **World Journal of Hepatology**, v. 12, n. 10, p. 829–840, 2020.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p. 217–31, 2006.

- DASARATHY, S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 3, n. 4, p. 225–237, 2012.
- DE VAN DER SCHUEREN, M. A. E. et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 9, p. 2872–2880, 2020.
- DETSKY, A. S. et al. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 359–365, 1987.
- DEZA, D. C. et al. Mini Nutritional Assessment - Short Form Is a Useful Malnutrition Screening Tool in Patients with Liver Cirrhosis, Using the Global Leadership Initiative for Malnutrition Criteria as the Gold Standard. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n. 5, p. 1003–1010, 2021.
- DUPONT, B. et al. Randomised clinical trial: Enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, n. 10, p. 1166–1174, 2012.
- DURAND, F.; BUYSE, S.; FRANCOZ, C. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. **Journal of Hepatology**, v. 60, p. 1151–7, 2014.
- FAUL, F. et al. GPower 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, p. 175–191, 2007.
- FERRANTE DI RUFFANO, L. et al. Assessing the value of diagnostic tests: A framework for designing and evaluating trials. **BMJ**, v. 344, n. 7847, p. 1–9, 2012.
- FERREIRA, L. G. et al. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. **Clinical Transplantation**, v. 25, n. 2, p. 248–254, 2011.
- FERREIRA, L. G. et al. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. **Nutricion Hospitalaria**, v. 28, n. 3, p. 914–919, 2013.
- FERREIRA, L. G. et al. Hyper- and hypometabolism are not related to nutritional status of patients on the waiting list for liver transplantation. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 5, p. 754–760, 2014.
- FERREIRA, S. C. **Efeito da suplementação de beta-hidroximetilbutirato (HMB) em pacientes em lista de espera para o transplante hepático**. [s.l.] Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2021.
- FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, n. 11, p. 2540–2545, 1981.
- GARCIA-TSAO, G. The Child–Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 61, n. 11, p. 3102–3104, 2016.
- GATTA, A. et al. Hepatic osteodystrophy. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 11, p. 185–191, 2014.
- GINÈS, P. et al. Liver cirrhosis. **Lancet**, v. 398, p. 1359–76, 2021.
- GONZALEZ, M. C.; CORREIA, M. I. T. D.; HEYMSFIELD, S. B. A requiem for BMI in the

- clinical setting. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 5, p. 314–321, 2017.
- HAMAGUCHI, Y. et al. Impact of Quality as Well as Quantity of Skeletal Muscle on Outcomes After Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, v. 20, p. 1413–1419, 2014.
- HAMAGUCHI, Y. et al. Including body composition in MELD scores improves mortality prediction among patients awaiting liver transplantation. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 6, p. 1885–1892, 2019.
- HANAI, T. et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 193–9, 2015.
- HARIMOTO, N. et al. Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients aged 70 years and older with hepatocellular carcinoma. **Hepatology Research**, v. 46, n. 12, p. 1247–1255, 2016.
- HAYASHI, F. et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. **Hepatology Research**, v. 43, n. 12, p. 1264–75, 2013.
- HENRIQUE, J. R. et al. Pilot study GLIM criteria for categorization of a malnutrition diagnosis of patients undergoing elective gastrointestinal operations: A pilot study of applicability and validation. **Nutrition**, v. 79–80, 2020.
- HIGASHI, T. et al. Sarcopenia, but not visceral fat amount, is a risk factor of postoperative complications after major hepatectomy. **International journal of clinical oncology**, v. 21, n. 2, p. 310–9, 2016.
- IRITANI, S. et al. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. **Journal of Gastroenterology**, v. 50, n. 3, p. 323–32, 2015.
- JAMES, R. Nutritional support in alcoholic liver disease: a review. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 2, n. 5, p. 315–323, 1989.
- JENSEN, G. L. et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 43, n. 1, p. 32–40, 2019.
- JONES, J. M. Validity of nutritional screening and assessment tools. **Nutrition**, v. 20, n. 3, p. 312–317, 2004.
- KAIDO, T. et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. 6, p. 1549–1556, 2013.
- KAIDO, T. et al. Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation. **Nutrition**, v. 33, p. 195–198, 2017.
- KALAFATELI, M. et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 1, p. 113–121, 2017.
- KALAITZAKIS, E. et al. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: Correlations with energy intake and resting energy expenditure. **American Journal**

of **Clinical Nutrition**, v. 85, n. 3, p. 808–815, 2007.

KARAVETIAN, M. et al. Malnutrition-inflammation score VS phase angle in the era of GLIM criteria: A cross-sectional study among hemodialysis patients in UAE. **Nutrients**, v. 11, n. 2771, 2019.

KELLER, H. et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on Validation of the Operational Criteria for the Diagnosis of Protein-Energy Malnutrition in Adults. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 6, p. 992–1003, 2020.

KIRKLAND, L. L.; SHAUGHNESSY, E. Recognition and Prevention of Nosocomial Malnutrition: A Review and A Call to Action! **American Journal of Medicine**, v. 130, n. 12, p. 1345–1350, 2017.

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

LINDQVIST, C. et al. Nutrition impact symptoms are related to malnutrition and quality of life – A cross-sectional study of patients with chronic liver disease. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 6, p. 1840–1848, 2020.

LUNDBERG, S. M.; LEE, S.-I. A unified approach to interpreting model predictions. **Adv. Neural Inf Process Syst**, p. 1–10, 2017.

MACHICAO, V. I. Model for End-Stage Liver Disease–Sodium Score: The Evolution in the Prioritization of Liver Transplantation. **Clinics in Liver Disease**, v. 21, n. 2, p. 275–287, 2017.

MADDEN, A. M.; SMITH, S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: A review of anthropometric variables. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 29, n. 1, p. 7–25, 2016.

MAHARSHI, S.; SHARMA, B. C.; SRIVASTAVA, S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 30, n. 10, p. 1507–1513, 2015.

MALINCHOC, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 864–871, 2000.

MALLIK, M. et al. The Significant Morbidity and Mortality Indicators in Patients of Cirrhosis. **Cureus**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2022.

MARRONI, C. P. et al. MELD scores with incorporation of serum sodium and death prediction in cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation: A single center experience in southern brazil. **Clinical Transplantation**, v. 26, n. 4, p. E395–E401, jul. 2012.

MARTÍN, C. A. G. et al. The GLIM criteria for adult malnutrition and its relation with adverse outcomes, a prospective observational study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 38, n. xxxx, p. 67–73, 2020.

MATSUMOTO, Y. et al. The relationship between existing nutritional indicators and Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria: A one-institution cross-sectional analysis. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 10, p. 3099–3104, 2020.

- MERION, R. et al. The survival benefit of liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 5, p. 307–13, 2005.
- MERLI, M. et al. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? **Hepatology**, v. 23, n. 5, p. 1041–6, 1996.
- MERLI, M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 172–193, 2019.
- MIWA, T. et al. Usefulness of the GLIM criteria to predict sarcopenia and mortality in patients with chronic liver disease. **Hepatology Research**, v. 1, 2022.
- MIZUBUTI, Y. G. G. et al. Comparing the effects of whey and casein supplementation on nutritional status and immune parameters in patients with chronic liver disease : a randomised double-blind controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 125, p. 768–779, 2021.
- MONTANO-LOZA, A. J. et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 6, p. 102, 2015.
- MORGAN, M. Y. et al. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 44, n. 4, p. 823–835, 2006.
- NADER, L.; DE MATTOS, A.; BASTOS, G. Burden of liver disease in Brazil. **Liver International**, v. 34, n. 6, p. 844–849, 2014.
- NEY, M. et al. Insufficient Protein Intake is Associated with Increased Mortality in 630 Patients with Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 4, p. 530–536, 2015.
- NEY, M. et al. Patient-perceived barriers to lifestyle interventions in cirrhosis. **Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 2, p. 97–104, 2017.
- NISHIKAWA, H.; OSAKI, Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.
- NORMAN, K. et al. **Prognostic impact of disease-related malnutrition** *Clinical Nutrition*, fev. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561407001689>>. Acesso em: 9 mar. 2021
- NUSRAT, S. et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 18, p. 5442–5460, 2014.
- OOI, P. H. et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 9, p. 1422–1438, 2019.
- PELLICORO, A. et al. Liver fibrosis and repairs: immune regulation of wound healing in a solid organ. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, p. 181–94, 2014.
- PIQUET, M. A. et al. Nutritional indices in cirrhotic patients [3]. **Nutrition**, v. 22, n. 2, p. 216–217, 2006.
- PIRLICH, M. et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. **Hepatology**, v. 32, n. 6, p. 1208–1215, 2000.

PIRLICH, M. et al. Social risk factors for hospital malnutrition. **Nutrition**, v. 21, p. 295–300, 2005.

PLAUTH, M. et al. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Liver Disease. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 485–521, 2019.

POWER, L. et al. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings – A MaNuEL study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 24, p. 1–13, 2018.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 1971–1974, 1973.

QUIQLEY, E. M. M. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interactions revisited. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 41, n. 3, p. 557–561, 1996.

RIBEIRO, H. S. et al. Combined nutritional assessment methods to predict clinical outcomes in patients on the waiting list for liver transplantation. **Nutrition**, v. 47, p. 21–26, 2018.

SANTOS, B. C. et al. Different combinations of the GLIM criteria for patients awaiting a liver transplant: poor performance for malnutrition diagnosis but a potentially useful prognostic tool. **Clinical Nutrition**, v. 41, p. 97–104, 2022.

SANZ-PARÍS, A. et al. GLIM Criteria at Hospital Admission Predict 8-Year All-Cause Mortality in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From VIDA Study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 8, p. 1492–1500, 2020.

SAUERESSIG, C. et al. Food Intake Visual Scale - A practical tool for assessing the dietary intake of hospitalized patients with decompensated cirrhosis. **Nutrition in Clinical Practice**, p. 1–12, 2022.

SCAGLIONE, S. et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 49, n. 8, p. 690–6, 2015.

SEPANLOU, S. et al. The global, regional, and nutritional burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories (1990-2017): a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, p. 245–66, 2020.

SHIMIZU, A. et al. The Global Leadership Initiative on Malnutrition–Defined Malnutrition Predicts Prognosis in Persons With Stroke-Related Dysphagia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 20, n. 12, p. 1628–1633, 2019.

SINCLAIR, M. et al. Review article: Sarcopenia in cirrhosis - Aetiology, implications and potential therapeutic interventions. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 7, p. 765–777, 2016.

SINCLAIR, M. et al. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 10, p. 1480–1487, 2019.

SINGER, P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 48–79, 2019.

- SKEIE, E. et al. Weight loss and BMI criteria in GLIM's definition of malnutrition is associated with postoperative complications following abdominal resections – Results from a National Quality Registry. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 1593–1599, 2020.
- SKLADANY, L. et al. Frailty in Nonalcoholic Fatty Liver Cirrhosis : A Comparison with Alcoholic Cirrhosis , Risk Patterns , and Impact on Prognosis. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2021.
- SÖDERSTRÖM, L. et al. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 4, p. 532–540, 2017.
- SOLA, E. et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. **Journal of Hepatology**, v. 57, p. 1199–206, 2012.
- STEPHENSON, G. R. et al. Malnutrition in liver transplant patients: Preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. **Transplantation**, v. 72, n. 4, p. 666–670, 2001.
- STIRNIMANN, G. et al. Should Sarcopenia Increase Priority for Transplant or Is It a Contraindication? **Current Gastroenterology Reports**, v. 20, n. 11, 2018.
- STREINER, D.; NORMAN, G. **Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use**. 2nd. ed. [s.l.] New York: Oxford University Press, 1996.
- TANTAI, X. et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis : A meta-analysis. **Journal of Hepatology**, v. 76, n. 3, p. 588–599, 2022.
- TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **The Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1749–1761, 2014.
- VAN VUGT, J. L. A. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography–Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 8, p. 2277–2292, 2016.
- VAN VUGT, J. L. A. et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 4, p. 707–714, 2018.
- WOJTECZEK, A. et al. Prevalence of malnutrition in systemic sclerosis patients assessed by different diagnostic tools. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 1, p. 227–232, 2020.
- YANG, W. et al. Comparison of the GLIM criteria with specific screening tool for diagnosing malnutrition in hospitalized patients with cirrhosis: a descriptive cross-sectional study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 2022.
- YILMAZ, M. et al. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1441–1448, 2020.
- ZHOU, W.; ZHANG, Q.; QIAO, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 23, p. 7312–24, 2014.

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de pacientes submetidos ao transplante hepático: composição corporal, metabolismo e comportamento alimentar

**Pesquisador:** Lucilene Rezende Anastácio

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 20234119.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.364.679

**Apresentação do Projeto:**

Resposta a diligência de parecer de número 4.294.225 do projeto de pesquisa de número de CAAE: 20234119.0.0000.5149.

Lista de pendências apresentadas em parecer anterior:

- Apresentar o TCLE/TALE para os participantes em que for possível o contato e justificar a dispensa de TCLE para esses casos específicos. Deve descrever no protocolo de pesquisa quais esforços serão feitos para fazer contato com os potenciais participantes.
- Inclusão de TCUD (o modelo encontra-se na página do CEP <https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tcud/>) devidamente assinado pela chefia do ambulatório para aplicação nos casos de impossibilidade de contato demonstrada.
- A inclusão dos riscos de coleta de dados em prontuário, assim como as medidas propostas pelo pesquisador para minimização de riscos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral Avaliar prospectivamente os pacientes que passaram por transplante hepático e foram acompanhados no Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, que participaram do estudo de Ferreira et al. (2011), Ferreira et al. (2013) e Anastácio et al. (2014) com relação a sobrevida. Avaliar os pacientes em acompanhamento médico

Continuação do Parecer: 4.384.679

regular que participaram da pesquisa de Ferreira et al. (2013) com relação ao gasto energético de repouso; e de Anastácio et al. (2014) com relação a prevalência de síndrome metabólica, estado nutricional e comportamento alimentar.

**Objetivos Específicos:** Análise do balanço energético: • Avaliar e comparar o gasto energético de repouso dos pacientes antes e após três meses e nove anos da realização do transplante. • Avaliar as alterações na composição corporal e ingestão alimentar após aproximadamente nove anos da realização do transplante hepático. • Avaliar a prevalência de obesidade, sarcopenia e obesidade sarcopênica após o transplante; • Avaliar o balanço energético dos pacientes analisados; • Avaliar o comportamento alimentar e a presença de food cravings; • Avaliar a associação da presença de comportamentos alimentares disfuncionais e food cravings atualmente com a presença de obesidade e obesidade sarcopênica. Análise da síndrome metabólica: • Avaliar a prevalência de síndrome metabólica; • Verificar as alterações na composição corporal; • Identificar os fatores relacionados com a presença de síndrome metabólica nessa população

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os participantes podem sentir um leve incômodo na avaliação do gasto energético de repouso e algum constrangimento ao ter o peso e alturas aferidos. Em relação ao risco de possível identificação dos dados dos pacientes os pesquisadores descreveram no TCLE que os pacientes serão identificados por códigos no banco de dados e os dados serão tratados de forma anônima.

**Benefícios:** Os resultados da avaliação antropométrica e de composição corporal, bem como os resultados do gasto energético dos participantes estarão disponíveis para conhecimento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pesquisadores anexaram o TCLE e o TCUD conforme solicitado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os pesquisadores anexaram o TCLE e o TCUD conforme solicitado.

**Recomendações:**

Recomendamos as seguintes alterações no TCLE:

- Colocação de campo de rubrica nas páginas do TCLE que não contém as assinaturas;
- Colocação de email do pesquisador para contato do participante;

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.384.679

- Informe sobre o armazenamento de dados da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Na condição de se atender as recomendações solicitadas, somos, S.M.J. favoráveis à aprovação da emenda da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_159669_6_E2.pdf	23/10/2020 10:44:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_prontuarios.pdf	23/10/2020 10:40:43	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_2020.pdf	23/10/2020 10:38:50	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Outros	TCUD_assinado.pdf	23/10/2020 10:37:45	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_E3.pdf	23/10/2020 10:34:03	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_GEPE.pdf	02/12/2019 17:11:27	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_chefe_do_servico.pdf	02/12/2019 17:10:30	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_camara_departamental.pdf	04/09/2019 22:46:46	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e	Anuencia_da_gerencia.pdf	04/09/2019 22:41:54	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.364.679

Infraestrutura	Anuencia_da_gerencia.pdf	04/09/2019 22:41:54	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	04/09/2019 22:35:07	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	04/09/2019 22:05:08	BARBARA CHAVES SANTOS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 27 de Outubro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Crissia Carem Palva Fontainha**  
**(Coordenador(a))**

## Anexo B – Avaliação Global Subjetiva<sup>1</sup>

### 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)  normal  leve  moderada  importante

Presença de edema maleolar  normal  leve  moderada  importante

Presença de edema pré-sacral  normal  leve  moderada  importante

Presença de ascite  normal  leve  moderada  importante

### C. Classificação (selecionar uma)

Bem nutrido

Suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido

Desnutrido grave

<sup>1</sup> DETSKY, A. S. et al. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 359–365, 1987.

## Anexo C – Artigo de revisão sobre o GLIM publicado

<https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e210072>

REVIEW

A critical analysis of the methodological processes applied in the studies using the Global Leadership Initiative on Malnutrition

*Global Leadership Initiative on Malnutrition: uma análise crítica de estudos a respeito dos processos metodológicos utilizando a ferramenta*

Ana Luisa Ferreira FONSECA<sup>1</sup>  0000-0003-4254-5546

Livia Garcia FERREIRA<sup>1</sup>  0000-0002-8089-351X

### ABSTRACT

Although hospital malnutrition is highly prevalent worldwide, it is difficult to compare the data due to the different nutritional assessment tools used. The Global Leadership Initiative on Malnutrition, which aims to operationalize malnutrition diagnosis, consists of five criteria: three phenotypic and two etiological criteria. Many researchers have studied the applicability and clinical relevance of Global Leadership Initiative on Malnutrition, and methodological standards have been established by the Global Leadership Initiative on Malnutrition commission for the application and possible validation of the tool. This study aimed to analyze the methodological processes of the studies that compared the Global Leadership Initiative on Malnutrition with a test tool. A literature review was conducted by the *Portal Periódicos* from *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* between November 2020 and January 2021. This review included articles published in English between 2016 and 2021 that compared the Global Leadership Initiative on Malnutrition with another tool used for diagnosing malnutrition. The sample had 13 articles, of which 11 did not adequately describe how the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria were applied. Only two studies utilized a combination of the phenotypic and etiological criteria. Some studies differed from the methodological recommendations of the Global Leadership Initiative on Malnutrition commission. Thus, it seems that applying the Global Leadership Initiative on Malnutrition in a manner different from the original framework elicited limited results regarding the applicability and reliability of the tool. Therefore, more studies should be conducted on the

<sup>1</sup> Universidade Federal de Lavras, Departamento de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde. Aqueixa Sol, s/n., 37200-900, Lavras, MG, Brasil. Correspondence to: L.G. FERREIRA. E-mail: <livia.ferreira@ufla.br>

#### How to cite this article

Fonseca ALF, Ferreira, LG. A critical analysis of the methodological processes applied in the studies using the Global Leadership Initiative on Malnutrition. *Rev Nutr.* 2021;34:210072. <https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e210072>



application of the GLIM Global Leadership Initiative on Malnutrition in different populations and contexts as per the patterns suggested to determine its actual applicability and reliability.

**Keywords:** Malnutrition. Nutritional assessment. Nutritional status.

## RESUMO

*Apesar de a desnutrição hospitalar ter alta prevalência mundial, é difícil comparar os dados devido à utilização de diferentes ferramentas de avaliação nutricional. O Global Leadership Initiative on Malnutrition visa operacionalizar o diagnóstico de desnutrição e consiste em cinco critérios: três fenotípicos e dois etiológicos. Muitos pesquisadores têm estudado a aplicabilidade e relevância clínica do Global Leadership Initiative on Malnutrition e os padrões metodológicos para aplicação e possível validação da ferramenta foram estabelecidos pela comissão que o organizou para a aplicação e possível validação da ferramenta. O objetivo do presente estudo foi analisar os processos metodológicos de estudos que comparam o Global Leadership Initiative on Malnutrition GLIM a uma ferramenta teste. Entre novembro de 2020 e janeiro de 2021 realizou-se uma busca no Portal Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior por artigos publicados em inglês entre 2016 e 2021 que comparavam o Global Leadership Initiative on Malnutrition à outra ferramenta para diagnóstico de desnutrição. A revisão incluiu artigos publicados em inglês entre 2016 e 2021 e que comparavam o Global Leadership Initiative on Malnutrition à outra ferramenta para diagnóstico de desnutrição. A amostra contou com 13 artigos, dos quais 11 não descreveram detalhadamente como foi realizada a aplicação dos critérios Global Leadership Initiative on Malnutrition. Somente dois estudos realizaram a combinação de critérios fenotípicos e etiológicos. Alguns estudos se diferem das recomendações metodológicas feitas pela comissão do Global Leadership Initiative on Malnutrition. Nesse sentido, parece que ao aplicar o Global Leadership Initiative on Malnutrition de maneira divergente do recomendado pela proposta original tem apresentado obtêm-se resultados limitados sobre a aplicabilidade e confiabilidade da ferramenta. Assim, é necessário que mais estudos com o Global Leadership Initiative on Malnutrition sejam realizados em diferentes populações e contextos, seguindo os padrões sugeridos, para que seja possível determinar sua real aplicabilidade e confiabilidade.*

**Palavras-chave:** Desnutrição. Avaliação nutricional. Estado nutricional.

## INTRODUCTION

Malnutrition is a nutritional status resulting from low intake and reduced absorption of nutrients in the body, with or without inflammation, which causes changes in the body composition and body cell mass, leading to decreased physical and mental function and negative outcomes [1]. The main adverse events related to hospital malnutrition are reduced physical and immunological functionality, difficulty in healing wounds, prolonged hospitalization, increased risk of hospital readmission, increased risk of infection, insulin resistance, sarcopenia, and increased mortality [2-10]. Early detection of hospital malnutrition is related to an appropriate therapeutic plan and early initiation of nutritional therapy for the patients [1,11,12].

Besides, its impact on the patient's prognosis related to increased morbidity and mortality, length of stay, and hospital costs, hospital malnutrition has a high prevalence worldwide [12-16]. However, there is still a lot of disparity regarding the prevalence rates and difficulty in comparing the malnutrition data worldwide, which could be attributed to the use of different nutritional assessment tools [17].

The nutritional assessment method used has an impact on the prevalence of malnutrition and the evaluation of the patients' nutritional status, diagnosis, and interventions. Currently, there are several nutritional assessment tools for evaluating hospitalized patients, such as the Subjective Global Assessment (SGA) [18], as well as those for specific groups, such as the Mini Nutritional Assessment (MNA) [19] that targets the elderly. These instruments are considered as reference or standard tools for target populations [20]. Nutritional assessment tools perform differently depending on the parameters considered and the characteristics of the population assessed. Therefore, the global clinical nutrition societies' experts met in

2016 and proposed a tool to operationalize malnutrition diagnosis in clinical practice [12,21]. This framework is called the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM).

The GLIM is a specific tool for the adult population and includes five criteria: three phenotypic criteria (unintentional weight loss, low Body Mass Index, and reduced muscle mass) and two etiological criteria (reduced food intake and disease burden/inflammation). Malnutrition diagnosis using the GLIM requires the presence of at least one phenotypic criterion and one etiological criterion. Malnutrition severity is determined based on the phenotypic criteria [12].

Hospital malnutrition is a risk factor for adverse outcomes. Therefore, it is important to evaluate the efficacy of the GLIM criteria in the early detection of malnutrition in hospitalized patients [22].

Several researchers have evaluated the applicability and reliability of the GLIM in diagnosing malnutrition [23-35], and methodological standards have been established by the GLIM commission for the application and possible validation of the tool. The purpose of validation is to determine how effectively the GLIM criteria can identify malnutrition [36]. There are several validation methods [37-39]. One of these methods is validation by the concurrent criteria that compares a test tool and a gold or semi-gold standard, such as the SGA [20], which is the most commonly used tool. The validation of the GLIM criteria can be assessed by conducting retrospective and prospective studies, and the design of each type of study should consider specific aspects to identify the GLIM variables that contribute the most to the malnutrition prevalence in different populations [36].

Recently published papers evaluating the applicability and clinical relevance of the GLIM have used methodological processes different from the one suggested by the commission, which can lead to wrong conclusions about the use of the tool. Therefore, this study aimed to analyze the methodological processes used and the results found by researchers in studies that compared the GLIM with a test tool.

---

## METHODS

This is a narrative review of the studies published between November 2020 and January 2021 through the *Portal Periódicos* from *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (Capes). The search terms associated with Boolean operators were used (Chart 1).

The guiding question underlying the bibliographic search was directed at finding studies that compared the GLIM with other nutritional assessment tools in determining the prevalence of malnutrition. Therefore, the inclusion criteria were publications in English between 2016 (the year the proposal was published) and January 2021 and compatibility with the guiding question. Studies that were not entirely in English, those not specifically addressing the comparison between the tools, and duplicate studies were excluded. The bibliographic search process is shown in Figure 1.

In the initial research, 27 articles were identified, and 13 studies were included in the narrative review after the evaluation process. The included articles were analyzed by an evaluator who compared the findings with the recommendations of the "Guidance On Validation" proposed by the GLIM commission experts [20]. The details of the studies are described in Table 1, including the authors, study design, sample, methods, and main findings.

---

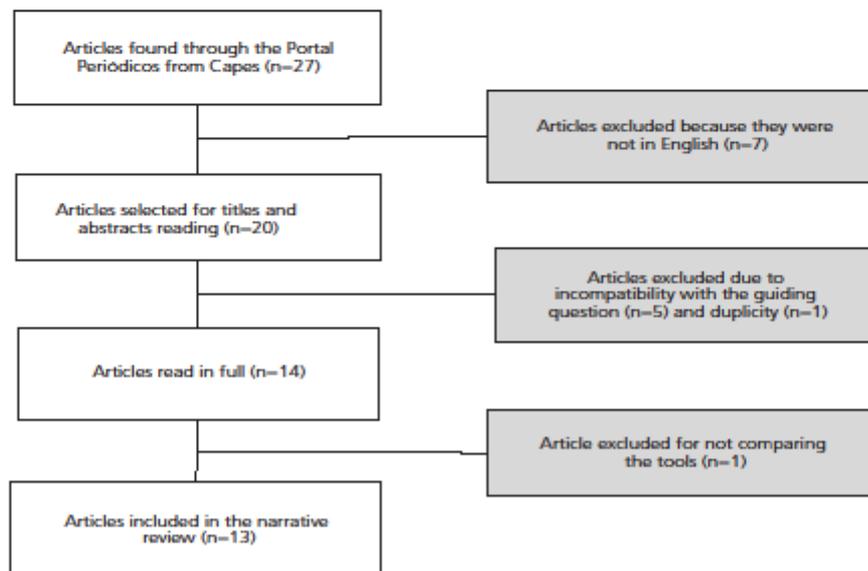
## RESULTS AND DISCUSSION

Prospective observational studies were common among the selected studies, whose sample size, adopted methodology, and main findings are described in Table 1.

**Chart 1** – Search strategy used in the narrative review.

Search terms Portal Periódicos from Capes
#1 "Malnutrition"
#2 "Nutritional assessment"
#3 "Nutritional status"
#4 "GLIM"
#5 "Global Leadership Initiative on Malnutrition"
#6 "Validation"
#7 "Protein-energy malnutrition"
#8 "GLIM criteria"
#9 "Nutritional assessment tool"
#10 "Subjective Global Assessment"
#11 "Malnutrition" AND "nutritional assessment"
#12 "Malnutrition" AND "nutritional assessment" OR "nutritional status"
#13 "Malnutrition" AND "Global Leadership Initiative on Malnutrition" OR "GLIM"
#14 "Malnutrition" AND "nutritional assessment" AND "GLIM"
#15 "Malnutrition" AND "GLIM" OR "validation"
#16 "Malnutrition" AND "GLIM" OR "GLIM criteria"
#17 "Nutritional assessment" OR "nutritional status" AND "GLIM"
#18 "Nutritional assessment" AND "validation" AND "GLIM"
#19 "Protein-energy malnutrition" AND "GLIM"
#20 "Protein-energy malnutrition" AND "nutritional assessment"
#21 "Nutritional assessment tool" AND "validation"
#22 "Nutritional assessment tool" AND "validation" AND "GLIM"
#23 "Subjective Global Assessment" AND "GLIM"
#24 "Subjective Global Assessment" AND "GLIM" OR "validation"
#25 "Subjective Global Assessment" AND "nutritional assessment" AND "validation"

Note: Capes: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition.

**Figure 1** – Bibliographic search flowchart.

Note: Capes: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

**Table 1** – Details of the studies comparing the Global Leadership Initiative on Malnutrition with a test tool.

1 of 3

Authors	Study design	Sample	Tools used	Methods	Main findings
Allard et al. [23]	Retrospective prospective cohort analysis	N=784 adults	SGA, CNST, and GLIM	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). Four combinations of phenotypic and etiological criteria were made, and each combination was compared to the SGA.	SGA malnutrition prevalence – 45.2% GLIM malnutrition prevalence – 33.3% The GLIM that combined weight loss or low BMI as the phenotypic criteria and low food intake or CRP as the etiological criteria (A, B, C, and D) showed poor sensitivity (61.3%) and fair specificity (89.8%) as compared to the SGA.
Bellanti et al. [28]	Prospective	N=152 elderly patients	SGA, GLIM, MUST, and NRS2002	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	Malnutrition according to GLIM – 46% MUST showed greater agreement with the GLIM in detection of malnutrition in this population. Sensitivity was 64%, 96%, and 47% and specificity was 82%, 15%, and 76% with MUST, SGA, and NRS2002, respectively.
Bouhossa et al. [24]	Prospective cross	N=166 chronic liver disease patients	GLIM, NRS2002, and RHH-NPT	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	The nutritional risk identified by RHH-NPT showed greater sensitivity and greater agreement with the malnutrition diagnosis made using the GLIM. According to the GLIM, 42.80% were classified as nourished and 57.20% as malnourished. None of the screening tools reported such a significant number of individuals at nutritional risk. It was noted that 45.26% and 20% of patients at a low risk according to the NRS2002 and RHH-NPT, respectively, were malnourished by the GLIM.
Clark et al. [35]	Retrospective analysis of prospective cohort	N=693 elderly patients	ESPEN, GLIM, and MST	Different phenotypes were created based on 3 different tools (ESPEN, GLIM, and MST), and the characteristics were compared between 8 phenotypes: GLIM, GLIM/ESPEN, GLIM/MST, GLIM/ESPEN/MST, ESPEN, ESPEN/MST, MST, and not malnourished according to all 3 tools. The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	Only a small proportion of patients were identified as malnourished or at risk of malnutrition by all the tools (7.2%). There was slight agreement regarding the prevalence and risk of malnutrition between the GLIM, ESPEN ( $k=0.30$ ), and MST ( $k=0.26$ ). The accuracy of the MST was low as compared to the GLIM and ESPEN criteria. The 91.0% of patients considered malnourished by the ESPEN were similarly diagnosed by the GLIM. The malnutrition prevalence determined by GLIM was 52.0%. According to the ESPEN and MST, 44.4% of patients were at nutritional risk.
Fierini, Madill [33]	Retrospective analysis of prospective cohort	N=264 hospitalized patients	CNST and GLIM	Patients were screened by CNST, and those at risk were evaluated using the GLIM. The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	According to the CNST, 38% of patients were at malnutrition risk, and 25% of patients at risk were considered malnourished by the GLIM.

**Table 1** – Details of the studies comparing the Global Leadership Initiative on Malnutrition with a test tool.

2 of 3

Authors	Study design	Sample	Tools used	Methods	Main findings
Groot et al. [25]	Prospective cross	N=246 adults with CA	GLIM, MST, PG-SGA, and PG-SGA-SF	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria. The data reported by the GLIM and PG-SGA-SF were compared to the PG-SGA data.	The GLIM assessment showed a higher percentage of malnutrition as compared to the PG-SGA assessment (35% vs. 16%). Compared to PG-SGA, malnutrition diagnosis by GLIM had a sensitivity of 76%, specificity of 73%, and poor agreement ( $k=0.323$ ).
Henrique et al. [26]	Prospective cross	N=206 adults with GD admitted for surgery	SGA and GLIM	A combination of a phenotypic criterion and an etiological criterion of the GLIM was used to categorize the patients as malnourished. Ten different combinations of phenotypic and etiological criteria were made, and each combination was compared to the SGA.	The several combinations of GLIM criteria provided different malnutrition rates. GLIM 1 (weight loss % and low food intake) and 6 (weight loss % and inflammation) showed greater agreement with SGA as compared to the other combinations. Malnutrition prevalence: SGA=50.0%, GLIM 1=31.6%, and GLIM 6=41.3%.
Matsumoto et al. [29]	Prospective cross	N=490 hospitalized patients	GLIM and MNA-SF	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	About 33% of patients were considered malnourished by the GLIM. The GLIM criteria for malnutrition were fulfilled by 98% of patients screened for risk by MNA-SF.
Rigler et al. [27]	Prospective cross	N=150 hospitalized patients	SGA and GLIM	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	There was a significant correlation between the GLIM and SGA assessment of the malnutrition diagnosis ( $R=0.353$ ).
Steer et al. [32]	Retrospective analysis of prospective cohort	N=188 HNC patients	GLIM and MST	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). Subsequently, the malnutrition diagnosis was determined without metastatic disease (inflammation) as an etiological criterion. There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	The GLIM determined that 20.0% of HNC patients undergoing treatment were malnourished and 42.0% were considered at nutritional risk. The malnutrition prevalence determined by the GLIM was 22.6%.
Theilla et al. [34]	Prospective cross	N=84 critical patients	SGA, PA, GLIM, FFMI, and PANDORA	The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). All patients were defined as having an acute disease. There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	There was a high correlation between PA, FFMI, and PANDORA and the GLIM in this population. The SGA validated the GLIM criteria combined with two diagnostic criteria (PA and FFMI) for diagnosing malnutrition with a high level of accuracy. The GLIM malnutrition assessment appears to be acceptable in the ICU setting. Sensitivity was 85% and specificity 79% for the GLIM stratified by the SGA results.

**Table 1** – Details of the studies comparing the Global Leadership Initiative on Malnutrition with a test tool.

3 of 3

Authors	Study design	Sample	Tools used	Methods	Main findings
Xu et al. [31]	Prospective cross	N=6519 hospitalized elderly patients	GLIM, MNA-SF, MUST, and NRS2002	Nutritional risk patients underwent nutritional assessment by the GLIM. The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	The GLIM associated with the MNA-SF seems to be the first choice for the malnutrition diagnosis, as they detected a greater number of malnourished patients than the other tools did. Malnutrition prevalence by GLIM = 35.0%; Malnutrition prevalence by GLIM and MNA-SF = 32.6%
Xu et al. [30]	Retrospective analysis of prospective cohort	N=1831 hospitalized patients	GLIM and NRS2002	Patients at nutritional risk underwent nutritional assessment by the GLIM. The minimum criteria of GLIM were used for the diagnosis (at least 1 phenotypic criterion + 1 etiological criterion). Patients were divided into 4 groups: negative NRS2002 (NRS-), positive NRS2002 (NRS+), malnutrition (NRS+/GLIM+), and positive NRS2002 but no malnutrition (NRS+/GLIM-). There was no mention of utilizing combinations of the GLIM criteria.	Malnutrition prevalence: (NRS+/GLIM+) = 21.40% NRS+ = 45.17% NRS+/GLIM- = 33.40% About 47% of the NRS+ patients were neglected by the GLIM. Nutritional risk determined by the NRS2002 seems to be a better indicator for starting nutritional support than malnutrition diagnosis.

Note: BMI: Body Mass Index; CNST: Canadian Nutritional Screening Tool; CA: Cancer; CRP: C-Reactive Protein; ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition; FFMI: Fat-Free Mass Index; GID: Gastrointestinal Disease; GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition; HNC: Head and Neck Cancer; ICU: Intensive Care Unit; MST: Malnutrition Screening Tool; MUST: Malnutrition Universal Screening Tool; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Short Form; NRS: Nutritional Risk Screening; PANDORA: Patient and Nutrition Derived Outcome Risk Assessment; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; PA: Phase Angle; RFH-NPT: Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool; SGA: Subjective Global Assessment.

In the analysis of the articles, a difference was observed in the sample size, which ranged from 84 to 6,519 patients, and in the characteristics of the population studied, wherein three studies evaluated only the elderly [28,31,35], one evaluated only adults [23], and the others evaluated only adult and elderly sick patients (with different comorbidities). Heterogeneity and the application of GLIM in the elderly may limit the extrapolation of the results, since GLIM is a specific tool for the adult population and its performance as a nutritional assessment tool varies according to the target population.

Regarding the methodological processes, all the included studies compared the GLIM with a test tool. However, most studies used screening and nutritional assessment tools that were not gold/semi-gold standards for comparison [24,25,28-35]. The most commonly used test tool was the SGA (n=5), which is considered a semi-gold standard [20].

Most of the articles were published in 2020 (n=11), demonstrating that research using GLIM has increasingly intensified in recent months. It was observed that the malnutrition prevalence determined by the SGA was higher than that determined by the GLIM in two studies [23,26]. Some test tools (SGA, Malnutrition Universal Screening Tool [MUST], and Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool [RFH-NPT]) showed a malnutrition prevalence similar to that determined by the GLIM [24,27,28,34].

Generally, it was observed that most articles (n=11) did not describe in detail how the application of the GLIM criteria was performed, which measures were recorded to assess each criterion, and what were the cutoff points used. This made the analysis of the applied methodology difficult. Only two studies [23,26] described that they utilized a combination of phenotypic and etiological criteria and compared each GLIM model to the semi-gold standard (SGA) as suggested by the GLIM commission [36]. Nevertheless, both studies used a combination of only one phenotypic criterion and one etiological criterion.

Comparing the GLIM with a test tool can be considered a method of validation by the concurrent criteria, which compares a test tool with a standard of nutritional assessment. This method consists of understanding malnutrition and allows this outcome to be measured in a valid and reliable way [20].

Currently, no tool is considered as the gold standard for assessing the nutritional status. Nevertheless, the GLIM commission emphasizes that the SGA and MNA (for the elderly) are considered "diffuse semi-gold" standards [20]. In fact, the most commonly used test tool among the selected studies was the SGA (n=5). These data are relevant because they show that the SGA is a well-known and widely used tool, and they indicate that the authors chose a standard tool, as suggested by the GLIM commission.

On the other hand, several studies compared the GLIM with screening tools [24,28,30,32,33,35]. Screening tools are not used to diagnose nutritional status but to identify nutritional risks. Therefore, it is not plausible to compare a nutritional assessment tool, which diagnoses malnutrition, with screening tools [40]. Furthermore, the GLIM commission suggests that these tools are used in association with the GLIM to identify the need for patient evaluation according to the GLIM criteria [20].

Only two studies utilized a combination of the GLIM criteria and compared the malnutrition prevalence determined by the SGA and the different GLIM criteria combinations [23,26]. The other studies did not report utilizing the combination criteria; they only mentioned that the minimum criterion used to diagnose malnutrition using GLIM was to have at least one phenotypic criterion and one etiological criterion. According to Allard *et al.* [23], using only the minimum criteria may not be sufficient to diagnose malnutrition, because when a combination of several criteria are used, the sensitivity of the tool seems to increase.

According to the commission, a combination of criteria is recommended to test and refine the GLIM. The malnutrition prevalence determined using the GLIM criteria combinations should be compared with the standard (gold or semi-gold) used in the study. Moreover, it is recommended to use at least 21 combinations of the criteria to categorize a patient as malnourished or nourished. In addition to comparing the prevalence, these combinations are important to determine which GLIM parameters and cutoff points are more sensitive for identifying malnourished patients, predicting associated outcomes, and/or predicting which patients may benefit from nutritional interventions according to the present criteria [20].

Thus, the analysis of the studies that did not use the GLIM criteria combinations is limited, since the use of the minimum criteria may not express the actual malnutrition prevalence of the analyzed population. Therefore, it is not possible to distinguish which criteria can or cannot determine a malnutrition prevalence that is similar to that determined by the standard tool, which makes it difficult to interpret and extrapolate the results found. In addition, not utilizing the combinations affects the comparison of the prevalence and interpretation of the results, as well as makes decision-making regarding the therapeutic plan difficult [20]. Choosing the most suitable nutritional therapy for each case depends on the knowledge of the specific deficiencies of each patient. All malnourished patients are not the same and should not receive the same treatment.

In some studies, nutritional screening was performed separately [23,30,31,33], and only patients at a nutritional risk were evaluated using the GLIM criteria recommended by the GLIM commission. It should

be emphasized that participants should be included in these studies regardless of their nutritional status to ensure that there is no bias in the results [37].

Furthermore, it is necessary to be cautious about the results, as the GLIM is based on expert consensus and further evidence may be needed to validate and test the reliability of the tool. Therefore, studies that evaluate and compare the GLIM to standard tools using large databases are encouraged, as they can help refine the criteria [20].

Notably, with the currently available information, the GLIM does not compare nor replace the complete nutritional assessment in clinical care. This is not the purpose of this framework. The GLIM minimum criteria are intended to establish a global language for understanding the variation in the malnutrition prevalence between regions and populations and to support the development of an updated International Classification of Diseases for malnutrition [12,21].

Among the selected studies, two were called validation studies [27,34], and one study was called a pilot validation study [26]. As explained above, with respect to the methodological processes, most studies deviate from the recommendations of the GLIM commission and would not be considered as validation studies. The pilot validation study [26] methodology is similar to that suggested by the commission, although it used combinations of just one phenotypic criterion and one etiological criterion. However, it is important to highlight that the two validation studies [27,34] did not describe the methodology adopted in detail, limiting the critical analysis of the methodological processes used.

According to the commission, a study that proposes to apply, compare, and validate the GLIM must at least inform how the criteria were evaluated and whether there is reliability in determining the criteria. For example, it is necessary to detail the body composition parameters and cutoff points used to determine low muscle mass [20].

Regarding the heterogeneity of the studies, it was possible to observe that the studies diverged significantly in terms of the methodological processes, which made it difficult to compare the studies and extrapolate the results. Additionally, the populations studied were heterogeneous, as there were studies conducted only on the elderly, only on elderly and adults, and only on adults. The heterogeneity of age of the sample, and consequently the organic characteristics, can be an important limitation because the GLIM is a tool proposed for the adult population [12]. Furthermore, the changes in the body composition caused by the malnutrition process (as well as the tools and cutoff points used) differ between the adults and elderly [41,42]. Some studies evaluated hospitalized patients in general without differentiating the underlying disease, while others chose to study a population with specific comorbidities (e.g., those with head and neck cancer). Therefore, not considering the different organic and clinical changes resulting from the underlying disease can be a selection bias and may influence the sample, as some diseases are known to be more catabolic as compared to others and have different impacts on the parameters evaluated by the GLIM.

This study has some limitations. The first is related to the fact that a single evaluator performed the bibliographic search. However, it is important to highlight that the evaluation of the studies and the discussion of data were performed by the authors of the manuscript. Another limitation is that only articles in English were selected, limiting the inclusion of the articles in other languages. Nevertheless, this selection decision was made, because the English language is the universal language for scientific publication.

---

## CONCLUSION

Papers that assess the applicability and clinical relevance of GLIM can make important contributions to the literature. However, 11 of the 13 selected studies deviated from the recommendations made by

the GLIM commission regarding the methodological processes. Thus, the critical analysis of the selected studies showed that the extrapolation of the results is limited. Furthermore, applying the GLIM in a way different from that recommended by the original framework and comparing the malnutrition prevalence determined by the GLIM to that of non-standard tools does not seem to contribute to relevant findings on the applicability and reliability of the tool, as these results are questionable. Therefore, it is necessary that studies that evaluate the application of the GLIM and its comparison with standard tools be conducted in different populations and contexts, as per the recommendations suggested by the commission in order to determine the actual applicability and reliability of the tool.

#### CONTRIBUTORS

ALF FONSECA worked on the conception, literature review, study design, data extraction and discussion, manuscript writing, and review. LG FERREIRA worked on the conception, study design, data extraction and discussion, and manuscript review.

#### REFERENCES

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
2. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27(1):5-15.
3. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):299-309.
4. Chow O, Barbul A. Immunonutrition: role in Wound Healing and Tissue Regeneration. *Adv Wound Care.* 2014;3(1):46-53.
5. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22(3):235-9.
6. Söderström L, Rosenblad A, Thors Adolfsson E, Bergkvist L. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br J Nutr.* 2017;117(4):532-40.
7. Kirkland LL, Shaughnessy E. Recognition and Prevention of nosocomial malnutrition: a review and a call to action! *Am J Med.* 2017;130(12):1345-50. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.034>
8. Correia MITD, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: a systematic review. *Clin Nutr.* 2017;36(4):958-67. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.025>
9. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):451-8.
10. Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia, the last organ insufficiency. *Eur Geriatr Med.* 2016;7(3):195-6. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2016.01.003>
11. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;18(2):CD003288.
12. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(1):32-40.
13. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Höbner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
14. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition.* 2001;17(7-8):573-80.
15. Zheng HL, Lu J, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, et al. Effects of preoperative malnutrition on short- and long-term outcomes of patients with gastric cancer: can we do better? *Ann Surg Oncol.* 2017;24(11):3376-85.

16. Mosquera C, Koutlas NJ, Edwards KC, Strickland A, Vohra NA, Zervos EE, et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal surgical patients. *J Surg Res.* 2016;205(1):95-101. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.05.030>
17. Correia MITD. Nutrition screening vs nutrition assessment: what's the difference? *Nutr Clin Pract.* 2018;33(1):62-72.
18. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr.* 1987;11(1):359-65.
19. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol.* 1994;2:15-58.
20. de van der Schueren MAE, Keller H, Cederholm T, Barazzoni R, Compher C, Correia MITD, et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2872-80. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.022>
21. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>
22. Martin CAG, Vázquez VAA, Hernández FB, Medina CRA, Ayala Carrillo SL, Chávez Flores A, et al. The GLIM criteria for adult malnutrition and its relation with adverse outcomes, a prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;38:67-73.
23. Allard JP, Keller H, Gramlich L, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR. GLIM criteria has fair sensitivity and specificity for diagnosing malnutrition when using SGA as comparator. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2771-7. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.004>
24. Boulhosa RSSB, Lourenço RP, Côrtes DM, Oliveira LPM, Lyra AC, Jesus RP. Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional screening tools. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(6):862-8.
25. Groot LM, Lee G, Ackerie A, van der Meij BS. Malnutrition screening and assessment in the cancer care ambulatory setting: mortality predictability and validity of the patient-generated subjective global assessment short form (PG-SGA SF) and the GLIM criteria. *Nutrients.* 2020;12(8):1-13.
26. Henrique JR, Pereira RG, Ferreira RS, Keller H, de van der Schueren M, Gonzalez MC, et al. Pilot study GLIM criteria for categorization of a malnutrition diagnosis of patients undergoing elective gastrointestinal operations: a pilot study of applicability and validation. *Nutrition.* 2020;79-80:e110961.
27. Rigler M, Kagan I, Bendavid I, Theilla M. Validation of GLIM Malnutrition Criteria with SGA and FFMI Measurement in 150 Hospitalized Patients. *Clin Nutr.* 2019;38(2019):S40. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(19\)32557-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(19)32557-9)
28. Bellanti F, Lo Buglio A, Quiete S, Pellegrino G, Dobrakowski M, Kasperczyk A, et al. Comparison of three nutritional screening tools with the new glim criteria for malnutrition and association with sarcopenia in hospitalized older patients. *J Clin Med.* 2020;9(6):1898.
29. Matsumoto Y, Iwai K, Namikawa N, Matsuda S, Wakano C, Heya H, et al. The relationship between existing nutritional indicators and Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria: a one-institution cross-sectional analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(10):3099-104. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.016>
30. Xu JY, Zhang XN, Jiang ZM, Jie B, Wang Y, Li W, et al. Nutritional support therapy after GLIM criteria may neglect the benefit of reducing infection complications compared with NRS2002: a reanalysis of a cohort study. *Nutrition.* 2020;79-80:e110802.
31. Xu JY, Zhu MW, Zhang H, Li L, Tang PX, Chen W, et al. A Cross-sectional study of glim-defined malnutrition based on new validated calf circumference cut-off values and different screening tools in hospitalised patients over 70 years old. *J Nutr Heal Aging.* 2020;24(8):832-8.
32. Steer B, Loeliger J, Edbrooke L, Deftereos I, Laing E, Kiss N. Malnutrition prevalence according to the GLIM criteria in head and neck cancer patients undergoing cancer treatment. *Nutrients.* 2020;12(11):3493.
33. Fierini D, Madill J. Malnutrition in an academic health sciences centre: applying results from nutritionDay 2011 to the proposed Global Leadership Initiative on Malnutrition approach to diagnosing malnutrition. *Clin Nutr Exp.* 2020;32:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2020.06.001>
34. Theilla M, Rattanachaiwong S, Kagan I, Rigler M, Bendavid I, Singer P. Validation of GLIM malnutrition criteria for diagnosis of malnutrition in ICU patients. *Clin Nutr.* 2019;38(2019):S4. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(19\)32125-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(19)32125-9)
35. Clark AB, Reijnierse EM, Kwang W, Maier AB. Prevalence of malnutrition comparing the GLIM criteria, ESPEN definition and MST malnutrition risk in geriatric rehabilitation patients: RESORT. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3504-11. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.015>

36. Keller H, de van der Schueren MAE, Jensen GL, Barazzoni R, Compher C, Correia MITD, et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(6):992-1003.
37. Jones JM. Validity of nutritional screening and assessment tools. *Nutrition.* 2004;20(3):312-7.
38. Bannigan K, Watson R. Reliability and validity in a nutshell. *J Clin Nurs.* 2009;18(23):3237-43.
39. Streiner D, Norman G. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 1996.
40. Cober MP, Robinson D, Adams S, Allen K, Andris D, Bechtold M, et al. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. board of directors: approved documents. *Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2015;1-21.
41. Morley JE. Defining undernutrition (malnutrition) in older persons. *J Nutr Heal Aging.* 2018;22(3):308-10.
42. Amarya S, Singh K, Sabharwal M. Changes during aging and their association with malnutrition. *J Clin Gerontol Geriatr.* 2015;6(3):78-8.

Received: April 7, 2021  
Final version: July 7, 2021  
Approved: October 2, 2021

**MATERIAL SUPLEMENTAR**

Tabela S1 – Modelos GLIM que não foram preditores de mortalidade em um ano em pacientes em lista de espera para transplante hepático (Continua).

	<b>Modelos GLIM</b>	<b>Valor-p</b>	<b>HR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Modelo 16</b>	PP_MELDNa	0,062	1,826	0,970-3,438
<b>Modelo 17</b>	CMB_ETIO	0,086	1,585	0,936-2,681
<b>Modelo 18</b>	PPouCMB_Child	0,152	1,463	0,869-2,463
<b>Modelo 19</b>	FEN_Child	0,178	1,430	0,850-2,406
<b>Modelo 20</b>	IMC_ETIO	0,194	1,551	0,800-3,007
<b>Modelo 21</b>	CMB_ALB	0,205	1,404	0,831-2,371
<b>Modelo 22</b>	IMC_cirrose	0,212	1,523	0,786-2,950
<b>Modelo 23</b>	PP_Child	0,216	1,426	0,813-2,501
<b>Modelo 24</b>	IMC_ALB	0,217	1,928	0,680-5,471
<b>Modelo 25</b>	CMB_cirrose	0,226	1,383	0,818-2,338
<b>Modelo 26</b>	PP_ING	0,231	1,464	0,784-2,734
<b>Modelo 27</b>	PPouIMC_MELDNa	0,233	1,433	0,794-2,586
<b>Modelo 28</b>	IMC_Child	0,238	1,541	0,751-3,164
<b>Modelo 29</b>	FEN_ETIO	0,318	1,307	0,772-2,212
<b>Modelo 30</b>	PP_MELD	0,330	1,385	0,714-2,729
<b>Modelo 31</b>	PP_ETIO	0,353	1,298	0,748-2,254
<b>Modelo 32</b>	CMB_ING	0,402	0,782	0,439-1,391
<b>Modelo 33</b>	IMC_MELD	0,409	1,433	0,611-3,359
<b>Modelo 34</b>	IMC_ING	0,421	1,374	0,634-2,977

Tabela S1 – Modelos GLIM que não foram preditores de mortalidade em um ano em pacientes em lista de espera para transplante hepático (Conclusão).

<b>Modelo 35</b>	PP_cirrose	0,480	1,218	0,705-2,106
<b>Modelo 36</b>	IMCouCMB_ING	0,505	1,215	0,686-2,152
<b>Modelo 37</b>	PPouIMC_Child	0,541	1,181	0,693-2,010
<b>Modelo 38</b>	PPouIMC_MELD	0,573	1,195	0,643-2,220
<b>Modelo 39</b>	PPouCMB_ING	0,644	1,146	0,643-2,043
<b>Modelo 40</b>	PPouIMC_ING	0,671	1,137	0,629-2,057
<b>Modelo 41</b>	FEN_cirrose	0,695	1,110	0,659-1,868
<b>Modelo 42</b>	FEN_ING	0,699	1,121	0,629-1,999
<b>Modelo 43</b>	IMC_MELDNa	0,699	1,184	0,503-2,789

Legenda: ALB: albumina sérica; CMB: circunferência muscular do braço; Child: classificação Child-Pugh; cirrose: considera que todos os pacientes tem critério etiológico devido ao diagnóstico de cirrose hepática; ETIO: qualquer critério etiológico analisado (MELD, MELD-Na, Child-Pugh e ALB) combinado com OU; IMC: índice de massa corporal; ING: ingestão/absorção alimentar reduzida; FEN: qualquer critério fenotípico analisado (PP, IMC e CMB) combinado com OU; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para sódio sérico; PP: perda de peso não intencional.

Fonte: do Autor (2022).

Tabela S2 – Cálculo de poder *post hoc* com nível de significância de 5% para todos os modelos GLIM (Continua).

<b>Modelo GLIM</b>	<b>Poder (%)</b>
FEN_cirrose	99,4
FEN_ETIO	99,9
IMC_ALB	100,0
IMC_Child	100,0
IMC_cirrose	100,0
IMC_ETIO	100,0
IMC_ING	100,0
IMC_MELD	100,0
IMC_MELDNa	100,0
IMCouCMB_ALB	100,0
IMCouCMB_Child	100,0
IMCouCMB_ING	100,0
IMCouCMB_MELD	100,0
IMCouCMB_MELDNa	100,0
CMB_ALB	100,0
CMB_Child	100,0
CMB_cirrose	100,0
CMB_ETIO	100,0
CMB_ING	100,0
CMB_MELD	100,0
CMB_MELDNa	100,0
FEN_Child	100,0
FEN_ALB	100,0
FEN_ING	100,0
FEN_MELD	100,0
FEN_MELDNa	100,0
PP_ALB	100,0

Tabela S2 – Cálculo de poder *post hoc* com nível de significância de 5% para todos os modelos GLIM (Conclusão).

PP_Child	100,0
PP_cirrose	100,0
PP_ETIO	100,0
PP_ING	100,0
PP_MELD	100,0
PP_MELDNa	100,0
PPouIMC_ALB	100,0
PPouIMC_Child	100,0
PPouIMC_ING	100,0
PPouIMC_MELD	100,0
PPouIMC_MELDNa	100,0
PPouCMB_ALB	100,0
PPouCMB_Child	100,0
PPouCMB_ING	100,0
PPouCMB_MELD	100,0
PPouCMB_MELDNa	100,0

Legenda: ALB: albumina sérica; CMB: circunferência muscular do braço; Child: classificação Child-Pugh; cirrose: considera que todos os pacientes tem critério etiológico devido ao diagnóstico de cirrose hepática; ETIO: qualquer critério etiológico analisado (MELD, MELD-Na, Child-Pugh e ALB) combinado com OU; IMC: índice de massa corporal; ING: ingestão/absorção alimentar reduzida; FEN: qualquer critério fenotípico analisado (PP, IMC e CMB) combinado com OU; MELD: Modelo para Doença Hepática em Estágio Final; MELDNa: MELD ajustado para sódio sérico; PP: perda de peso não intencional.

Fonte: do Autor (2022).