

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

BÁRBARA CHAVES SANTOS

**IMPACTO DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO  
NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NO PROGNÓSTICO DE  
PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Belo Horizonte

2021

BÁRBARA CHAVES SANTOS

**IMPACTO DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO  
NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NO PROGNÓSTICO DE  
PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Lucilene Rezende  
Anastácio

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Lívia Garcia  
Ferreira

Belo Horizonte

2021

Santos, Bárbara Chaves.

S237i Impacto de diferentes métodos de avaliação do estado nutricional e composição corporal no prognóstico de pacientes em lista de espera para o transplante hepático / Bárbara Chaves Santos. – 2021.  
92 f. : il.

Orientadora: Lucilene Rezende Anastácio.  
Coorientadora: Lívia Garcia Ferreira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

1. Fígado – Transplante – Teses. 2. Desnutrição – Teses. 3. Cirrose hepática – Teses. 4. Impedância Elétrica – Teses. I. Anastácio, Lucilene Rezende. II. Ferreira, Lívia Garcia. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:612.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**IMPACTO DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**BÁRBARA CHAVES SANTOS**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 02 de março de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Dra. Lucilene Rezende Anastácio (Orientadora e presidente da comissão) - UFMG  
Profa. Dra. Lívia Garcia Ferreira (Coorientadora) - Universidade Federal de Lavras  
Profa. Dra. Maria Cristina Gonzalez - Universidade Católica de Pelotas  
Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro - UNESP

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Lívia Garcia Ferreira, Usuário Externo**, em 03/03/2021, às 10:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Gomes Romeiro, Usuário Externo**, em 03/03/2021, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Lucilene Rezende Anastácio, Professora do Magistério Superior**, em 03/03/2021, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cristina Gonzalez, Usuário Externo**, em 04/03/2021, às 17:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

Dedico este trabalho à minha mãe - Soraya Chaves  
Por ser meu grande exemplo, e por me apoiar incondicionalmente

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente e principalmente a Deus, pela proteção diária e pelo direcionamento. “Até aqui nos ajudou o Senhor” 1 Samuel 7:12

À minha orientadora, professora Lucilene Rezende Anastácio, pelo acolhimento, disponibilidade, confiança, e segurança nos momentos difíceis e incertos. Ao longo de toda a trajetória de construção e finalização deste trabalho, sua orientação compreensiva e criativa foi decisiva e tranquilizadora em meio às dificuldades. Minha eterna admiração e meus mais sinceros agradecimentos.

À minha coorientadora, professora Lívia Garcia Ferreira, pela generosidade, disponibilidade, pelo auxílio com minhas dúvidas e pela boa vontade em ajudar. Suas contribuições foram essenciais para a construção deste trabalho.

À professora Maria Isabel T. D. Correia, pelos ensinamentos e contribuições. Agradeço imensamente por sua disponibilidade e abertura em dividir seus conhecimentos.

Ao professor Agnaldo Soares Lima, pela disponibilidade na discussão dos métodos deste trabalho, e pelas contribuições essenciais. À nutricionista Helem de Sena Ribeiro, pelas contribuições e pela generosidade na disponibilização do banco de dados.

A toda equipe do Ambulatório de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia (HC/UFMG), pelo acolhimento e por viabilizarem o desenvolvimento dos nossos trabalhos.

Aos pacientes e seus familiares, por gentilmente participarem de nossas pesquisas.

Aos professores da Universidade de Itaúna, por todo apoio, incentivo e ajuda desde a minha graduação.

À minha mãe, por me incentivar e me motivar a seguir meus sonhos. Ao meu pai, pelo apoio incondicional e por toda a ajuda durante minha formação.

À minha família, que é minha base, meu exemplo e minha inspiração. Especialmente, agradeço à minha avó Maria da Glória, e minhas tias Alice e Andréa. Palavras não são suficientes para expressar minha gratidão por tudo o que vocês fazem por mim.

Aos colegas do grupo de Pesquisa em Ciência de Alimentos e Nutrição (PeCAN UFMG), pela agradável convivência e pela ajuda em todos os momentos. Tenho muito orgulho em fazer parte deste grupo ao lado de pessoas que tanto admiro. Em especial, agradeço à Tamires, pelo auxílio em todas as etapas deste trabalho, e pelo crescimento pessoal e profissional que sua amizade me proporcionou, e também à Ana Luiza e Alessandro, pela amizade, apoio e ensinamentos.

Aos queridos Guilherme, Ana Clara e Daniel, pela valiosa ajuda e comprometimento.

Aos meus amigos, especialmente Camila, Rafael e Gabriela, pelo companheirismo, apoio, por sempre me trazerem alegria em todos os momentos, e por entenderem minhas ausências. À Maria Clara, Rafaela e Fernanda, agradeço infinitamente pelo suporte, incentivo e companhia.

À UFMG e ao CNPq, por viabilizarem a realização desta pesquisa.

*“Sonhe com aquilo que você quiser  
Vá para onde você queira ir  
Seja o que você quer ser,  
Porque você possui apenas uma vida (...)  
Tenha felicidade bastante para fazê-la doce  
Dificuldades para fazê-la forte  
Tristeza para fazê-la humana  
E esperança suficiente para fazê-la feliz”*

Clarice Lispector

## RESUMO

A desnutrição é comum e apresenta impacto prognóstico negativo em pacientes com cirrose hepática avançada, entretanto, a avaliação nutricional se torna desafiadora na presença de complicações da doença. Dessa forma, o estudo de novos métodos para identificar pacientes desnutridos e com maior risco de desfechos negativos se faz necessário. Trata-se de estudo observacional retrospectivo, com objetivo de avaliar o impacto da desnutrição, alterações na celularidade e hidratação nos desfechos de pacientes em lista de espera para o transplante hepático (TxH) com idade superior a 20 anos inicialmente avaliados em 2010/2011 e 2014/2015. O estado nutricional foi avaliado por meio de diferentes métodos, incluindo a Avaliação Global Subjetiva (AGS) e o método GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*). O GLIM foi recentemente proposto, e consiste da combinação de diferentes critérios fenotípicos e etiológicos para o diagnóstico de desnutrição. No presente trabalho, foram obtidas 36 combinações, que foram individualmente avaliadas em relação ao impacto nos desfechos e concordância com a AGS. A celularidade e hidratação foram avaliadas por meio da BIVA (*Bioelectrical Impedance Vector Analysis*), utilizando os valores de resistência (R) e reactância (Xc) fornecidos pelo exame de bioimpedância elétrica. Os valores de R e Xc foram plotados como vetores bivariados e comparados com as elipses de tolerância para a população saudável. Os pacientes foram agrupados de acordo com o posicionamento nos quadrantes do gráfico RXc, sendo: quadrante um (Q1-maior hidratação e maior celularidade), quadrante dois (Q2-menor hidratação e maior celularidade), quadrante três (Q3-menor hidratação e menor celularidade), e quadrante quatro (Q4-maior hidratação e menor celularidade). Os pacientes foram acompanhados para avaliação dos seguintes desfechos: mortalidade em lista de espera para o TxH até quatro anos após a avaliação inicial e até um ano pós-TxH, e tempo de internação hospitalar pós-TxH. Para a avaliação do impacto do GLIM nos desfechos, foram incluídos 152 pacientes, sendo que 63,2% estavam desnutridos de acordo com a AGS. Determinadas combinações do GLIM foram preditoras de mortalidade antes e até um ano após o TxH (GLIM 32: RR:2,08; IC95%:1,09-3,97; p=0,026, GLIM 33: RR:2,17; IC95%:1,14-4,13; p=0,018, e GLIM 34: RR:1,96; IC95%:1,02-3,77; p=0,043), e tempo de internação pós-TxH maior ou igual a mediana (18 dias) (GLIM 28-força do aperto de mão reduzida + Child-Pugh B/C: OR:

7,21; IC95%: 1,22-42,50;  $p=0,029$ ). A maioria das combinações apresentou baixa concordância com a AGS. Para a avaliação da BIVA, foram incluídos 129 pacientes, sendo identificado que o posicionamento do vetor no Q4 em qualquer elipse foi preditor de mortalidade antes e até um ano pós-TxH (RR: 2,10; IC95%: 1,07-4,09;  $p=0,029$ ). Os fatores independentemente associados com a localização do vetor em Q4 foram a maior idade, desnutrição de acordo com a AGS e presença de ascite ou edema. Dessa forma, conclui-se que a utilização de combinações específicas do GLIM, assim como o posicionamento do vetor em Q4 de acordo com a BIVA em pacientes com cirrose hepática avançada foram capazes de identificar pacientes com pior prognóstico.

Palavras-chave: transplante hepático; desnutrição; GLIM; impedância bioelétrica.

## ABSTRACT

Malnutrition is common and leads to negative prognostic impact in patients with advanced liver cirrhosis. However, nutritional assessment can be challenging due to the complications of the disease. Thus, research about new methods to identify malnourished patients and patients with a higher risk of adverse outcomes is necessary. This is an observational prospective study aiming to assess the impact of malnutrition and alterations in cellularity and hydration in the outcomes of patients older than 20 years on the waiting list for liver transplant (LTx), initially evaluated in 2010/2011 and 2014/2015. The nutritional status was assessed by several different methods, including the Subjective Global Assessment (SGA) and the GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria. GLIM was recently proposed and consists of the combination of different phenotypic and etiologic criteria to the diagnosis of malnutrition. In the present study, 36 combinations were obtained, and each combination was individually tested regarding the impact on the outcomes and agreement with SGA. Cellularity and hydration were assessed by BIVA (Bioelectrical Impedance Vector Analysis), using the values of resistance (R) and reactance (Xc) provided by the bioelectrical impedance analysis. R and Xc values were plotted as bivariate vectors and compared with tolerance ellipses for the healthy population. Patients were categorized according to the vectors' placement in the quadrants of the RXc graph: quadrant one (Q1-more hydration and more cellularity), quadrant two (Q2-less hydration and more cellularity), quadrant three (Q3-less hydration and less cellularity), and quadrant four (Q4-more hydration and less cellularity). Patients were followed to verify the following outcomes: mortality on the waiting list for LTx up to four years after the initial assessment and up to one year after the LTx, and hospital length of stay (LOS) after LTx. To assess the impact of GLIM in the outcomes were included 152 patients (63.2% malnourished according to SGA). Specific combinations of GLIM were predictors of mortality before and up to one year after LTx (GLIM 32: HR:2.08; CI95%:1.09-3.97; p=0.026, GLIM 33: HR:2.17; CI95%:1.14-4.13; p=0.018, e GLIM 34: HR:1.96; CI95%:1.02-3.77; p=0.043), and LOS higher than the median (18 days) (GLIM 28-low handgrip strength + Child-Pugh B/C: OR: 7.21; ICI95%: 1.22-42.50; p=0.029). The majority of GLIM combinations exhibited low agreement with SGA. To assess BIVA were included 129 patients and the placement of the vector on Q4 independently of the tolerance ellipses was a predictor of

mortality on the waiting list and up to one year after LTx (HR: 2.10; CI95%: 1.07-4.09; p=0.029). The factors independently associated with the placement of the vector on Q4 were higher age, malnutrition according to SGA and the presence of ascites and edema. In conclusion, specific combinations of GLIM criteria as well as the placement of the vector on Q4 according to BIVA in patients with advanced liver cirrhosis identified patients with worse prognosis.

Keywords: liver transplant; malnutrition; GLIM; bioelectrical impedance.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CAPÍTULO I

Figura 1 – Diferentes quadrantes e associação com o estado de hidratação e estado nutricional no gráfico RXc .....31

### CAPÍTULO II

Figura 1 – Desenho do estudo .....43

Figura 2 – Pontos de corte para os critérios fenotípicos e etiológicos.....45

Figura 3 – Critérios fenotípicos e etiológicos para o diagnóstico de desnutrição de acordo com o GLIM.....46

Figura 4 – Curvas de sobrevida de pacientes com cirrose hepática nutridos e desnutridos de acordo com GLIM 32, 33 e 34.....52

### CAPÍTULO III

Figura 1 – Gráficos BIVA de pacientes em lista de espera para o transplante hepático.....69

Figura 2 – Curvas de sobrevida de pacientes em lista de espera para o TxH de acordo com o posicionamento dos vetores no gráfico BIVA .....71

Figura 3 – Gráficos BIVA de pacientes que faleceram e sobreviveram em lista de espera para o transplante hepático ou até um ano após a operação.....72

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO II

<b>Tabela 1</b> – Dados sociodemográficos, clínicos e nutricionais de pacientes em lista de espera para transplante hepático. ....	48
Tabela 2 – Prevalência dos critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM em pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o TxH .....	49
Tabela 3 – Prevalência de desnutrição de acordo com as combinações do critério GLIM .....	50
Tabela 4 – Variáveis independentemente associadas com desfechos adversos em pacientes em lista de espera para o TxH .....	53

### CAPÍTULO III

Tabela 1 – Caracterização da amostra de pacientes em lista de espera para o transplante hepático avaliados .....	66
Tabela 2 – Distribuição das variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais de acordo com o quadrante de posicionamento do vetor em pacientes em lista de espera para o TxH.....	67
Tabela 3 – Parâmetros independentemente associados com a localização do vetor no Q4 em pacientes em lista de espera para o TxH .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Ângulo de Fase

AGS – Avaliação Global Subjetiva

AMB – Área Muscular do Braço

BIA – Bioimpedância Elétrica

BIVA – *Bioelectrical Impedance Vector Analysis*

CB – Circunferência do Braço

CC – Cirrose Criptogênica

CE – Cirrose etanólica

CHC – Carcinoma hepatocelular

DCT – Dobra Cutânea do Tríceps

DEXA – *Dual Energy X-ray Absorptiometry*

ESPEN – *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

FAM – Força do Aperto de Mão

GER – Gasto Energético de Repouso

GLIM – *Global Leadership Initiative on Malnutrition*

HC – Hepatite C

IA – Ingestão Alimentar

IIQ – Intervalo Interquartil

IMC – Índice de Massa Corporal

IMLG – Índice de Massa Livre de Gordura

MELD – *Model for End-stage Liver Disease*

MLG – Massa Livre de Gordura

PCR – Proteína C-Reativa

Q1 – Quadrante um

Q2 – Quadrante dois

Q3 – Quadrante três

Q4 – Quadrante quatro

R – Resistência

RNI – Relação Normalizada Internacional da Atividade de Protrombina

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TxH – Transplante Hepático

Xc - Reactância

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>19</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO I – REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
1 Revisão de literatura .....	21
1.1 Cirrose hepática e transplante .....	21
1.2 Estado nutricional na cirrose hepática.....	23
1.3 Avaliação do estado nutricional em pacientes com cirrose hepática .....	26
1.3.1 <i>Avaliação Global Subjetiva</i> .....	26
1.3.2 <i>Avaliação direta e indireta da massa muscular</i> .....	27
1.3.3 <i>Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA)</i> .....	30
1.3.4 <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)</i> .....	32
1.3.5 <i>GLIM e BIVA em pacientes com cirrose hepática</i> .....	36
<b>CAPÍTULO II – COMBINAÇÕES ESPECÍFICAS DO CRITÉRIO GLIM PARA DIAGNÓSTICO DE DESNUTRIÇÃO ESTÃO ASSOCIADAS COM DESFECHOS NEGATIVOS EM PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO</b> .....	<b>39</b>
2.1 Resumo .....	40
2.2 Introdução .....	41
2.3 Métodos .....	42
2.4 Resultados .....	47
2.5 Discussão.....	53
2.6 Conclusão .....	58

<b>CAPÍTULO III – BIVA (ANÁLISE VETORIAL DE IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA) EM PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO: DESCRIÇÃO, FATORES ASSOCIADOS E RELAÇÃO COM DESFECHOS NEGATIVOS .....</b>	<b>59</b>
3.1 Resumo.....	60
3.2 Introdução .....	61
3.3 Métodos .....	64
3.4 Resultados .....	66
3.4.1 <i>Caracterização da amostra .....</i>	<i>66</i>
3.4.2 <i>Distribuição dos vetores nos quadrantes do gráfico RXc.....</i>	<i>67</i>
3.4.3 <i>Impacto da BIVA nos desfechos em pacientes em lista de espera para o TxH .....</i>	<i>70</i>
3.4.4 <i>Fatores independentemente associados com o posicionamento do vetor no quadrante quatro.....</i>	<i>72</i>
3.5 Discussão.....	73
3.6 Conclusão .....	76
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>77</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é o estágio final das doenças hepáticas crônicas, sendo o transplante hepático (TxH) frequentemente o único tratamento possível (PINZANI; ROSSELLI; ZUCKERMANN, 2011). Pacientes com cirrose hepática descompensada apresentam diversas complicações que apresentam impacto negativo na qualidade de vida e aumentam a morbimortalidade, como hipertensão portal, ascite e encefalopatia hepática (SEPANLOU et al., 2020). A desnutrição é condição comum em pacientes com cirrose hepática, devido principalmente ao aumento do catabolismo observado nestes doentes, associado à redução na ingestão alimentar causada por diversos fatores (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016).

A desnutrição e redução da massa muscular apresentam impacto prognóstico negativo nestes pacientes (DIMARTINI et al., 2013; FERREIRA et al., 2013a; KALAFATELI et al., 2017). A relevância clínica da desnutrição em pacientes com cirrose hepática foi inicialmente reconhecida em trabalho pioneiro publicado em 1964, em que o primeiro critério para avaliação da gravidade da doença hepática foi proposto por Child e Turcotte (1964). Por este critério, o grau de comprometimento da função hepática era classificado por meio da avaliação de cinco fatores: níveis de albumina sérica, bilirrubina, gravidade da ascite e encefalopatia, e estado nutricional. Estes parâmetros foram selecionados de acordo com a experiência clínica dos autores (GARCIA-TSAO, 2016). Entretanto, esta classificação foi posteriormente substituída (PUGH et al., 1973), e, atualmente, os principais critérios utilizados para a classificação da gravidade da doença hepática e alocação de órgãos para o TxH não levam em consideração o estado nutricional (REDDY; CIVAN, 2016).

Apesar do impacto prognóstico negativo da desnutrição e do alto risco nutricional nestes doentes (WU et al., 2020), a prevalência de desnutrição é frequentemente subestimada em pacientes com cirrose hepática (MCCULLOUGH, 2000; FERNANDES et al., 2016). A avaliação do estado nutricional é importante desafio no acompanhamento destes pacientes, em decorrência principalmente das complicações associadas com a evolução da doença hepática, como a ascite e edema (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019). Em pacientes com retenção hídrica, parte das ferramentas utilizadas para avaliação do estado nutricional e

massa muscular apresentam redução na acurácia (FIGUEIREDO et al., 2000; MORGAN et al., 2006; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2018).

Recomenda-se que, para a avaliação detalhada do estado nutricional de pacientes com cirrose hepática, sejam utilizados métodos de avaliação global, assim como ferramentas para avaliação da massa muscular (MERLI et al., 2019). A Avaliação Global Subjetiva (AGS) é considerada adequada para a avaliação destes doentes (PLAETH et al., 2019). Porém, o método utiliza critérios que apresentam acurácia limitada para a avaliação do estado nutricional em pacientes com retenção hídrica (alterações de peso corporal e no estado de hidratação) (FERREIRA et al., 2011), e por ser método subjetivo pode subestimar a redução da massa muscular (FIGUEIREDO et al., 2000). Também, há controvérsias (CAREY et al., 2019) em relação aos métodos de avaliação na massa muscular em pacientes com cirrose hepática, devido principalmente à influência da retenção hídrica na acurácia de grande parte das ferramentas disponíveis (MORGAN et al., 2006; MERLI et al., 2019). Diante das limitações dos outros métodos, a avaliação da massa muscular por meio da tomografia computadorizada (TC) tem sido considerada método de referência para a avaliação de pacientes com cirrose hepática (CAREY et al., 2019; MERLI et al., 2019), no entanto, sua utilização, para fins de diagnósticos relacionados à massa muscular, ainda não é rotineira (MERLI et al., 2019).

Dessa forma, pesquisas a respeito da avaliação e diagnóstico do estado nutricional destes doentes se fazem necessárias, de forma a aprofundar os conhecimentos na área e verificar a utilidade de novos métodos nessa população específica. Recentemente, foi proposta nova ferramenta para avaliação nutricional, com o objetivo de padronizar o diagnóstico de desnutrição ao redor do mundo (CEDERHOLM et al., 2019). A ferramenta GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) foi elaborada por meio do consenso entre representantes de diversas sociedades de nutrição clínica com o objetivo de operacionalizar o diagnóstico de desnutrição, e propõe que o diagnóstico seja realizado a partir da presença de pelo menos um critério fenotípico (perda de peso não intencional, Índice de Massa Corporal – IMC – reduzido, e massa muscular reduzida) e um critério etiológico (ingestão alimentar reduzida e impacto da doença/condição inflamatória) (CEDERHOLM et al., 2019). A ferramenta foi inicialmente proposta em 2018, e, desde então, inúmeros trabalhos foram publicados com intuito de avaliar o

desempenho do GLIM em diversas populações e condições clínicas (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019; ALLARD et al., 2020; HENRIQUE et al., 2020; ZHANG et al., 2020a). Entretanto, estudos realizados com pacientes com cirrose hepática são incipientes (LINDQVIST et al., 2019; BOULHOSA et al., 2020).

Outra ferramenta considerada promissora é a Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA). A BIVA foi inicialmente proposta por Piccoli e colaboradores (1994), como ferramenta para avaliação do estado de hidratação de pacientes com doenças renais. A BIVA consiste em utilização alternativa do exame de Bioimpedância Elétrica (BIA), devido às limitações do método em determinadas populações (NORMAN et al., 2012). Para a BIVA, são utilizados os valores brutos fornecidos pela BIA (resistência,  $R$ , e reactância,  $X_c$ ), que são ajustados para a altura e plotados no gráfico  $RX_c$  como vetores bivariados (PICCOLI et al., 1994). Por meio da avaliação do deslocamento do vetor no gráfico, é possível avaliar a celularidade e também estado de hidratação do paciente, sendo essa a principal vantagem do método (LUKASKI et al., 2019). A BIVA vem sendo utilizada em diversos contextos clínicos, principalmente em condições associadas com a ocorrência de retenção hídrica, como na insuficiência cardíaca congestiva (ALVES et al., 2015) e insuficiência renal (PICCOLI et al., 2014). A BIVA pode ser então alternativa para avaliação de pacientes com cirrose hepática (GUGLIELMI et al., 1999). Todavia, sua associação com a mortalidade e com o estado nutricional de acordo com outros métodos nesses pacientes ainda não foi estabelecida.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o impacto da desnutrição de acordo com o GLIM e do posicionamento do vetor de acordo com a BIVA em pacientes em lista de espera para o TxH nos seguintes desfechos: mortalidade em lista de espera e até um ano após o TxH, e tempo de internação hospitalar após o TxH.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Comparar a prevalência de desnutrição de acordo com as diferentes combinações do GLIM e a AGS
- Descrever o posicionamento do vetor de acordo com a BIVA
- Verificar as diferenças nos aspectos clínicos e nutricionais de acordo com o posicionamento do vetor nos quadrantes
- Identificar os fatores independentemente associados com o posicionamento do vetor no quadrante quatro

**CAPÍTULO I**

**REVISÃO DE LITERATURA**

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Cirrose hepática e transplante

O fígado é considerado o órgão central do metabolismo, desempenhando diversas funções relacionadas com a síntese, armazenamento, excreção e distribuição de carboidratos, lipídeos e proteínas (BECHMANN et al., 2012), assim como processos de metabolização, biotransformação e excreção de hormônios e medicamentos (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2017). Em relação ao metabolismo de carboidratos, o fígado auxilia na manutenção dos níveis de glicose no sangue por meio do armazenamento de glicogênio e também da gliconeogênese. No metabolismo de lipídeos, no fígado ocorrem a síntese de colesterol e outros lipídeos, além da síntese de sais biliares, que são então armazenados na vesícula biliar e liberados no intestino no período pós-prandial, para auxiliar na digestão da gordura dietética (PALMER et al., 2019). Em relação às proteínas, diversos processos relacionados à oxidação de aminoácidos, síntese das proteínas plasmáticas, e produção de ureia por meio da amônia acontecem no fígado (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

Diversos fatores podem causar danos às células hepáticas. De modo geral, o fígado apresenta boa capacidade de regeneração (PINZANI; ROSSELLI; ZUCKERMANN, 2011). Porém, quando o dano é constante, a capacidade de regeneração do órgão é excedida, ocorrendo alterações caracterizadas por fibrose tecidual e formação de nódulos regenerativos. Esses processos alteram a morfologia do órgão de maneira importante, com consequente redução progressiva das suas funções (PINZANI; ROSSELLI; ZUCKERMANN, 2011). O estágio final da doença hepática crônica é a cirrose hepática, que tem como principais etiologias as hepatites virais (principalmente por vírus B ou C), a cirrose alcoólica, a esteato-hepatite não alcoólica, a hepatite autoimune e as doenças colestáticas (SEPANLOU et al., 2020).

A cirrose hepática pode ser classificada como compensada ou descompensada (HOLECEK, 2015). Pacientes com cirrose compensada normalmente são assintomáticos. Entretanto, na cirrose descompensada podem ocorrer complicações importantes que elevam significativamente a morbimortalidade

da doença (HOLECEK, 2015). A hipertensão portal é uma das principais consequências da cirrose hepática, e está relacionada com a maior parte das complicações da doença (PINZANI; ROSSELLI; ZUCKERMANN, 2011). A hipertensão portal é causada principalmente pelo aumento na resistência dos vasos intra-hepáticos, em decorrência das alterações na estrutura do órgão (BERNARDI; CARACENI, 2018). Com a sobrecarga do sistema porta, observa-se aumento na circulação colateral, com formação de varizes com alto risco de sangramento nas regiões do estômago e esôfago (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

A hipertensão portal também apresenta papel central na patogênese da ascite, complicação comum em pacientes com cirrose, definida como acúmulo de líquido na cavidade peritoneal (BRANDÃO et al., 2006). Outras complicações decorrentes da insuficiência hepática são a hipoalbuminemia e a hiperamonemia, sendo a última um dos fatores relacionados com a ocorrência de encefalopatia hepática (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

Para pacientes com doença hepática em estágio terminal, o TxH é a única opção terapêutica disponível (SEPANLOU et al., 2020). O primeiro TxH foi realizado em 1963 nos Estados Unidos, e, desde então, o prognóstico dos pacientes submetidos à operação tem melhorado progressivamente, devido principalmente às melhorias na técnica cirúrgica, no diagnóstico e tratamento precoce de complicações pós-TxH e aos novos medicamentos imunossupressores (BURRA et al., 2016). De acordo com dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), a sobrevida após o TxH é de 77% e 70%, após um e cinco anos do transplante, respectivamente (ABTO, 2018).

Os critérios para avaliação da gravidade da doença hepática e também para a alocação de órgãos para transplante evoluíram ao longo dos anos (REDDY; CIVAN, 2016). O primeiro critério foi proposto por Child e Turcotte em 1964, sendo a classificação da gravidade da doença baseada nos seguintes parâmetros: níveis séricos de bilirrubina e albumina, gravidade da ascite e encefalopatia, e estado nutricional. Os pacientes eram então classificados como Child A, B ou C (disfunção hepática leve, moderada ou grave, respectivamente). A seleção dos parâmetros foi baseada na experiência clínica dos autores, e não em análises multivariadas prognósticas (CHILD; TURCOTTE, 1964). Em 1973, o critério foi modificado por Pugh e colaboradores (PUGH et al., 1973), com a substituição do estado nutricional

pelo tempo de protrombina, e a atribuição de pontuação entre um e três para cada parâmetro. Porém, alguns fatores relacionados ao critério, como principalmente a presença de variáveis subjetivas, ainda constituíam limitações importantes na sua utilização (REDDY; CIVAN, 2016).

Posteriormente, foi desenvolvido o *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) (MALINCHOC et al., 2000), que consiste em equação calculada a partir dos valores séricos de bilirrubina total, creatinina, e Relação Normalizada Internacional da Atividade de Protrombina (RNI), sendo que quanto maior o valor do resultado, maior a gravidade da doença (BURRA et al., 2016). Nos anos seguintes, diante da identificação do impacto prognóstico negativo da hiponatremia, a fórmula do MELD foi ajustada com os valores de sódio sérico (MELD-sódio). Com a utilização do MELD-Na, há aumento na pontuação do MELD de pacientes com sódio sérico abaixo de 137 mEq/dL (MACHICAO, 2017).

## **1.2 Estado nutricional na cirrose hepática**

O estado nutricional de pacientes com cirrose hepática pode ser comprometido por diversos fatores, relacionados principalmente com a natureza catabólica da doença hepática e a redução na ingestão alimentar (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016). A presença de ascite pode causar náuseas e saciedade precoce. A ingestão alimentar também pode ser reduzida em decorrência dos frequentes períodos de jejum para exames e procedimentos, da anorexia causada por deficiência de zinco, pela hiperglicemia e também pelo aumento em citocinas pró-inflamatórias. As dietas hipossódicas prescritas para tratamento da retenção hídrica e outras restrições dietéticas inadequadas também podem influenciar negativamente a ingestão alimentar destes doentes (PALMER et al., 2019).

Após curtos períodos de jejum, pacientes com cirrose hepática apresentam rápida redução no quociente respiratório, indicando utilização de lipídeos como principal substrato energético (GLASS et al., 2013). Nestes pacientes, os estoques de glicogênio são reduzidos, e ocorre então o aumento na gliconeogênese para manutenção da homeostase da glicemia (GLASS et al., 2013). Dessa forma, os aminoácidos do tecido muscular são mobilizados para utilização

como substrato na gliconeogênese, com conseqüente aumento no catabolismo proteico. Essas alterações, em conjunto com possível aumento no gasto energético de repouso (MÜLLER et al., 1999) em alguns pacientes (SANTOS; CORREIA; ANASTÁCIO, 2020), também favorecem as alterações no estado nutricional (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016).

De acordo com as recomendações nutricionais atuais (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019), a ingestão energética de pacientes com cirrose hepática deve ser de no mínimo 30 kcal/kg/dia, e a ingestão proteica, no mínimo 1,2 g/kg/dia, para manter o estado nutricional e prevenir o catabolismo muscular. Porém, a maior parte dos pacientes com cirrose hepática apresenta ingestão alimentar inferior às recomendações (PALMESE et al., 2019). Em nosso meio, estudo com 73 pacientes em lista de espera para o transplante hepático com uso de calorimetria indireta revelou que 78,1% dos pacientes estavam em balanço energético negativo em decorrência da ingestão alimentar insuficiente (FERREIRA et al., 2013b).

Visto que a maior parte dos pacientes com cirrose hepática apresenta balanço energético negativo, a desnutrição é condição frequente nesta população, e sua prevalência varia conforme a ferramenta utilizada para a avaliação do estado nutricional (MAZURAK; TANDON; MONTANO-LOZA, 2017). Ferreira e colaboradores avaliaram o estado nutricional e compararam a prevalência de desnutrição em 159 pacientes em lista de espera para o TxH utilizando os seguintes métodos: avaliação global subjetiva (AGS), antropometria, dinamometria e exames bioquímicos. A prevalência de desnutrição variou entre 6,3% e 80,8%, sendo que o IMC e a força do aperto de mão (FAM) avaliada por meio da dinamometria foram os métodos que identificaram a menor e maior prevalência de desnutrição, respectivamente. Já a AGS, identificou como desnutridos 74,8% da população avaliada (FERREIRA et al., 2011).

Resultados semelhantes também foram observados por outros autores, em que a prevalência de desnutrição variou de 3,7 a 100% de 54 pacientes em lista de espera para o TxH (BAKSHI; SINGH, 2016). O IMC e as medidas antropométricas indicaram as menores prevalências de desnutrição, e todos os pacientes foram classificados como desnutridos de acordo com a FAM (BAKSHI; SINGH, 2016). De forma geral, de acordo com o consenso mais recente da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), a prevalência de

desnutrição em pacientes com cirrose hepática pode variar de 20% em pacientes com cirrose compensada até 60% em pacientes com doença avançada (PLAETH et al., 2019).

A desnutrição tem impacto prognóstico negativo em pacientes com cirrose hepática (MERLI et al., 2019; PLAETH et al., 2019). A relevância clínica da desnutrição neste grupo de pacientes já foi reconhecida há quase 60 anos atrás, quando Child e Turcotte incluíram o estado nutricional na avaliação da gravidade da doença hepática (CHILD; TURCOTTE, 1964). Apesar da avaliação deste parâmetro ter sido retirada dos critérios utilizados atualmente (GARCIA-TSAO, 2016), diversos autores vêm demonstrando a importância da desnutrição e consequente redução da massa muscular como fator de risco para mortalidade em pacientes com cirrose hepática (STEPHENSON et al., 2001; FERREIRA et al., 2013a; BELARMINO et al., 2017; KALAFATELI et al., 2017). Em estudo realizado com dados de 114.703 pacientes hospitalizados com cirrose hepática e hipertensão portal nos Estados Unidos, pacientes com diagnóstico clínico de desnutrição apresentaram maior prevalência de ascite, maior tempo de internação, maior custo hospitalar e também maior mortalidade (SAM; NGUYEN, 2009).

A ingestão alimentar reduzida é considerada uma das principais causas de desnutrição, e também está associada com pior prognóstico nestes pacientes, especialmente em relação a ingestão proteica. A ingestão proteica inferior às recomendações nutricionais está associada com menor sobrevida em pacientes com cirrose hepática (NEY et al., 2015; CRISAN et al., 2020). Em relação à composição corporal, a massa muscular apresenta grande importância prognóstica nestes pacientes, sendo que a presença de redução na massa muscular e força muscular, ou sarcopenia, está associada com maior mortalidade em diversos trabalhos (HAMAGUCHI et al., 2017; OOI et al., 2019). Vários autores propuseram que critérios para avaliação da sarcopenia pudessem ser inseridos nas ferramentas prognósticas, MELD e Child Pugh (MONTANO-LOZA et al., 2015; KANG et al., 2018; VAN VUGT et al., 2018).

### **1.3 Avaliação do estado nutricional em pacientes com cirrose hepática**

Apesar do grande comprometimento do estado nutricional (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016) e da alta prevalência de desnutrição em pacientes com cirrose hepática (FERREIRA et al., 2011), esta condição é frequentemente não diagnosticada nestes doentes (KALAFATELI et al., 2017). As complicações associadas com a evolução da doença hepática, principalmente ascite e edema, dificultam a avaliação e diagnóstico nutricional (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019). Com a presença de retenção hídrica, o peso corporal e a perda de peso não são parâmetros confiáveis para a avaliação, e ferramentas que utilizem o peso corporal para o diagnóstico apresentam redução na acurácia (FIGUEIREDO et al., 2000; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2018). Dessa forma, a avaliação do estado nutricional é desafio importante no acompanhamento destes doentes (BAKSHI; SINGH, 2016).

#### *1.3.1 Avaliação Global Subjetiva*

A Avaliação Global Subjetiva (AGS) (DETSKY et al., 1987) consiste em questionário contendo perguntas relacionadas ao diagnóstico principal, à ocorrência de perda de peso, alterações na ingestão alimentar, presença de sintomas gastrointestinais e alterações na capacidade funcional. Inclui-se também avaliação subjetiva da perda de gordura subcutânea, perda de massa muscular e estado de hidratação. A partir da avaliação destes aspectos, o paciente é então classificado em AGS A (nutrido), B (desnutrição moderada ou suspeita) ou C (gravemente desnutrido) (DETSKY et al., 1987). Logo, a AGS é método essencialmente clínico, de fácil aplicação, e é ferramenta rápida e não invasiva (MERLI et al., 2019). É considerada adequada para avaliação e diagnóstico nutricional em pacientes com cirrose hepática, pois apresenta boa reprodutibilidade entre diferentes avaliadores (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019), e pacientes desnutridos de acordo com a AGS apresentaram desfechos desfavoráveis em alguns estudos (STEPHENSON et al., 2001; FERREIRA et al., 2013a), mas não em outros (ÁLVARES-DA-SILVA; REVERBEL DA SILVEIRA, 2005; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2018).

De fato, apesar de ser considerada método de referência na avaliação do estado nutricional (CEDERHOLM et al., 2019), a AGS apresenta algumas limitações na avaliação de pacientes com cirrose hepática (MERLI et al., 2019). Segundo alguns autores, essa ferramenta apresenta baixa sensibilidade em pacientes com obesidade e com cirrose descompensada (MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2018). Em pacientes com cirrose hepática, as alterações no peso corporal, funcionalidade e no estado de hidratação podem ser causadas pela evolução da doença hepática, e não como consequência direta da desnutrição (FERREIRA et al., 2011). Adicionalmente, é importante ressaltar que, por ser método subjetivo, a AGS pode subestimar a redução da massa muscular nestes pacientes (FIGUEIREDO et al., 2000).

Em relação ao peso corporal, em pacientes com retenção hídrica, recomenda-se o cálculo do peso seco. O peso seco pode ser obtido por meio da subtração da porcentagem de peso referente à gravidade da ascite ou presença de edema do peso atual, ou podem ser utilizados o peso pós-paracentese ou o peso registrado antes do desenvolvimento de retenção hídrica (MERLI et al., 2019). Entretanto, o peso seco é apenas uma estimativa do peso atual do paciente, de forma que a avaliação do peso e IMC como parâmetros isolados não são sensíveis para avaliação do estado nutricional nem de pacientes com cirrose hepática (FERREIRA et al., 2011; BAKSHI; SINGH, 2016), bem como de outros pacientes em situações clínicas semelhantes em que ocorra retenção hídrica (GONZALEZ; CORREIA; HEYMSFIELD, 2017).

### *1.3.2 Avaliação direta e indireta da massa muscular*

Os métodos mais utilizados para avaliação da composição corporal em pacientes com cirrose hepática são a antropometria, bioimpedância elétrica (BIA), *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA) e a tomografia computadorizada (TC) (MERLI et al., 2019). A TC com corte transversal no nível da terceira vértebra lombar tem sido considerada o melhor método para a avaliação da composição corporal de pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o transplante, pois permite a avaliação da massa muscular, gordura visceral e gordura subcutânea (CAREY et al., 2019). Diversos estudos demonstraram o impacto prognóstico da redução da massa

muscular diagnosticada por meio da avaliação da TC em pacientes com cirrose hepática (TANDON et al., 2007; HAMAGUCHI et al., 2017; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2018). Em estudo incluindo 669 pacientes com cirrose hepática, foi demonstrado que a inclusão da redução na massa muscular determinada pela TC na pontuação do MELD melhorou o poder preditivo para a mortalidade em três meses (MONTANO-LOZA et al., 2015). A principal vantagem da utilização da TC, em comparação com outros métodos para avaliação da composição corporal seria sua acurácia, mesmo em pacientes com retenção hídrica (MERLI et al., 2019). Porém, recentemente, esta vantagem não foi observada em estudo com 107 pacientes com cirrose hepática, em que foi demonstrado que, nestes pacientes, a área muscular determinada por TC foi influenciada de maneira significativa pela retenção hídrica (WELLS; MCCALL; PLANK, 2019). Ademais, o método apresenta alto custo e exposição à radiação, inviabilizando sua utilização rotineiramente e em alguns contextos na prática clínica (MERLI et al., 2019).

A avaliação da força muscular é considerada método indireto de avaliação da massa muscular (MERLI et al., 2019). A FAM é adequada para avaliar o estado nutricional de pacientes com cirrose hepática, e é considerada método rápido, simples e de baixo custo (DAPHNEE et al., 2017; MERLI et al., 2019). A FAM não é afetada pela retenção hídrica, e este método frequentemente identifica maior proporção de pacientes com cirrose hepática desnutridos, em comparação com outros métodos (ÁLVARES-DA-SILVA; REVERBEL DA SILVEIRA, 2005; FERREIRA et al., 2011; BAKSHI; SINGH, 2016). Além disso, valores reduzidos de FAM têm sido associados com pior prognóstico em pacientes com cirrose hepática (ÁLVARES-DA-SILVA; REVERBEL DA SILVEIRA, 2005; SINCLAIR et al., 2019). Em estudo prospectivo incluindo pacientes com cirrose hepática, o estado nutricional foi avaliado por meio da FAM e AGS, sendo que a FAM reduzida foi a única preditora independente de complicações graves até um ano após a avaliação (ÁLVARES-DA-SILVA; REVERBEL DA SILVEIRA, 2005). No estudo de Sinclair e colaboradores (2019), foi observado que a FAM reduzida (<30kg) acrescentou maior poder preditivo para mortalidade ao MELD do que a massa muscular reduzida avaliada por meio da TC em 145 pacientes do sexo masculino em lista de espera para o TxH (SINCLAIR et al., 2019).

Em relação à antropometria, em pacientes com cirrose, as medidas da circunferência do braço e da dobra cutânea tricípital podem ser utilizadas para estimar a massa muscular por meio do cálculo da área muscular do braço (MERLI et al., 2019). A antropometria é método seguro e de baixo custo, porém as medidas devem ser realizadas por profissional devidamente treinado (PLAUTH et al., 2019). Em estudo incluindo 525 pacientes com doença hepática crônica, a circunferência da panturrilha foi considerada boa preditora de sarcopenia (NISHIKAWA et al., 2020). Entretanto, é importante ressaltar que a presença de edema pode aumentar a circunferência da panturrilha em aproximadamente dois centímetros (ISHIDA et al., 2019), sendo este método não citado como recomendável em alguns consensos sobre avaliação de pacientes com cirrose (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019).

A utilização da DEXA possibilita a avaliação da densidade mineral óssea, massa gorda e massa livre de gordura. Este método pode ser utilizado para acompanhamento, pois apresenta menor exposição à radiação e menor custo em relação à TC (MERLI et al., 2019). Entretanto, a presença de retenção hídrica pode limitar a acurácia dos resultados (HADERSLEV; SVENDSEN; STAUN, 1999). A avaliação da massa livre de gordura dos membros é uma alternativa para contornar o impacto negativo da ascite na acurácia da avaliação por meio da DEXA, Estudos anteriores demonstraram que a redução da massa muscular esquelética apendicular (BELARMINO et al., 2018), e da massa muscular dos membros superiores (SANTOS et al., 2021) avaliadas com a utilização da DEXA são preditores de mortalidade em pacientes com cirrose hepática.

A avaliação de composição corporal por meio da BIA consiste na estimativa dos compartimentos corporais (massa gorda e massa livre de gordura) além dos níveis de hidratação por meio de equações baseadas nos valores de resistência (R) e reactância ( $X_c$ ) fornecidos pelo aparelho (KYLE et al., 2004a). O exame é realizado com a passagem de corrente elétrica de baixa intensidade, em que o fluxo da corrente varia de acordo com os compartimentos corporais, sendo que a condutividade dos tecidos depende do conteúdo de água e eletrólitos (EARTHMAN, 2015). É determinada então a impedância, que corresponde à oposição dos tecidos corporais ao fluxo da corrente, e é composta pela R e  $X_c$ . O parâmetro R indica a resistência dos tecidos ao fluxo da corrente, e  $X_c$ , a oposição ao fluxo da corrente elétrica produzida pelas membranas celulares e interfaces

teciduais (KYLE et al., 2004a; LUKASKI, 2013). Dessa forma, a BIA consiste em método indireto para avaliação da composição corporal, visto que os compartimentos corporais (massa livre de gordura, massa gorda e água corporal) são estimados por meio da utilização dos valores brutos (R e Xc) em equações específicas (GONZALEZ; BARBOSA-SILVA; HEYMSFIELD, 2019). A BIA é considerada adequada para a avaliação de indivíduos saudáveis, ou com doenças crônicas caso existam equações validadas e específicas em relação à idade, sexo e raça. Entretanto, há limitações para sua utilização em indivíduos com valores extremos de IMC ou alterações no estado de hidratação (KYLE et al., 2004a, 2004b). O método considera o estado de hidratação dos tecidos como constante (73%), levando à superestimação da massa livre de gordura em indivíduos com retenção hídrica, alteração frequente em pacientes com cirrose hepática descompensada (MORGAN et al., 2006).

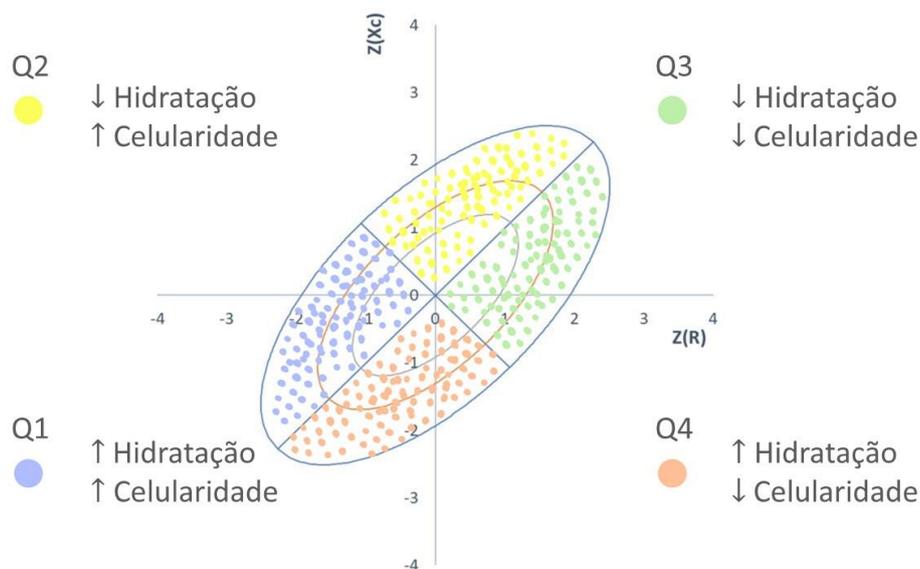
Dessa forma, métodos baseados na utilização dos valores brutos de resistência e reactância, como o ângulo de fase e a Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA – *Bioelectrical impedance vector analysis*), têm sido estudados como alternativas promissoras (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005), por serem métodos independentes de equações, do peso corporal, e do estado de hidratação (NORMAN et al., 2012). O AF não é afetado pela retenção hídrica, está correlacionado com a massa muscular e reflete a qualidade das membranas celulares, sendo que valores reduzidos estão relacionados com pior prognóstico em diversas condições clínicas (FERNANDES et al., 2016). Em pacientes com cirrose hepática, valores reduzidos de AF estão relacionados com pior prognóstico em pacientes com doença compensada (RUIZ-MARGÁIN et al., 2015) e descompensada (SAUERESSIG et al., 2020).

### 1.3.3 Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA)

Para a análise da BIVA, os valores de R e Xc fornecidos pela BIA são ajustados para a altura e plotados no gráfico RXc como vetores bivariados (PICCOLI; PASTORI, 2002). O método foi inicialmente proposto por Piccoli e colaboradores (1994) como ferramenta para a avaliação do estado de hidratação de pacientes com doenças renais. Para a análise do vetor, podem ser utilizadas as

elipses de confiança (para a média dos vetores de um grupo, e comparação entre grupos) ou as elipses de tolerância, onde o vetor é comparado com elipses de 50%, 75%, e 95%, que correspondem aos intervalos de confiança obtidos por meio dos dados de população saudável de acordo com o sexo (PICCOLI; PASTORI, 2002). O deslocamento do vetor no maior eixo em direção aos quadrantes inferiores indica aumento na hidratação (o comprimento do vetor é inversamente relacionado com a água corporal), e o deslocamento no menor eixo, da esquerda para a direita, indica redução na massa celular (PICCOLI; PASTORI, 2002) (Figura 1).

**Figura 1 – Diferentes quadrantes e associação com o estado de hidratação e estado nutricional no gráfico RXc. Belo Horizonte – MG, 2021**



**Fonte: Adaptado de Fernandes e colaboradores (2020). Legenda: Q1: quadrante um; Q2: quadrante dois; Q3: quadrante três; Q4: quadrante quatro.**

Desde o estudo pioneiro de Piccoli e colaboradores (1994), a ferramenta tem sido utilizada em diversos contextos clínicos, principalmente para avaliação de doentes com outras condições normalmente associadas com sobrecarga hídrica, como na insuficiência cardíaca congestiva (ALVES et al., 2015) e insuficiência renal (PICCOLI et al., 2014). A BIVA apresenta como principal vantagem a possibilidade de avaliação do estado de hidratação e também do estado nutricional (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005; NORMAN et al., 2012).

Alguns trabalhos utilizaram a BIVA para a avaliação de pacientes com cirrose hepática (GUGLIELMI et al., 1999; FERNANDES et al., 2020; SAUERESSIG et al., 2020). No trabalho de Guglielmi e colaboradores (1999), a utilidade da BIVA para avaliar o estado de hidratação foi analisada em 810 pacientes com doença hepática crônica. Foi observado que as elipses de 95% de confiança de pacientes com cirrose foram significativamente diferentes em comparação com controles saudáveis, sendo observada redução progressiva do vetor de forma proporcional à gravidade da doença e da retenção hídrica. Os autores identificaram a elipse de tolerância de 50% para a população saudável como ponto de corte para identificar pacientes com edema (GUGLIELMI et al., 1999). Em outro trabalho incluindo 190 pacientes com cirrose, foi observada maior proporção dos vetores de pacientes com doença avançada (classificação Child-Pugh C) no quadrante quatro do gráfico RXc (FERNANDES et al., 2020). Por fim, em trabalho incluindo 97 pacientes com cirrose descompensada, foi observado que o vetor médio dos pacientes de ambos os sexos foi localizado no quadrante inferior direito (quadrante quatro), sendo que o vetor dos homens esteve localizado dentro da elipse de 50%, e das mulheres, sobre a elipse de 75% (SAUERESSIG et al., 2020).

#### *1.3.4 Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*

O critério GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) foi proposto recentemente por meio do consenso entre membros de diversas sociedades de nutrição clínica do mundo (JENSEN et al., 2018; CEDERHOLM et al., 2019). Diante das diversas ferramentas disponíveis para a avaliação do estado nutricional, e da utilização de diferentes métodos na prática clínica e também na pesquisa, a proposta do GLIM teve como objetivo padronizar o diagnóstico de desnutrição em nível mundial (CEDERHOLM et al., 2019).

De acordo com a proposta do GLIM, o diagnóstico de desnutrição deve ser realizado a partir da avaliação de critérios fenotípicos e etiológicos, estabelecidos por meio do consenso entre os membros da iniciativa (CEDERHOLM et al., 2019). Os critérios fenotípicos são a perda de peso não intencional, o IMC reduzido, e a massa muscular reduzida. A perda de peso é critério amplamente aceito e utilizado para o diagnóstico de desnutrição em diversas ferramentas, e sua

inclusão no GLIM obteve forte consenso entre os membros. Em relação ao IMC, o consenso propõe pontos de corte específicos para a idade, mas há controvérsias sobre sua utilização para o diagnóstico de desnutrição, principalmente devido a utilização reduzida do IMC em países com alta prevalência de sobrepeso e obesidade (CEDERHOLM et al., 2019). A massa muscular reduzida como critério para diagnóstico de desnutrição apresenta ampla evidência científica, porém não há consenso a respeito dos melhores métodos para avaliação da massa muscular e dos pontos de corte adequados para se diagnosticar a redução. Logo, recomenda-se a utilização de qualquer método validado, como DEXA, BIA, ultrassom, TC, ou ressonância magnética (CEDERHOLM et al., 2019; DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Como estes métodos são de alto custo e podem não estar disponíveis na prática clínica, as medidas antropométricas como circunferência da panturrilha e do braço são recomendadas como medidas alternativas. Em casos em que não seja possível a avaliação da massa muscular, a avaliação da força muscular por meio da dinamometria é recomendada como medida de suporte (CEDERHOLM et al., 2019).

Os critérios etiológicos propostos são a redução na ingestão alimentar e o impacto da doença ou condição inflamatória (CEDERHOLM et al., 2019). A redução da ingestão alimentar é definida como ingestão inferior a 50% da recomendação por mais de uma semana, ou qualquer redução por mais de duas semanas, ou ainda a presença de doenças gastrointestinais crônicas que possam afetar a digestão e absorção de nutrientes. O impacto da doença ou condição inflamatória pode ser avaliado por meio da presença de doenças crônicas, e a presença de inflamação pode ser indicada pela presença de febre, balanço nitrogenado negativo, elevação no gasto energético de repouso, e indicadores laboratoriais como proteína C-reativa (PCR), albumina, ou pré-albumina. A gravidade da desnutrição é determinada por meio do grau de depleção identificada a partir da avaliação dos critérios fenotípicos (CEDERHOLM et al., 2019).

A proposta do GLIM foi publicada inicialmente em 2018 (JENSEN et al., 2018), e, desde então, diversas pesquisas têm sido conduzidas utilizando a ferramenta para a avaliação do estado nutricional (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019; LINDQVIST et al., 2019; ALLARD et al., 2020; BOULHOSA et al., 2020; SANZ-PARÍS et al., 2020; ZHANG et al., 2020a, 2021; CLARK et al., 2020; EINARSSON et al., 2020; FIORINDI et al., 2020; HENRIQUE et al., 2020; MARTÍN

et al., 2020; SANCHEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). Todavia, é necessário que o método seja validado para possibilitar sua ampla utilização na prática clínica, visto que os critérios foram desenvolvidos a partir do consenso entre pesquisadores, e, portanto, são necessários estudos que demonstrem sua validade nas diferentes populações e condições clínicas (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Para verificação da viabilidade da utilização do GLIM para a avaliação do estado nutricional, recomenda-se que a ferramenta seja comparada com método padrão-ouro. Na ausência de ferramentas consideradas como padrão-ouro, recomenda-se a utilização da AGS, considerada como “semi-ouro”, para ser comparada ao GLIM para validação do método (CEDERHOLM et al., 2019; DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020).

Em estudo piloto de coorte prospectivo, Henrique e colaboradores tiveram como objetivo avaliar a aplicabilidade e validação do GLIM em pacientes cirúrgicos. Foram incluídos 206 pacientes submetidos a operações gastrointestinais, sendo o estado nutricional avaliado por meio da AGS e diferentes combinações de critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM, possibilitando 10 modelos que foram testados separadamente. A prevalência de desnutrição de acordo com a AGS foi de 50%, e de acordo com o GLIM a prevalência variou entre 10,7% e 41,3%, sendo que os modelos com maior concordância com a AGS foram perda de peso + ingestão alimentar reduzida e perda de peso + inflamação (HENRIQUE et al., 2020).

Em pesquisa retrospectiva incluindo 784 pacientes adultos hospitalizados em 18 hospitais no Canadá (ALLARD et al., 2020), foram avaliados como critérios fenotípicos a perda de peso e o IMC, porém não havia disponibilidade de dados sobre a massa muscular dos pacientes. Como critérios etiológicos, foram considerados a ingestão alimentar reduzida relatada pelos pacientes, e a presença de inflamação de acordo com os níveis de PCR. A prevalência de desnutrição de acordo com o GLIM foi de 33,3%, e de 45,2% de acordo com a AGS. Com a utilização de qualquer combinação de dois critérios para o diagnóstico de desnutrição, foi observada sensibilidade “razoável” e especificidade “boa”. Ao testar as diferentes combinações dos critérios fenotípicos e etiológicos, a sensibilidade reduziu significativamente, sendo a perda de peso juntamente com a inflamação a combinação com a maior sensibilidade (46,3%) e especificidade (93,0%). Os autores concluíram que há potencial para utilização da ferramenta com a utilização de todos

os critérios, mas que as combinações individuais de dois critérios podem não diagnosticar pacientes de fato desnutridos de acordo com a AGS (ALLARD et al., 2020).

Em estudo realizado no México com 1015 pacientes adultos hospitalizados, 18,9% estavam desnutridos segundo o critério GLIM e a desnutrição esteve associada com a mortalidade durante a internação. Todos os critérios fenotípicos e etiológicos foram avaliados, porém a prevalência de desnutrição de acordo com as diferentes combinações não foi avaliada (MARTÍN et al., 2020).

Em estudo realizado com 282 pacientes oncológicos hospitalizados (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019), o impacto da desnutrição diagnosticada por meio do GLIM e AGS na sobrevida destes pacientes foi avaliado. Foram avaliados todos os critérios fenotípicos e etiológicos propostos, e a redução na massa muscular foi avaliada por meio de quatro métodos: índice de massa livre de gordura (IMLG), FAM, circunferência do braço, e circunferência muscular do braço. A prevalência de desnutrição de acordo com a AGS foi de 81,6%, e de 72,2% a 80,0% de acordo com o GLIM. Foi observado que a desnutrição de acordo com a AGS, e com o GLIM, especialmente utilizando a redução na força muscular como critério etiológico, foram preditivos da mortalidade em seis meses (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019).

Em relação aos idosos, no estudo de Sanchez-Rodriguez e colaboradores, o estado nutricional de 411 indivíduos com idade acima de 65 anos foi avaliado por meio do GLIM e de acordo com os critérios da ESPEN (CEDERHOLM et al., 2015), e os participantes foram acompanhados prospectivamente. Na avaliação inicial, 23,4% dos participantes estavam desnutridos de acordo com o GLIM, e 7% de acordo com os critérios da ESPEN. A concordância entre os métodos foi baixa ( $\kappa=0,3$ ), e a desnutrição diagnosticada por ambos os métodos foi associada com maior mortalidade em quatro anos. Porém, a prevalência de desnutrição de acordo com as diferentes combinações do GLIM não foi avaliada, e o trabalho apresentou como limitação a ausência de avaliação do impacto da doença como critério etiológico (SANCHEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). Em pacientes idosos com diagnóstico de câncer ( $n=1192$ ) (ZHANG et al., 2020a), o estado nutricional foi avaliado por meio do GLIM, considerando como desnutridos os pacientes que apresentaram qualquer critério fenotípico (perda de peso, IMC

reduzido, circunferência da panturrilha reduzida), visto que o diagnóstico de câncer é considerado critério etiológico. A prevalência de desnutrição de acordo com o GLIM foi de 48,4%, e pacientes desnutridos apresentaram menor sobrevida em comparação com pacientes nutridos. As diferentes combinações de critérios fenotípicos e etiológicos não foram avaliadas (ZHANG et al., 2020a).

Até onde temos conhecimento, atualmente há apenas dois trabalhos em que o estado nutricional de pacientes com doença hepática crônica foi avaliado por meio do GLIM (LINDQVIST et al., 2019; BOULHOSA et al., 2020). Em estudo transversal incluindo 166 pacientes com cirrose hepática, o estado nutricional foi avaliado por meio do GLIM considerando como critérios fenotípicos a perda de peso, IMC e massa muscular reduzida (avaliada por meio da circunferência muscular do braço) e, como critério etiológico, a redução na ingestão alimentar (BOULHOSA et al., 2020). A prevalência geral de desnutrição observada foi de 57,3%, porém as diferentes combinações do GLIM não foram avaliadas, e a ferramenta não foi comparada com outros métodos validados para avaliação do estado nutricional (BOULHOSA et al., 2020). No trabalho de Lindqvist e colaboradores (2019) foram avaliados 133 pacientes em lista de espera para o TxH. O estado nutricional foi avaliado somente por meio do GLIM, e os critérios foram avaliados retrospectivamente, portanto não foi possível avaliar a presença de ingestão alimentar reduzida. A massa muscular avaliada por meio do DEXA também não estava disponível para todos os pacientes, e parte da amostra foi avaliada por meio da circunferência muscular do braço. Foi observado que 32% dos pacientes estavam desnutridos de acordo com o GLIM, porém, as diferentes combinações de critérios fenotípicos e etiológicos também não foram avaliadas (LINDQVIST et al., 2019).

### *1.3.5 GLIM e BIVA em pacientes com cirrose hepática*

É bem estabelecido que a avaliação do estado nutricional é grande desafio em pacientes com cirrose hepática, e que parte das ferramentas amplamente utilizadas apresentam limitações importantes nesta população (FERREIRA et al., 2011; MERLI et al., 2019). A utilização do GLIM como ferramenta de avaliação nutricional tem sido amplamente estudada em diversos contextos clínicos, e os estudos demonstram resultados controversos. A desnutrição de acordo

com o GLIM foi associada com maior mortalidade em pacientes hospitalizados (MARTÍN et al., 2020), pacientes oncológicos (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019), e idosos (SANZ-PARÍS et al., 2020). Entretanto, alguns estudos relatam baixa concordância quando o GLIM é comparado à AGS, sendo que o GLIM frequentemente subestima a prevalência de desnutrição (ALLARD et al., 2020; HENRIQUE et al., 2020; SANCHEZ-RODRIGUEZ et al., 2020), com grandes variações na prevalência de acordo com as combinações de critérios fenotípicos e etiológicos utilizados (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019; ALLARD et al., 2020; HENRIQUE et al., 2020). A combinação de perda de peso e inflamação apresentou maior sensibilidade em relação à AGS em trabalhos com pacientes adultos hospitalizados (ALLARD et al., 2020) e pacientes cirúrgicos (HENRIQUE et al., 2020).

Nos estudos com pacientes com cirrose hepática (LINDQVIST et al., 2019; BOULHOSA et al., 2020), as diferentes combinações dos critérios não foram testadas separadamente, e esta é uma limitação frequentemente observada em estudos com outras populações (CLARK et al., 2020; MARTÍN et al., 2020; SANCHEZ-RODRIGUEZ et al., 2020; SANZ-PARÍS et al., 2020; ZHANG et al., 2021). A avaliação da concordância entre cada combinação e o método de referência é de grande importância para verificar a utilidade do GLIM nas diferentes populações, pois permite a comparação da prevalência entre as diferentes combinações (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Em pacientes com cirrose hepática, esta comparação se faz ainda mais importante, visto que parte dos critérios estabelecidos no consenso entre os membros do GLIM apresentam limitações nesta população (MERLI et al., 2019; NEY et al., 2020). No GLIM, a perda de peso e o IMC são considerados critérios fenotípicos para diagnóstico de desnutrição (CEDERHOLM et al., 2019). Pacientes com cirrose hepática frequentemente apresentam retenção hídrica e, por isso, o peso corporal e parâmetros baseados neste podem não ser confiáveis para detectar alterações no estado nutricional nestes doentes (FERREIRA et al., 2011; BAKSHI; SINGH, 2016). A massa muscular reduzida é outro critério fenotípico a ser considerado na avaliação do estado nutricional de acordo com o GLIM, e também há controvérsias em relação à avaliação deste parâmetro em pacientes com cirrose (CAREY et al., 2019; MERLI et al., 2019), visto que parte dos métodos disponíveis apresentam redução na

acurácia em pacientes com retenção hídrica (MORGAN et al., 2006; CAREY et al., 2019; WELLS; MCCALL; PLANK, 2019). Trabalhos que tenham utilizado as diferentes combinações de GLIM comparadas à AGS e desfechos em pacientes em lista de espera para o TxH, até o que é de nosso conhecimento, são inexistentes.

De forma semelhante, também não é de nosso conhecimento o impacto da BIVA no prognóstico de pacientes em lista de espera para TxH. A BIVA parece ser alternativa promissora para a avaliação da celularidade e hidratação destes doentes, visto que permite a avaliação da celularidade assim como do estado de hidratação, de forma independente do peso corporal e equações preditivas (PICCOLI; PASTORI, 2002) além de ser método não invasivo, rápido e de baixo custo (LUKASKI, 2013). Diversos estudos têm sido realizados com a utilização da BIVA em outras populações (HISE; GONZALEZ, 2018; KAMMAR-GARCÍA et al., 2018; DEHESA-LÓPEZ et al., 2020), assim como em pacientes com cirrose (GUGLIELMI et al., 1999; FERNANDES et al., 2020; SAUERESSIG et al., 2020). Entretanto, a relação entre os resultados da avaliação do posicionamento do vetor e os desfechos de pacientes com cirrose são escassos na literatura. Ademais, até o momento atual não há valores de referência específicos para a população brasileira para as elipses de tolerância, o que constitui limitação na utilização do método.

**CAPÍTULO II**

COMBINAÇÕES ESPECÍFICAS DO CRITÉRIO GLIM PARA  
DIAGNÓSTICO DE DESNUTRIÇÃO ESTÃO ASSOCIADAS COM DESFECHOS  
NEGATIVOS EM PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE  
HEPÁTICO

## 2.1 Resumo

Pesquisas utilizando o critério GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) em pacientes com cirrose hepática ainda são incipientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da desnutrição diagnosticada por meio do GLIM nos desfechos de pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o TxH, e comparar com a Avaliação Global Subjetiva (AGS). Trata-se de estudo observacional retrospectivo, em que foram incluídos pacientes adultos em lista de espera para o TxH. Na avaliação inicial, foram coletados dados clínicos, foi realizada a avaliação do estado nutricional por meio de diferentes ferramentas, e o gasto energético de repouso foi medido por meio de calorimetria indireta. Com utilização dos diferentes critérios fenotípicos e etiológicos, foram estabelecidas 36 combinações do critério GLIM, e a comparação de cada uma delas com a AGS foi realizada por meio dos coeficientes de Kappa. As variáveis associadas com a mortalidade antes e até um ano pós-TxH, e com o tempo de internação hospitalar após o TxH ( $\geq 18$  dias) foram identificadas por meio de regressão de Cox e regressão logística, respectivamente. Foram incluídos 152 pacientes com mediana de idade de 52,0 anos (IIQ: 46,5-59,5), a maioria do sexo masculino (66,4%) e 63,2% desnutridos de acordo com a AGS. A prevalência de desnutrição por meio do critério GLIM variou entre 0,7% e 30,9%. A maior parte das combinações de GLIM apresentou correlação ruim com a AGS. Os preditores independentes da mortalidade em lista e também até um ano após o TxH foram a presença de ascite ou edema (RR:2,58; IC95%:1,24-5,36;  $p=0,011$ ), GLIM 32 (AF+MELD) (RR:2,08; IC95%:1,09-3,97;  $p=0,026$ ), GLIM 33 (AF+MELD-sódio) (RR:2,17; IC95%:1,14-4,13;  $p=0,018$ ), e GLIM 34 (AF+Child-Pugh) (RR:1,96; IC95%:1,02-3,77;  $p=0,043$ ). A desnutrição de acordo com o GLIM 28 (força do aperto de mão+Child-Pugh) foi independentemente associada com o tempo de internação hospitalar pós-TxH ( $\geq 18$  dias) (OR:7,21; IC95%:1,22-42,50;  $p=0,029$ ). Em conclusão, a maior parte das combinações do GLIM apresentou concordância ruim com a AGS, e dentre 36 combinações, quatro foram associadas com desfechos adversos.

## 2.2 Introdução

A relevância clínica da desnutrição em pacientes com cirrose hepática foi inicialmente reconhecida em 1964, quando Child e Turcotte classificaram a gravidade da doença a partir da avaliação de cinco parâmetros: níveis séricos de albumina e bilirrubina, gravidade da ascite e encefalopatia hepática, e estado nutricional (CHILD; TURCOTTE, 1964). Estes parâmetros foram selecionados com base na experiência clínica dos autores (GARCIA-TSAO, 2016). Entretanto, em 1973 o critério foi modificado por Pugh e colaboradores (PUGH et al., 1973), com substituição do estado nutricional pelo tempo de protrombina.

Quase sessenta anos após o estudo pioneiro de Child e Turcotte, diversos autores demonstraram o impacto prognóstico negativo da desnutrição em pacientes com cirrose hepática (STEPHENSON et al., 2001; FERREIRA et al., 2013a; KALAFATELI et al., 2017). Uma das principais causas da desnutrição é a ingestão alimentar reduzida, que também foi previamente identificada como marcador prognóstico nestes pacientes, principalmente em relação à ingestão proteica (NEY et al., 2015; CRISAN et al., 2020). A perda de massa muscular e funcionalidade – sarcopenia – (o principal componente da desnutrição nestes pacientes) foi recentemente reconhecida como forte preditora de desfechos adversos em pacientes com cirrose hepática (KAIDO et al., 2017; OOI et al., 2019).

O diagnóstico de desnutrição em pacientes com cirrose hepática é desafiador. As complicações comuns da doença, como ascite e edema, podem reduzir a acurácia de ferramentas objetivas frequentemente utilizadas na prática clínica para avaliar o estado nutricional e massa muscular (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016). Recentemente, uma nova ferramenta para diagnóstico da desnutrição foi proposta. O critério GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) foi desenvolvido com objetivo de padronizar o diagnóstico de desnutrição em nível mundial. De acordo com o GLIM, o diagnóstico de desnutrição é feito a partir da presença de pelo menos um critério fenotípico e um critério etiológico. Os critérios fenotípicos são a perda de peso não intencional, índice de massa corporal (IMC) reduzido, e redução na massa muscular (avaliada por qualquer ferramenta validada disponível). A força muscular pode ser considerada se a massa muscular não puder ser avaliada. Os critérios

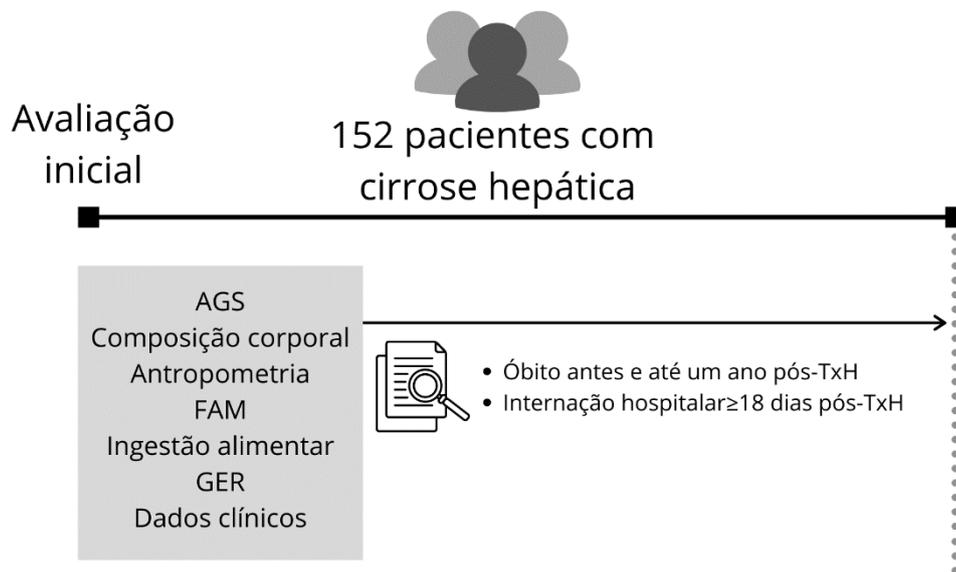
etiológicos são a ingestão alimentar reduzida e o impacto da doença/condição inflamatória (CEDERHOLM et al., 2019).

O critério foi publicado inicialmente em 2018, mas ainda precisa ser validado (DE VAN DER SCHUEREN et al., 2020). Na ausência de ferramenta padrão-ouro para avaliar o estado nutricional e ser utilizada como referência, os membros do GLIM recomendam a utilização da Avaliação Global Subjetiva (AGS), como padrão semi-ouro (CEDERHOLM et al., 2019). A AGS é considerada adequada para avaliar o estado nutricional de pacientes com cirrose hepática (MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019). Como o critério GLIM foi proposto recentemente, estudos com sua utilização em diferentes populações e contextos clínicos são necessários. Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar o impacto da desnutrição diagnosticada por diferentes combinações do critério GLIM nos desfechos de pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o TxH (mortalidade em lista de espera, mortalidade em lista e até um ano pós-TxH, e maior tempo de internação hospitalar pós-TxH), e comparar a prevalência de desnutrição de acordo com o GLIM em relação à AGS.

### 2.3 Métodos

Trata-se de estudo observacional retrospectivo (Figura 1), incluindo pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o TxH (FERREIRA et al., 2014; RIBEIRO et al., 2019). Os critérios de inclusão para a avaliação inicial foram idade superior a 20 anos e acompanhamento médico regular no Instituto Alfa de Gastroenterologia – Ambulatório de Transplante Hepático (Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais). Os critérios de exclusão foram indicação para transplante de múltiplos órgãos, retransplante, gestação ou lactação, e presença de hipo ou hipertireoidismo. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade, número de protocolo 4.364.679 (Anexo 1). Foram avaliados o estado nutricional e gasto energético de repouso (GER) de todos os pacientes, e os dados clínicos foram registrados. Os pacientes foram acompanhados para verificar a ocorrência de óbito em lista de espera para o TxH em até quatro anos após a avaliação inicial, a data do TxH e tempo de internação hospitalar após a operação, e óbito até um ano pós-TxH.

**Figura 1 – Desenho do estudo. Belo Horizonte – MG, 2021**



**Legenda:** AGS: avaliação global subjetiva; FAM: força do aperto de mão; GER: gasto energético de repouso; TxH: transplante hepático.

O estado nutricional foi avaliado por meio da AGS (DETSKY et al., 1987), composição corporal por meio da BIA e medidas antropométricas, força do aperto de mão (FAM), e ingestão alimentar. Os pacientes foram classificados, de acordo com a AGS, em nutridos (AGS A), com suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutridos (AGS B), ou gravemente desnutridos (AGS C) (DETSKY et al., 1987). O exame de BIA (Quantum X - RJL Systems, Inc., Clinton Township, Michigan, USA) foi realizado após jejum noturno, e foram estimados os valores de massa livre de gordura (MLG), massa gorda, e AF. O Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG) foi calculado ( $MLG/altura^2$ ) (CEDERHOLM et al., 2015). Os dados antropométricos foram peso (habitual e atual), porcentagem de perda de peso ( $perda\ de\ peso = peso\ habitual - peso\ atual$ ), altura, IMC, dobra cutânea do tríceps (DCT), e circunferência do braço (CB). A CB foi avaliada utilizando fita métrica não extensível, e a DCT foi avaliada com o adipômetro Lange (Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, Maryland, USA), sendo registrada a média de três medidas. A área muscular do braço (AMB) foi calculada (FRISANCHO, 1981). O peso seco foi calculado para pacientes com retenção hídrica, por meio da subtração do peso estimado da ascite e edema (MERLI et al., 2019), e o IMC foi calculado ( $peso/altura^2$ ). A FAM foi avaliada na mão não dominante, utilizando o dinamômetro

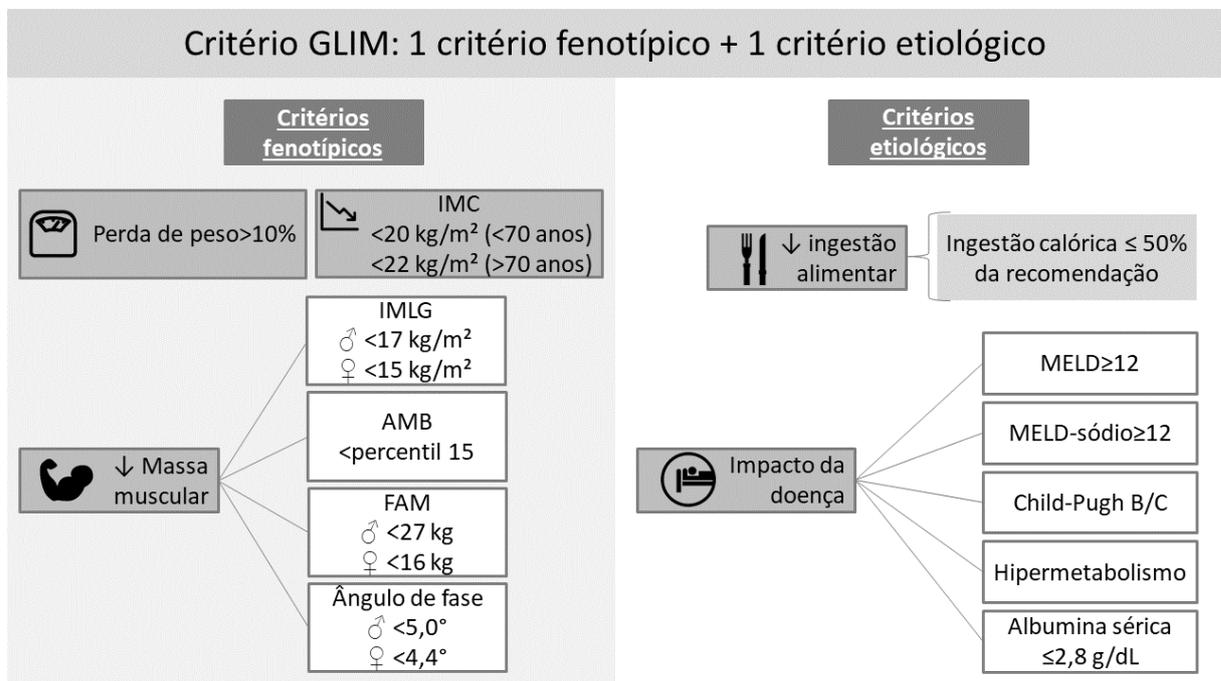
Jamar (Preston, Jackson, MI, USA), e a média de três medidas foi registrada (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). A avaliação da ingestão alimentar foi efetuada por meio de registro alimentar de três dias não consecutivos e a quantidade de calorias e proteínas foi calculada utilizando os programas DietPro5i® (Agromídia Software, Viçosa, Brazil) e Avanutri Online®. A quantidade média de calorias e proteínas consumidas por dia foram divididas pelo peso seco dos pacientes para avaliação.

O GER foi medido por meio de calorimetria indireta, utilizando o calorímetro K4b2 em 81 pacientes (COSMED, Rome, Italy) (FERREIRA et al., 2014) e o Quark RMR com canopla nos 55 pacientes restantes (COSMED, Rome, Italy) (RIBEIRO et al., 2019). Ambos foram validados em estudos prévios em comparação com métodos padrão ouro (MCLAUGHLIN et al., 2001; ASHCRAFT; FRANKENFIELD, 2015; WELCH; STRATH; SWARTZ, 2015). Como as avaliações utilizando a máscara facial podem superestimar os resultados em comparação com a canopla, nós subtraímos 7,2% (ARMOUR FORSE, 1993) dos valores obtidos utilizando o equipamento K4b2. O exame foi realizado pela manhã em sala silenciosa e com temperatura controlada (22-24°C), os pacientes permaneceram em jejum por 10-12h, e descansaram por 20 minutos previamente ao exame. O calorímetro foi calibrado antes de cada exame. Os volumes de oxigênio inspirado ( $VO_2$ ) e dióxido de carbono expirado ( $VCO_2$ ) foram coletados durante 25 minutos, e os primeiros cinco minutos foram descartados. O GER foi calculado utilizando o  $VO_2$  e  $VCO_2$  por meio da fórmula de Weir (WEIR, 1949), e foi multiplicado por 1440 para obter o GER em 24h. O gasto energético total (GET) foi estimado por meio da multiplicação do GER pelo fator atividade obtido a partir da descrição das atividades diárias dos pacientes e dos respectivos equivalentes metabólicos (*Metabolic Equivalents of Task* – MET) (AINSWORTH et al., 2000).

Os pacientes foram classificados como desnutridos de acordo com o critério GLIM na presença de pelo menos um critério fenotípico e um critério etiológico (CEDERHOLM et al., 2019). Os pontos de corte para todos os critérios estão apresentados na figura 2. Os critérios fenotípicos são perda de peso (a diferença entre o peso habitual e o peso na primeira avaliação); IMC reduzido; e massa muscular reduzida. A massa muscular foi estimada por meio do IMLG reduzido, AMB reduzida, AF reduzido, e a FAM reduzida (a força muscular pode ser considerada quando a massa muscular não pode ser avaliada, ou como medida

complementar à essa avaliação) (CEDERHOLM et al., 2019). O IMLG reduzido foi classificado de acordo com os pontos de corte sugeridos pelo comitê do GLIM (CEDERHOLM et al., 2019); a AMB reduzida foi definida de acordo com os valores de referência para sexo e idade (FRISANCHO, 1981); a FAM reduzida avaliada por meio da dinamometria foi classificada utilizando os pontos de corte do Consenso Europeu para definição e diagnóstico da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2019); e o AF reduzido foi definido como valores inferiores ao menor tercil específico por sexo da amostra do presente estudo.

**Figura 2 – Pontos de corte para os critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM. Belo Horizonte – MG, 2021**



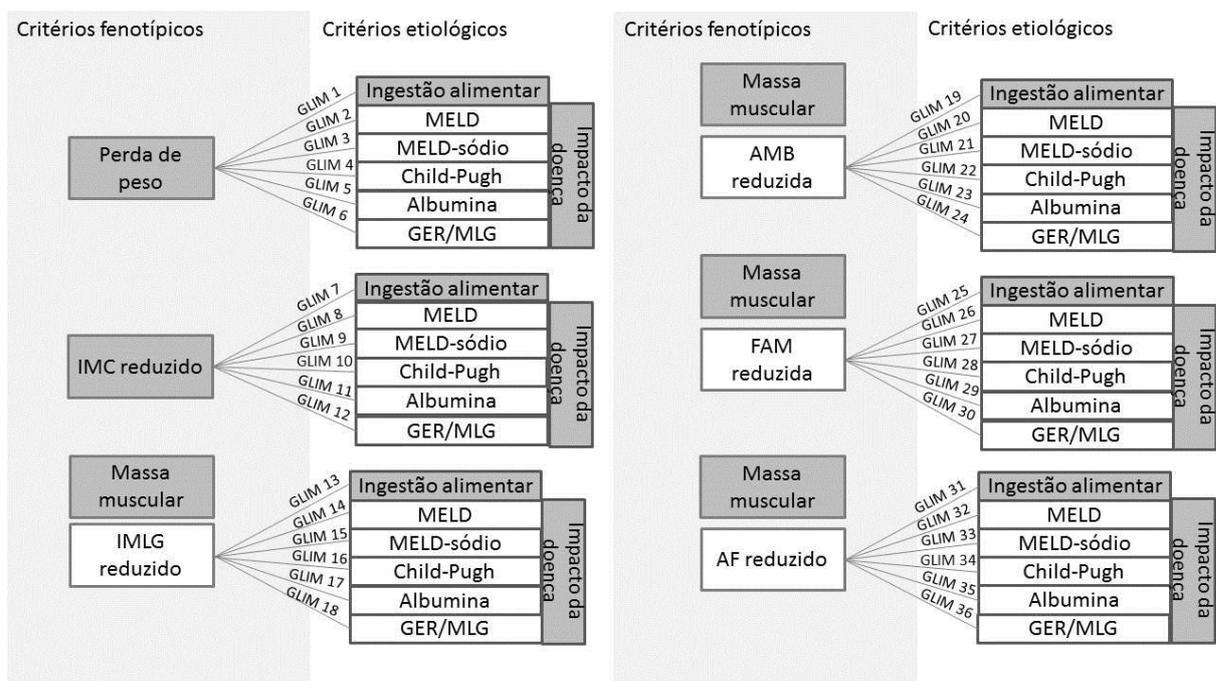
**Legenda:** GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; AMB: área muscular do braço; FAM: força do aperto de mão; PTN: proteínas; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; GER/MLG: gasto energético de repouso ajustado para a massa livre de gordura.

Os critérios etiológicos foram a ingestão alimentar reduzida, definida como ingestão calórica (obtida por meio dos registros alimentares de três dias) igual ou inferior a 50% do GET (CEDERHOLM et al., 2019). O impacto da doença foi avaliado por meio de cinco parâmetros: pontuação MELD (MALINCHOC et al., 2000), MELD-sódio (MACHICAO, 2017), classificação Child-Pugh (PUGH et al.,

1973), níveis de albumina sérica (PUGH et al., 1973), e presença de hipermetabolismo (MATHUR et al., 2007). O hipermetabolismo é frequentemente identificado quando o GER medido é maior que 120% do GER predito por meio das equações (MÜLLER et al., 1999). Entretanto, como estas equações frequentemente subestimam o GER de pacientes com cirrose hepática (MADDEN; MORGAN, 1999) e devido às controvérsias em relação ao diagnóstico de hipermetabolismo (SANTOS; CORREIA; ANASTÁCIO, 2020), optou-se por ajustar o GER pelo peso seco (GER/kg), e comparar com o GER/kg de controles saudáveis pareados por sexo, idade, e IMC. Pacientes com GER/kg maior que 120% do GER/kg dos controles saudáveis foram classificados como hipermetabólicos (MÜLLER et al., 1999).

Foram obtidas 36 combinações de critérios fenotípicos e etiológicos (figura 3), e o impacto de cada variável isolada na mortalidade em lista e após o TxH, e no tempo de internação hospitalar após o TxH foram avaliados. Os dados de mortalidade foram coletados por meio dos prontuários eletrônicos e por contato telefônico com os pacientes e familiares.

**Figura 3 – Critérios fenotípicos e etiológicos para o diagnóstico de desnutrição de acordo com o GLIM. Belo Horizonte – MG, 2021**



**Legenda:** GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; GER/MLG: gasto energético de repouso ajustado para a massa livre de gordura; IMC: índice

de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; AMB: área muscular do braço; FAM: força do aperto de mão; AF: ângulo de fase

A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Como algumas variáveis não apresentaram distribuição normal, os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre grupos. O teste de Kappa foi utilizado para avaliação da concordância entre o diagnóstico de desnutrição de acordo com a AGS (B e C), e os diferentes modelos de GLIM. A concordância foi classificada como muito boa ( $\kappa > 0,80$ ), boa ( $\kappa 0,61-0,80$ ), moderada ( $\kappa 0,41-0,60$ ), razoável ( $\kappa 0,21-0,40$ ) ou ruim ( $\kappa < 0,20$ ) (ALTMAN, 1991). As curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de Kaplan-Meier (log rank) para dados clínicos, parâmetros de avaliação do estado nutricional/composição corporal, e as combinações do GLIM, para comparação entre grupos antes e até um ano após o TxH. Variáveis com valor de  $p < 0,2$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariada utilizando a regressão de Cox (método *backward stepwise*). O tempo de internação hospitalar após o TxH foi categorizado de acordo com a mediana ( $\geq 18$  dias), e as variáveis independentemente associadas com maior tempo de internação foram identificadas por modelos uni e multivariados de regressão logística. O ajuste do modelo foi verificado pelo teste de Hosmer-Lemeshow ( $p > 0,05$ ). Foi realizado cálculo *post-hoc* do poder da amostra considerando as três combinações de GLIM mais relevantes (discussão). O programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 20,0 foi utilizado para as análises. Valores de  $p$  inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

## 2.4 Resultados

Foram avaliados inicialmente 161 pacientes, porém, dois pacientes foram excluídos devido à realização de transplante fígado-rim, e sete pacientes foram transferidos para outro centro de TxH. Portanto, a amostra final foi composta por 152 pacientes com cirrose hepática. As características dos pacientes estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1** – Dados sociodemográficos, clínicos e nutricionais de pacientes em lista de espera para transplante hepático. Belo Horizonte – MG, 2021

<b>Variáveis</b>	<b>N (%) / mediana (IIQ)</b>
Idade (anos)	52,0 (46,5; 59,5)
Sexo	
<i>Masculino</i>	101 (66,4)
<i>Feminino</i>	51 (33,6)
Etiologia	
<i>Cirrose alcoólica</i>	52 (34,2)
<i>Hepatite C</i>	43 (28,3)
<i>Cirrose criptogênica</i>	23 (15,1)
<i>Outras</i>	34 (22,4)
Child-Pugh score	
<i>A</i>	37 (24,3)
<i>B</i>	83 (54,6)
<i>C</i>	32 (21,1)
MELD	16,0 (13,0; 19,0)
MELD-sódio	17,0 (14,2; 20,3)
Presença de ascite ou edema	78 (51,3)
IMC seco (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 (22,1; 29,4)
AGS	
<i>A</i>	56 (36,8)
<i>B</i>	64 (42,1)
<i>C</i>	32 (21,1)
AF (°)	
<i>Homens</i>	5,4 (4,7; 6,2)
<i>Mulheres</i>	4,8 (4,3; 5,5)
FAM (kg)	
<i>Homens</i>	32,3 (25,5; 40,5)
<i>Mulheres</i>	20,3 (15,5; 21,8)
AMB (cm <sup>2</sup> )	42,2 (35,7; 48,1)
Ingestão calórica (kcal/kg)	21,5 (17,3; 27,2)
Ingestão proteica (g/kg)	0,9 (0,7; 1,2)
MET	1,4 (1,2; 1,6)

IIQ: intervalo interquartil; MELD: *model for end-stage liver disease*; IMC: índice de massa corporal; AGS: avaliação global subjetiva; AF: ângulo de fase; FAM: força do aperto de mão; AMB: área muscular do braço. MET: *metabolic equivalente of task*

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, e as principais indicações para o TxH foram a cirrose alcoólica, cirrose por hepatite C, e cirrose criptogênica. Vinte e cinco pacientes (16,4%) tinham diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) no momento da avaliação inicial. Considerando apenas os pacientes com CHC, a pontuação do MELD foi 12 (IIQ: 8,5-17,5), MELD-sódio 13,9 (IIQ: 9,3-17,6), e a maioria dos pacientes obteve classificação Child-Pugh A (n=15; 60,0%). De acordo com a AGS, 96 (63,2%) pacientes estavam desnutridos na avaliação inicial.

Dados relacionados aos critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM estão descritos na tabela 2.

**Tabela 2 – Prevalência dos critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM em pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o TxH. Belo Horizonte – MG, 2021**

<b>Critérios GLIM</b>	<b>N (%)</b>
<b>Critérios fenotípicos</b>	
Perda de peso	49 (32,2)
IMC reduzido	14 (9,2)
Massa muscular reduzida	
<i>IMLG</i>	23 (15,1)
<i>AMB</i>	52 (34,2)
<i>FAM</i>	42 (27,6)
<i>AF</i>	50 (32,9)
<b>Critérios etiológicos</b>	
Ingestão alimentar reduzida	22 (14,5)
Impacto da doença	
<i>MELD ≥ 12</i>	124 (81,6)
<i>MELD-sódio ≥ 12</i>	130 (85,5)
<i>Child-Pugh B/C</i>	115 (75,7)
<i>Hipermetabolismo</i>	19 (12,5)
<i>Albumina reduzida</i>	52 (34,2)

**Legenda:** IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; AMB: área muscular do braço; FAM: força do aperto de mão; AF: ângulo de fase; MELD: *model for end-stage liver disease*

A prevalência de desnutrição segundo as diferentes combinações do GLIM, e os valores de kappa para cada combinação em comparação com a AGS estão descritos na tabela 3. A maioria das combinações do GLIM (83,4%) apresentaram concordância ruim com a AGS ( $kappa < 0,20$ ). Os menores valores foram obtidos principalmente para combinações utilizando o hipermetabolismo ou a ingestão alimentar reduzida como critério etiológico ( $k \leq 0,1$ ). As combinações que apresentaram concordância razoável ( $0,21 < k < 0,40$ ) com a AGS foram GLIM 20, GLIM 21, GLIM 22, GLIM 32, GLIM 33, e GLIM 34.

**Tabela 3 – Prevalência de desnutrição de acordo com as combinações do critério GLIM e comparação com a AGS. Belo Horizonte – MG, 2021**

<b>Combinação do GLIM</b>	<b>Desnutridos (n,%)</b>	<b>Kappa (valor-p) em relação à AGS</b>
1 (PP + IA)	8 (5,5)	0,025 (>0,05)
2 (PP + MELD)	44 (28,9)	0,171 (0,008)
3 (PP + MELD-sódio)	44 (28,9)	0,171 (0,008)
4 (PP + Child-Pugh)	39 (25,7)	0,172 (0,005)
5 (PP + ALB)	18 (11,8)	0,101 (0,016)
6 (PP + GER/MLG)	6 (4,1)	0,050 (>0,05)
7 (IMC + IA)	1 (0,7)	0,008 (>0,05)
8 (IMC + MELD)	13 (8,6)	0,103 (0,004)
9 (IMC + MELD-sódio)	13 (8,6)	0,103 (0,004)
10 (IMC + Child-Pugh)	13 (8,6)	0,103 (0,004)
11 (IMC + ALB)	5 (3,3)	0,039 (>0,05)
12 (IMC + GER/MLG)	3 (2,0)	0,024 (>0,05)
13 (IMLG + IA)	2 (1,4)	0,016 (>0,05)
14 (IMLG + MELD)	19 (13,0)	0,130 (0,003)
15 (IMLG + MELD-sódio)	19 (13,0)	0,130 (0,003)
16 (IMLG + Child-Pugh)	17 (11,6)	0,115 (0,006)
17 (IMLG + ALB)	7 (4,7)	0,057 (0,036)
18 (IMLG + GER/MLG)	3 (2,0)	0,024 (>0,05)
19 (AMB + IA)	5 (3,4)	0,041 (>0,05)
20 (AMB + MELD)	44 (28,9)	0,218 (0,001)
21 (AMB + MELD-sódio)	46 (30,3)	0,237 (<0,001)
22 (AMB + Child-Pugh)	44 (28,9)	0,218 (0,001)
23 (AMB + ALB)	18 (11,8)	0,123 (0,003)
24 (AMB + GER/MLG)	4 (2,8)	0,033 (>0,05)
25 (FAM + IA)	7 (4,8)	0,034 (>0,05)
26 (FAM + MELD)	36 (23,7)	0,145 (0,013)
27 (FAM + MELD-sódio)	38 (25,0)	0,163 (0,007)
28 (FAM + Child-Pugh)	33 (21,7)	0,164 (0,004)
29 (FAM + ALB)	20 (13,2)	0,140 (0,002)
30 (FAM + GER/MLG)	5 (3,4)	0,040 (>0,05)
31 (AF + IA)	4 (2,8)	0,010 (>0,05)
32 (AF + MELD)	44 (29,5)	0,232 (<0,001)
33 (AF + MELD-sódio)	46 (30,9)	0,251 (<0,001)
34 (AF + Child-Pugh)	44 (29,3)	0,235 (<0,001)
35 (AF + ALB)	26 (17,1)	0,125 (0,013)
36 (AF + GER/MLG)	7 (4,8)	0,059 (0,035)

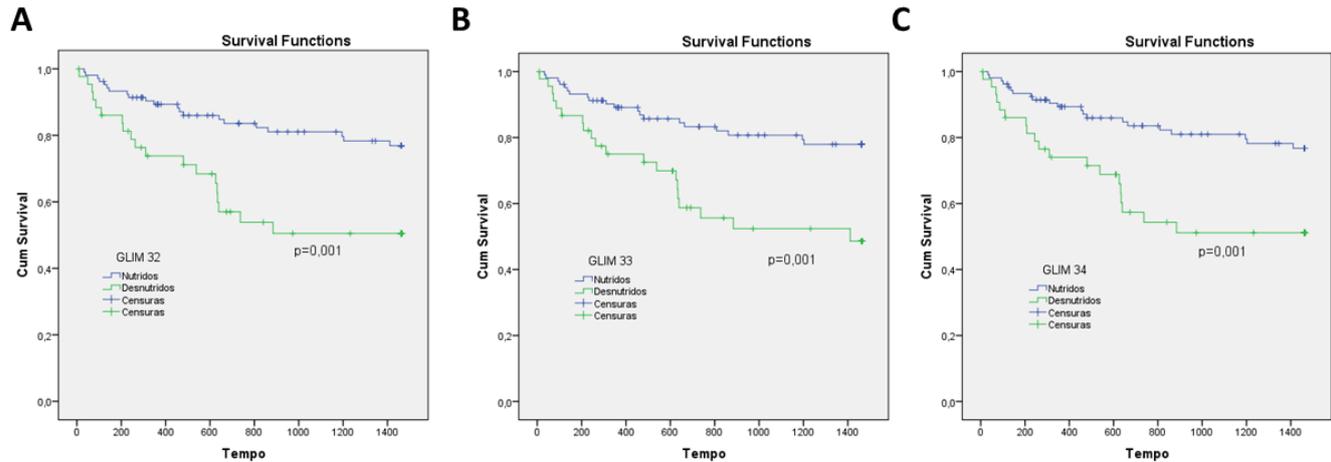
**Legenda:** GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition; AGS: Avaliação global subjetiva; PP: perda de peso; MELD: Model for End-stage Liver Disease; ALB: níveis de albumina sérica; GER: gasto energético de repouso; MLG: massa livre de gordura; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; AMB: área muscular do braço; FAM: força do aperto de mão; AF: ângulo de fase

Vinte e dois (14,5%) pacientes morreram em lista de espera para o TxH (choque séptico [n=2], complicações por CHC [n=2], descompensação clínica grave [n=2], hemorragia gastrointestinal [n=1], choque hipovolêmico [n=1], causa do óbito não descrita nos prontuários médicos [n=14]), a operação foi contraindicada para 14 (9,2%) pacientes (abandono do tratamento [n=8], CHC sem indicação para TxH [n=2], consumo ativo de álcool [n=1], diagnóstico de câncer [n=1], retirada do consentimento para TxH [n=1], trombose do sistema porta [n=1]), dez pacientes (6,6%) apresentaram melhora clínica, 17 pacientes (11,2%) ainda estavam em avaliação para o TxH ao final do estudo, e 4 (2,6%) pacientes morreram após quatro anos da avaliação inicial. Oitenta e cinco pacientes (50,7%) foram submetidos ao TxH. Em relação aos pacientes submetidos ao TxH, 20 (23,5%) morreram até um ano após a operação. As causas de óbito após o TxH foram complicações infecciosas (n=7) e cardiovasculares (n=3), hemorragia (n=5), e falência do enxerto (n=3), e para dois pacientes as causas não foram descritas nos prontuários. A mediana de tempo de internação hospitalar pós-TxH foi de 18,0 dias (IIQ: 13,0; 29,2).

As variáveis incluídas na análise multivariada para a mortalidade em lista de espera e até um ano pós-TxH foram sexo feminino ( $p=0,186$ ), presença de ascite ou edema ( $p=0,011$ ), e pontuação MELD-sódio ( $p=0,054$ ), assim como as seguintes combinações de GLIM: GLIM 32 ( $p=0,001$ ), GLIM 33 ( $p=0,001$ ), GLIM 34 ( $p=0,001$ ), e GLIM 35 ( $p=0,014$ ). Os preditores independentes da mortalidade em lista de espera para o TxH foram a presença de ascite e edema, GLIM 32 (AF reduzido + MELD $\geq$ 12), GLIM 33 (AF reduzido + MELD-sódio $\geq$ 12), e GLIM 34 32 (AF reduzido + Child-Pugh B/C) (Tabela 3)

**Figura 4 – Curvas de sobrevida de pacientes com cirrose hepática nutridos e desnutridos de acordo com GLIM 32, 33 e 34. Belo Horizonte – MG,**

2021



**Legenda:** A: Sobrevida em lista de espera para o TxH até quatro anos após a avaliação inicial. B: Sobrevida antes e até um ano pós-TxH. GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*; TxH: transplante hepático

Em relação ao tempo de internação hospitalar pós-TxH, sexo feminino ( $p=0,068$ ), maior idade ( $p=0,034$ ), cirrose criptogênica ( $p=0,040$ ) ou cirrose alcoólica ( $p=0,121$ ) como indicação para o TxH, GLIM 26 ( $p=0,029$ ), GLIM 27 ( $p=0,029$ ), GLIM 28 ( $p=0,010$ ), GLIM 29 ( $p=0,023$ ), e GLIM 32 ( $p=0,143$ ) entraram na análise multivariada. Foi observado que a desnutrição de acordo com o GLIM 28 (FAM reduzida + classificação Child-Pugh B/C) estiveram independentemente associados com tempo de internação hospitalar pós-TxH maior ou igual a 18 dias em 82,1% dos pacientes (Tabela 4).

**Tabela 4 – Variáveis independentemente associadas com desfechos adversos em pacientes em lista de espera para o TxH, Belo Horizonte – MG, 2021**

Variável	RR/OR	IC (95%)	Valor de p
Mortalidade pré-TxH			
<i>Ascite/edema</i>	2,58	1,24-5,36	0,011
<i>GLIM 32</i>	2,08	1,09-3,97	0,026
<i>GLIM 33</i>	2,17	1,14-4,13	0,018
<i>GLIM 34</i>	1,96	1,02-3,77	0,043
Internação pós-TxH ≥ 18 dias			
<i>GLIM 28</i>	7,21	1,22-42,50	0,029

**Legenda:** TxH: transplante hepático; RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; GLIM: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*; GLIM 33: ângulo de fase reduzido e MELD-sódio $\geq$ 12; GLIM 28: força do aperto de mão reduzida e Child-Pugh B/C

## 2.5 Discussão

O presente estudo teve como objetivo verificar as prevalências de desnutrição de acordo com as diferentes combinações do GLIM e com a AGS, assim como o valor prognóstico destas ferramentas em pacientes em lista de espera para o TxH. Nessa amostra, a desnutrição foi diagnosticada em 63,2% (n=96) dos pacientes de acordo com a AGS, porém a concordância entre a AGS e GLIM foi ruim para 83,4% das combinações do GLIM. Nossos resultados mostraram diferentes prevalências de desnutrição de acordo com as combinações do GLIM, variando entre 0,7% (GLIM 7 – IMC reduzido + ingestão alimentar reduzida) e 30,9% (GLIM 33 – AF reduzido + MELD-Na $\geq$ 12).

Entretanto, o GLIM apresentou impacto prognóstico, embora tenha apresentado baixo desempenho no diagnóstico de desnutrição em comparação com a AGS. Em nossa amostra, combinações específicas do GLIM foram preditoras de mortalidade e maior tempo de internação hospitalar pós-TxH. Pacientes desnutridos de acordo com o GLIM 32 (AF + MELD $\geq$ 12), 33 (AF + MELD-sódio $\geq$ 12) e 34 (AF + Child-Pugh B/C) apresentaram maior risco de mortalidade em lista de espera e até um ano pós-TxH, e o GLIM 28 (FAM reduzida + Child-Pugh B/C) foi associado com maior tempo de internação hospitalar após a operação.

O AF e a FAM foram incluídos como critérios fenotípicos do GLIM devido à dificuldade de avaliação da massa muscular em pacientes com cirrose hepática (CAREY et al., 2019), e as combinações que utilizaram esses parâmetros

como critérios fenotípicos foram preditoras de desfechos adversos no presente estudo. O AF é calculado por meio dos valores de R e Xc fornecidos pela BIA, e reflete a integridade das membranas celulares (BELARMINO et al., 2017). O AF tem sido considerado parâmetro promissor para a avaliação nutricional de pacientes com cirrose hepática, visto que é correlacionado com a massa muscular e apresenta impacto prognóstico (RUIZ-MARGÁIN et al., 2015; ESPIRITO SANTO SILVA et al., 2019). Estudos prévios demonstraram que o AF reduzido é preditor independente de mortalidade em pacientes com doença hepática compensada (RUIZ-MARGÁIN et al., 2015) e descompensada (SAUERESSIG et al., 2020). Além disso, o AF é método fácil, rápido, de baixo custo, e não invasivo, e, portanto, poderia ser facilmente avaliado na prática clínica. De forma semelhante, a FAM também é de fácil avaliação, e tem sido reconhecida como melhor preditora de desfechos adversos que a massa muscular isolada (CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2019; SINCLAIR et al., 2019). A FAM reduzida foi previamente associada com piores desfechos em pacientes com cirrose hepática (ÁLVARES-DA-SILVA; REVERBEL DA SILVEIRA, 2005; SINCLAIR et al., 2019), e outros autores identificaram que a inclusão deste parâmetro como critério fenotípico foi associado com melhor desempenho na predição da mortalidade utilizando-se o GLIM em pacientes oncológicos hospitalizados (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2019).

Nenhuma combinação do GLIM utilizando o IMLG, IMC ou perda de peso como critério fenotípico foi associada de maneira significativa com os desfechos de pacientes com cirrose. Foi observado que esses parâmetros não foram bons marcadores prognósticos nem de forma isolada, ou em combinação com qualquer critério etiológico. O IMLG estimado por meio da BIA pode não ser preciso em pacientes com cirrose, principalmente na presença de retenção hídrica. Em pacientes com ascite ou edema (complicações comuns da cirrose hepática descompensada), a MLG pode ser superestimada (FERNANDES et al., 2016; GONZALEZ; BARBOSA-SILVA; HEYMSFIELD, 2019), consequentemente subestimando o diagnóstico de desnutrição de acordo com o GLIM.

A inclusão do IMC pelos membros do GLIM como um dos critérios fenotípicos, independentemente das limitações do método, foi justificada pela utilização deste parâmetro para o diagnóstico de desnutrição em algumas regiões do mundo (CEDERHOLM et al., 2019). O IMC não diferencia os compartimentos

corporais (gordura corporal, massa muscular, água corporal). Portanto, é impreciso para o diagnóstico de desnutrição visto que altos valores de IMC não impedem a presença de massa muscular reduzida (GONZALEZ; CORREIA; HEYMSFIELD, 2017; CEDERHOLM et al., 2019). No estudo de Henrique e colaboradores, o GLIM foi aplicado para o diagnóstico de desnutrição em pacientes submetidos a operações eletivas do trato gastrointestinal, e as combinações que utilizaram o IMC apresentaram as menores prevalências de desnutrição (HENRIQUE et al., 2020).

Em pacientes com cirrose hepática, a utilização do IMC para diagnóstico de desnutrição é ainda mais controversa, devido à presença frequente de retenção hídrica nestes doentes (MCCULLOUGH, 2000). No presente estudo, o peso seco foi calculado em pacientes com evidência clínica de ascite ou edema. Entretanto, esta correção fornece apenas uma estimativa do peso atual. Em estudo incluindo 159 pacientes em lista de espera para o TxH, o estado nutricional foi avaliado por diferentes métodos, como antropometria, IMC, AGS, FAM, e parâmetros bioquímicos. A prevalência de desnutrição variou de maneira importante de acordo com o método utilizado, e o IMC foi o parâmetro que identificou o menor número de pacientes como desnutridos. A prevalência de desnutrição pelo IMC foi de 6,3%, em contraste com 74,7% de acordo com a AGS, sendo observada baixa concordância entre os métodos (FERREIRA et al., 2011).

A perda de peso é considerada medida confiável para avaliar o estado nutricional, com forte consenso entre os membros do GLIM em relação à inclusão deste parâmetro como critério fenotípico (CEDERHOLM et al., 2019). De fato, as combinações do GLIM utilizando a perda de peso apresentaram a maior sensibilidade no diagnóstico de desnutrição em comparação com a AGS em pacientes hospitalizados (ALLARD et al., 2020), e a perda de peso combinada com ingestão alimentar reduzida ou com a presença de inflamação foram as melhores combinações para o diagnóstico de desnutrição em pacientes cirúrgicos (HENRIQUE et al., 2020). Portanto, nós temos como hipótese que o baixo desempenho das combinações do GLIM utilizando a perda de peso como preditoras de desfechos negativos em nosso estudo seria decorrente da baixa acurácia do peso corporal como parâmetro de avaliação do estado nutricional em pacientes com cirrose hepática, mesmo que o peso seja corrigido para a retenção hídrica (MERLI et al., 2019).

Em relação aos critérios etiológicos, em nosso estudo, as combinações que apresentaram impacto prognóstico incluíam o MELD-sódio e a classificação Child-Pugh. Estes parâmetros são normalmente calculados para todos os pacientes em lista de espera para o TxH, e portanto estão amplamente disponíveis na prática clínica. Maiores pontuações de MELD-sódio e Child-Pugh, indicando maior gravidade da doença, foram identificadas como marcadores prognósticos em estudos realizados previamente (CHO et al., 2011; MARRONI et al., 2012; NEY et al., 2015; SAUERESSIG et al., 2020). Entretanto, essas variáveis (como parâmetros isolados) não estiveram independentemente associadas com desfechos adversos em nosso estudo. Este resultado indica que, quando associados com marcadores de massa muscular e força muscular reduzidas, estes parâmetros são melhores preditores de desfechos adversos, como demonstrado em estudos anteriores (MONTANO-LOZA et al., 2015; STIRNIMANN et al., 2018; HAMAGUCHI et al., 2019).

As combinações do GLIM utilizando hipermetabolismo como critério etiológico apresentaram as menores concordâncias com a AGS, menores prevalências de desnutrição, e não foram associadas com prognóstico negativo no presente estudo. Os membros do GLIM sugerem o hipermetabolismo como opção de critério etiológico, visto que a inflamação pode ocasionar aumento no GER (CEDERHOLM et al., 2019). A inclusão do hipermetabolismo como critério poderia ser útil na avaliação de pacientes com cirrose hepática, pois foi previamente demonstrado que a presença de hipermetabolismo é preditora independente de mortalidade nestes doentes (MATHUR et al., 2007). Entretanto, além das controvérsias em relação ao diagnóstico correto de hipermetabolismo (SANTOS; CORREIA; ANASTÁCIO, 2020) e a ausência de calorímetros na maior parte dos serviços na prática clínica, nossos resultados indicam que as combinações utilizando este parâmetro não são confiáveis para avaliar o estado nutricional ou o prognóstico em pacientes com cirrose hepática.

As combinações em que a redução na ingestão alimentar foi incluída como critério etiológico apresentaram prevalência de desnutrição reduzida em comparação com as combinações incluindo o MELD, MELD-sódio e Child-Pugh. No presente estudo, a ingestão alimentar reduzida foi classificada quando a ingestão calórica era inferior a 50% das necessidades durante uma semana, como

recomendado pelo comitê GLIM (CEDERHOLM et al., 2019). Entretanto, apesar da mediana de ingestão calórica (21,5 kcal/kg) e proteica (0,9 g/kg) serem insuficientes de acordo com a recomendação da ESPEN para pacientes com doença hepática (mínimo de 30 kcal/kg e 1,2h de proteínas/kg) (PLAUTH et al., 2019), apenas 14,5% dos pacientes foram classificados no critério ingestão alimentar reduzida. Dessa forma, foi observado que o ponto de corte utilizado em nosso estudo possivelmente subestimou a prevalência de ingestão alimentar reduzida e, conseqüentemente, a prevalência de desnutrição por algumas combinações do GLIM.

Apesar da concordância ruim entre o critério GLIM e a AGS nos pacientes em lista de espera para o TxH, indicando a performance insatisfatória das diferentes combinações do GLIM em identificar pacientes desnutridos, algumas combinações apresentaram impacto prognóstico. Essas combinações incluíram marcadores de massa muscular reduzida como critério fenotípico, destacando o papel central da massa muscular no prognóstico dessa população. Além disso, é de amplo conhecimento que em pacientes com cirrose hepática a redução na massa muscular e funcionalidade (sarcopenia) pode ocorrer por outros fatores além daqueles associados ao estado nutricional (BHANJI; MONTANO-LOZA; WATT, 2019).

Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo em que foi avaliada a prevalência de desnutrição de acordo com o GLIM em pacientes com cirrose hepática em comparação com a AGS, e o impacto da desnutrição diagnosticada por estes métodos na sobrevida e tempo de hospitalização pós-TxH. Foram avaliadas 36 combinações de critérios fenotípicos e etiológicos, e diferentes métodos de classificação da massa muscular reduzida e impacto da doença foram testados, incluindo o GER. O estado nutricional de todos os pacientes incluídos no estudo também foi avaliado por meio da AGS, considerada padrão “semi-ouro”. Foi realizado teste post-hoc do poder do estudo considerando nível de significância de 5%, sendo observado poder de 79%, 83% e 79% para demonstrar diferenças na mortalidade entre pacientes desnutridos e nutridos de acordo com as combinações GLIM 32 (43,2% e 20%), GLIM 33 (43,5% e 19,4%), e GLIM 34 (43,2% e 19,8%), respectivamente.

Entretanto, o presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser discutidas. Os dados foram avaliados de forma retrospectiva, portanto não foi

possível verificar a duração da redução na ingestão alimentar e a perda de peso no período de seis meses, como sugerido pelos membros do comitê do GLIM (CEDERHOLM et al., 2019). O GER dos pacientes foi avaliado utilizando dois calorímetros diferentes. O K4b2 já foi comparado com métodos padrão-ouro (MCLAUGHLIN et al., 2001; WELCH; STRATH; SWARTZ, 2015), assim como o QuarkRMR (ASHCRAFT; FRANKENFIELD). Entretanto, não temos conhecimento de estudos com comparação entre o K4b2 e o QuarkRMR. Como o K4b2 (COSMED, Italy) realiza as medidas das trocas gasosas por meio de máscara facial, e o QuarkRMR (COSMED Italy) utiliza canopla, os valores obtidos com o K4b2 foram ajustados para padronizar os valores de GER (ARMOUR FORSE, 1993), e foi verificado que os valores de GER/kg obtidos com os dois aparelhos não apresentaram diferenças significativas após o ajuste (dados não mostrados, teste Mann-Whitney,  $p=0,480$ ). Outra limitação é relacionada ao ponto de corte para o AF reduzido, já que não há consenso sobre o valor adequado. Estudos futuros são necessários para validar o ponto de corte para o AF em pacientes com cirrose hepática, visto que em pesquisas prévias foram utilizados diferentes valores (SELBERG; SELBERG, 2002; BELARMINO et al., 2017; SAUERESSIG et al., 2020). Ademais, a massa muscular não foi avaliada por métodos considerados como referência em pacientes com cirrose, como a TC (MERLI et al., 2019).

## 2.6 Conclusão

Em pacientes com cirrose hepática avançada em lista de espera para o TxH, a prevalência de desnutrição apresentou variações de acordo com as diferentes combinações de critérios etiológicos e fenotípicos do GLIM. A maioria das combinações do GLIM apresentou concordância ruim com a AGS. Entretanto, o GLIM apresentou impacto prognóstico quando utilizadas combinações incluindo marcadores de massa muscular ou força muscular reduzidas (AF reduzido ou FAM reduzida) e critérios etiológicos associados à gravidade da doença (maiores valores de MELD-sódio e Child-Pugh B/C). Além disso, a presença de ascite ou edema foi independentemente associada com a mortalidade. Portanto, em pacientes com cirrose hepática, a maioria das combinações dos critérios GLIM não diagnosticaram a presença de desnutrição em comparação com o método de referência (AGS).

### **CAPÍTULO III**

BIVA (ANÁLISE VETORIAL DE IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA) EM  
PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO:  
DESCRIÇÃO, FATORES ASSOCIADOS E RELAÇÃO COM DESFECHOS  
NEGATIVOS

### 3.1 Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar pacientes em lista de espera para o transplante hepático (TxH) de acordo com a Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA), assim como verificar a associação do posicionamento do vetor no gráfico RXc com os desfechos clínicos e identificar os preditores do posicionamento do vetor no quadrante quatro (Q4: indica maior hidratação e menor celularidade). Trata-se de estudo observacional retrospectivo incluindo pacientes com idade superior a 20 anos e em lista de espera para o TxH. O estado nutricional foi avaliado por diferentes métodos, incluindo Bioimpedância Elétrica de frequência única e Avaliação Global Subjetiva (AGS), e dados clínicos foram registrados. Para avaliação da BIVA, os vetores dos pacientes foram posicionados e comparados com as elipses de tolerância de 50%, 75% e 95% em relação à população de referência, e o posicionamento do vetor de cada paciente nos quadrantes foi registrado. Foram incluídos 129 pacientes, e a maior parte dos pacientes apresentou vetor localizado no Q1 (n=54; 41,9%) e Q4 (n=39; 30,2%). A presença de ascite ou edema (RR:2,43; IC95%:1,15-5,12; p=0,019) e o vetor localizado em Q4 (qualquer elipse) (RR:2,10; IC95%:1,07-4,09; p=0,029) foram preditores de maior mortalidade antes e até um ano após o TxH. O tempo de internação pós-TxH não foi associado à BIVA. Maior idade, desnutrição pela AGS e presença de ascite ou edema foram preditores do posicionamento do vetor em Q4. Pacientes em lista de espera para o TxH com vetores localizados em Q4, nas elipses de 50%, 75% ou 95% apresentaram pior prognóstico.

### 3.2 Introdução

Pacientes com cirrose hepática avançada apresentam alto risco de desnutrição, devido principalmente ao catabolismo aumentado e à redução na ingestão alimentar (ANASTÁCIO; CORREIA, 2016). Sabe-se que a desnutrição e redução na massa muscular estão associadas com desfechos negativos nestes pacientes (FERREIRA et al., 2013a; OOI et al., 2019). Entretanto, as complicações associadas com a evolução da doença hepática, principalmente ascite e edema, dificultam a avaliação e diagnóstico nutricional (FERREIRA et al., 2011; MERLI et al., 2019; PLAUTH et al., 2019). Devido à retenção hídrica, o peso corporal não é parâmetro confiável para avaliação destes doentes, e consequentemente, ferramentas subjetivas que utilizam o peso corporal também apresentam redução na acurácia (FIGUEIREDO et al., 2000; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ et al., 2018). Dessa forma, a avaliação nutricional é desafio importante no acompanhamento de pacientes com cirrose hepática, e a desnutrição é frequentemente não diagnosticada (FERREIRA et al., 2011; BAKSHI; SINGH, 2016).

A bioimpedância elétrica (BIA) é método rápido, não invasivo e de baixo custo para estimar a composição corporal. O exame é realizado com a passagem de corrente elétrica de baixa intensidade, em que o fluxo da corrente varia de acordo com os compartimentos corporais, sendo que a condutividade dos tecidos depende do conteúdo de água e eletrólitos (EARTHMAN, 2015). Com a BIA, é possível determinar o valor de impedância, que corresponde à oposição dos tecidos corporais ao fluxo da corrente, e é composta por dois parâmetros: a resistência (R) e a reactância ( $X_c$ ). O parâmetro R indica a resistência dos tecidos ao fluxo da corrente, e  $X_c$ , a oposição ao fluxo da corrente elétrica produzida pelas membranas celulares e interfaces teciduais (LUKASKI, 2013). Dessa forma, a BIA consiste em método duplamente indireto para avaliação da composição corporal, visto que os valores brutos (R e  $X_c$ ) são utilizados em equações específicas que estimarão os compartimentos corporais (como a água corporal, massa livre de gordura e massa gorda) (KYLE et al., 2004b; GONZALEZ, 2019).

Para estimar adequadamente os compartimentos corporais por meio das equações que utilizem os parâmetros da BIA, considera-se o estado de hidratação dos tecidos como constante (73%). Portanto, o método apresenta limitações em

pacientes com retenção hídrica, devido à superestimação da massa livre de gordura (LUKASKI, 2013), como é o caso de pacientes com cirrose hepática descompensada; os quais apresentam frequentemente ascite e edema (MORGAN et al., 2006). Logo, métodos baseados na utilização dos valores brutos de R e Xc, como o ângulo de fase e a Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA – *Bioelectrical impedance vector analysis*), têm sido estudados como alternativas promissoras para a avaliação nutricional (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005), por serem métodos independentes de equações, do peso corporal, e do estado de hidratação (NORMAN et al., 2012).

Para a análise da BIVA, os valores de R e Xc fornecidos pela BIA são ajustados para a altura e plotados no gráfico RXc como vetores bivariados (PICCOLI; PASTORI, 2002). O método foi inicialmente proposto por Piccoli e colaboradores (1994) como ferramenta para a avaliação do estado de hidratação de pacientes com doenças renais. Para a análise do vetor, podem ser utilizadas as elipses de confiança (para a média dos vetores de um grupo, e comparação entre grupos) ou as elipses de tolerância, nas quais o vetor é comparado com elipses de 50%, 75%, e 95%, que correspondem aos intervalos de confiança obtidos por meio dos dados de população saudável de acordo com o sexo. O deslocamento do vetor no maior eixo em direção aos quadrantes inferiores indica aumento na hidratação (o comprimento do vetor é inversamente relacionado com a água corporal), e o deslocamento no menor eixo, da esquerda para a direita, indica redução na massa celular (PICCOLI; PASTORI, 2002). Logo, o posicionamento do vetor no Q4 tem sido associado com a redução massa celular corporal, indicativo da presença de desnutrição (PICCOLI; PASTORI, 2002; PICCOLI et al., 2014), além de maior hidratação (PICCOLI; PASTORI, 2002; LUKASKI et al., 2019). A principal vantagem da BIVA é a possibilidade de avaliação do estado nutricional e também do estado de hidratação com uma só ferramenta (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005; PICCOLI et al., 2014), e a avaliação dos vetores têm sido utilizada em diversos contextos clínicos, principalmente para avaliação de doentes com outros quadros normalmente associados com sobrecarga hídrica, como na insuficiência cardíaca congestiva (ALVES et al., 2015) e insuficiência renal (PICCOLI et al., 1994).

Alguns trabalhos utilizaram a BIVA para a avaliação de pacientes com cirrose hepática (GUGLIELMI et al., 1999; FERNANDES et al., 2020; SAUERESSIG et al.,

2020). No trabalho de Guglielmi e colaboradores (1999), a utilidade da BIVA para avaliar o estado de hidratação foi analisada em 810 pacientes com doença hepática crônica. Foi observado que as elipses de 95% de confiança de pacientes com cirrose foram significativamente diferentes em comparação com controles saudáveis, sendo observada redução progressiva do vetor de forma proporcional à gravidade da doença e da retenção hídrica (GUGLIELMI et al., 1999). Os autores identificaram a elipse de tolerância de 50% para a população saudável como ponto de corte para identificar pacientes com edema. Em outro trabalho incluindo 190 pacientes com cirrose, foi observada maior proporção dos vetores de pacientes com doença avançada (classificação Child-Pugh C) no Q4 do gráfico RXc (FERNANDES et al., 2020). Por fim, em trabalho incluindo 97 pacientes com cirrose descompensada, foi observado que o vetor médio dos pacientes de ambos os sexos foi localizado no quadrante inferior direito (Q4), sendo que o vetor dos homens esteve localizado dentro da elipse de 50%, e das mulheres, sobre a elipse de 75% (SAUERESSIG et al., 2020).

Diante do impacto prognóstico negativo da desnutrição/redução da massa magra em pacientes com cirrose hepática (NEY et al., 2020), dos desafios na avaliação do estado nutricional destes doentes (FERREIRA et al., 2011) e das evidências indicando a BIVA como alternativa confiável e promissora para a avaliação do estado nutricional e hidratação (NORMAN et al., 2012), pesquisas com a utilização deste parâmetro em pacientes com cirrose hepática são necessárias. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo descrever o posicionamento dos vetores de pacientes em lista de espera para o TxH no gráfico RXc de acordo com o método BIVA; verificar as diferenças nos aspectos clínicos e nutricionais dos pacientes em relação a localização do vetor nos quadrantes; verificar a associação do posicionamento do vetor no gráfico RXc com os desfechos de pacientes em lista de espera para o TxH (mortalidade em lista de espera, mortalidade pré e até um ano pós-TxH, e tempo de internação hospitalar após o TxH); e identificar os fatores independentemente associados com a localização do vetor.

### 3.3 Métodos

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, em que foram incluídos pacientes em lista de espera para o TxH avaliados nos anos de 2010/2011 (n=75) e 2014/2015 (n=54) (FERREIRA et al., 2014; RIBEIRO et al., 2019), com idade superior a 20 anos e em acompanhamento médico regular no ambulatório de TxH do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foram excluídos pacientes com dados incompletos, pacientes submetidos a transplante de múltiplos órgãos e retransplante, gestantes e lactantes, e pacientes com hiper ou hipotireoidismo. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética (HC/UFMG), sob protocolo de número 4.364.679 (Anexo 1).

Na avaliação inicial, foram coletados dados relacionados ao estado nutricional, ingestão alimentar e também a condição clínica dos pacientes. O estado nutricional foi avaliado por meio da Avaliação Global Subjetiva (AGS), antropometria e força do aperto de mão (FAM). De acordo com a AGS, os pacientes foram classificados como nutridos (AGS A), com suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutridos (AGS B), ou gravemente desnutridos (AGS C); para a análise estatística, esses pacientes também foram categorizados como nutridos (AGS A) ou desnutridos (AGS B e C) (DETSKY et al., 1987). A avaliação antropométrica foi realizada por meio do peso corporal, altura, circunferência do braço (CB) e dobra cutânea do tríceps (DCT). Nos pacientes com retenção hídrica, foi calculado o peso seco por meio da subtração do peso estimado da ascite e edema (MERLI et al., 2019). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi posteriormente calculado. Foram realizadas três medidas da CB e DCT, e a média foi registrada. A CB foi avaliada utilizando fita inextensível, a DCT com a utilização do adipômetro Lange (Cambridge Scientific Industries Inc., Cambridge, Maryland, USA), e a área muscular do braço (AMB) foi então calculada (FRISANCHO, 1981). A dinamometria foi utilizada para avaliação da FAM da mão não dominante, utilizando dinamômetro Jamar (Preston, Jackson, MI, USA), sendo registrada a média de três avaliações.

Na avaliação inicial, foi também realizado o exame de bioimpedância elétrica tetrapolar a 50 kHz (Quantum X - RJL Systems, Inc., Clinton Township, Michigan, USA). Para a avaliação, os pacientes estavam sob jejum noturno, e os

valores de R e Xc e ângulo de fase foram registrados. Os pacientes foram acompanhados para verificar a ocorrência de mortalidade em lista de espera para o TxH em até quatro anos após a avaliação inicial, a mortalidade em até um ano pós-TxH, e o tempo de internação maior ou igual a mediana após a operação. Foram utilizados os seguintes parâmetros para a avaliação da gravidade da doença: classificação de Child-Pugh (PUGH et al., 1973), que consiste na avaliação dos níveis séricos de bilirrubina e albumina, Relação Normalizada Internacional da Atividade de Protrombina (RNI), e gravidade da ascite e encefalopatia, sendo o paciente classificado como Child-Pugh A, B, ou C (disfunção hepática leve, moderada ou grave, respectivamente); pontuação MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) (MALINCHOC et al., 2000), que consiste em equação calculada utilizando os valores séricos de bilirrubina total, creatinina, e RNI, sendo que valores mais altos indicam maior gravidade da doença; e MELD-sódio, que consiste no ajuste da fórmula do MELD com os valores de sódio sérico (MACHICAO, 2017).

Para análise da BIVA, os valores de R e Xc foram normalizados pela altura e plotados como vetores bivariados no gráfico RXc por meio do Software BIVA 2002 (PICCOLI; PASTORI, 2002). Foram utilizadas as elipses de tolerância de 50%, 75% e 95% em indivíduos saudáveis baseadas nos dados da população italiana (PICCOLI et al., 1995). Vetores posicionados dentro da elipse de 75% foram considerados adequados. O posicionamento dos vetores de todos os pacientes foi avaliado individualmente em relação às elipses de tolerância e em relação aos quadrantes (Q1: maior hidratação e maior celularidade; Q2: menor hidratação e maior celularidade; Q3: menor hidratação e menor celularidade; Q4: maior hidratação e menor celularidade).

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 20.0. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Os testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e qui-quadrado foram utilizados para comparar variáveis contínuas e categóricas, respectivamente, de acordo com o quadrante de localização dos vetores. O posicionamento dos vetores da BIVA fora das elipses de 75%, no Q4 independentemente das elipses, ou no Q4 e fora das elipses de 75% foram considerados como variáveis dicotômicas para a análise de sobrevida. Foi utilizado o

teste de Kaplan Meier (log rank) para a análise univariada, e variáveis com valor de  $p < 0,2$  foram incluídas na análise multivariada realizada por meio da Regressão de Cox (*backward stepwise*). Foram utilizados modelos de regressão logística univariada e multivariada (variáveis com valor de  $p < 0,2$  na univariada foram incluídas na multivariada) para avaliar os fatores associados com o posicionamento dos vetores no Q4, por meio do método *enter (backward)*. O ajuste dos modelos foi verificado por meio do teste de Hosmer Lemeshow ( $p > 0,05$ ). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

### 3.4 Resultados

#### 3.4.1 Caracterização da amostra

A amostra foi composta por 137 pacientes inicialmente. Entretanto, houve a exclusão de um paciente devido à realização de transplante de fígado e rim, e de sete pacientes devido a dados incompletos (ausência dos valores necessários para avaliação da BIVA). Dessa forma, 129 pacientes em lista de espera para o TxH foram incluídos nas análises. As características sociodemográficas, clínicas e nutricionais dos pacientes estão dispostas na tabela 1.

**Tabela 1 – Caracterização da amostra de pacientes em lista de espera para o transplante hepático avaliados. Belo Horizonte – MG, 2021**

<b>Características</b>	<b>N (%) / mediana (IIQ)</b>
Idade (anos)	52,0 (46,5; 59,5)
Sexo	
<i>Masculino</i>	87 (67,4)
<i>Feminino</i>	42 (32,6)
Etiologia da doença hepática	
<i>Cirrose alcoólica</i>	44 (34,1)
<i>Hepatite C</i>	35 (27,1)
<i>Cirrose criptogênica</i>	22 (17,1)
<i>Outros</i>	28 (21,7)
Child-Pugh	
<i>A</i>	31 (24,0)
<i>B</i>	70 (54,3)
<i>C</i>	28 (21,7)
MELD	16,0 (13,0; 19,0)

MELD-Sódio	17,0 (14,0; 21,0)
Presença de ascite ou edema	68 (52,7)
Peso seco (kg)	69,6 (60,7; 80,9)
IMC seco (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 (22,4; 29,6)
AGS	
A	48 (37,2)
B	53 (41,1)
C	28 (21,7)
AF (°)	5,3 (4,5; 6,0)
FAM (kg)	
Homens	32,2 (25,2; 40,6)
Mulheres	20,3 (15,5; 22,0)
AMB (cm <sup>2</sup> )	43,2 (36,8; 51,7)

**Legenda:** IIQ: intervalo interquartil; MELD: model for end-stage liver disease; IMC: índice de massa corporal; AGS: avaliação global subjetiva; AF: ângulo de fase; FAM: força do aperto de mão; AMB: área muscular do braço

### 3.4.2 Distribuição dos vetores nos quadrantes do gráfico RXc

Em relação à BIVA, 54 pacientes (41,9%) apresentaram vetor localizado no Q1, 9 (7,0%) no Q2, 27 (20,9%) no Q3, e 39 (30,2%) no Q4. A distribuição das variáveis de acordo com o posicionamento do vetor no gráfico RXc está representada na tabela 2.

**Tabela 2 – Distribuição das variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais de acordo com o quadrante de posicionamento do vetor em pacientes em lista de espera para o TxH. Belo Horizonte - MG, 2021**

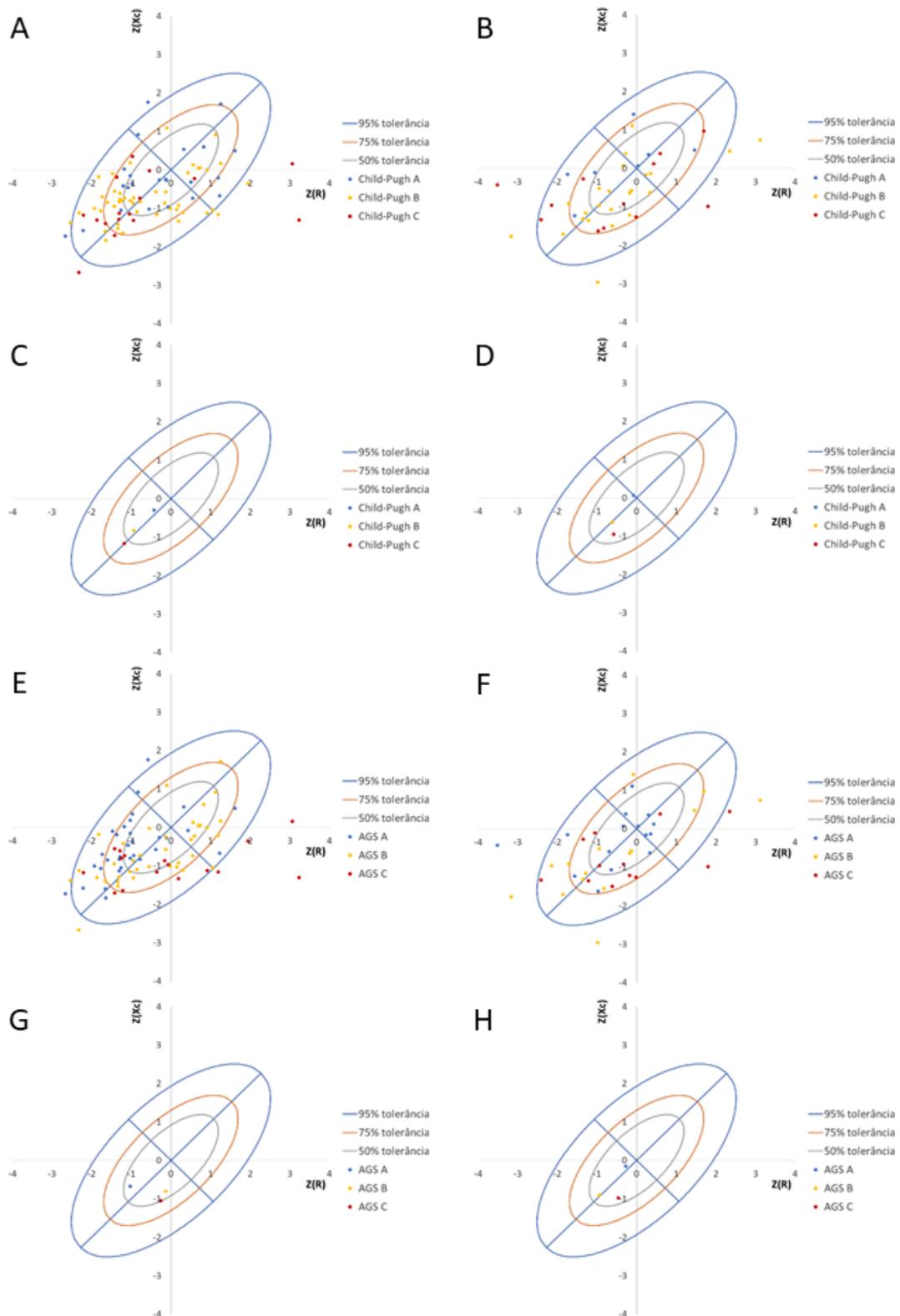
Variável	Q1-N (%)/ M (IIQ)	Q2-N (%)/ M (IIQ)	Q3-N (%)/ M (IIQ)	Q4-N (%)/ M (IIQ)
Idade (anos)	51,0 (45,7;57,0)	51,0 (33,0;59,5)	55,0 (39,0;62,0)	56,0 (50,0;62,0)
Sexo				
Masculino	39 (72,2)	5 (55,6)	17 (63,0)	26 (66,7)
Feminino	15 (27,8)	4 (44,4)	10 (37,0)	13 (33,3)
Etiologia				
CA	22 (40,7)	3 (33,3)	10 (37,0)	9 (23,1)
HC	15 (27,8)	2 (22,2)	8 (29,6)	10 (25,6)
CC	8 (14,8)	0 (0,0)	4 (14,8)	10 (25,6)
Child-Pugh				
A	13 (24,1) <sup>a</sup>	6 (66,7) <sup>b</sup>	7 (25,9) <sup>a</sup>	5 (12,8) <sup>a</sup>
B	28 (51,9)	3 (33,3)	13 (48,1)	26 (66,7)
C	13 (24,1)	0 (0)	7 (25,9)	8 (20,5)
MELD	16,0 (14,0;20,0) <sup>a</sup>	10,0 (7,5;15,0) <sup>b</sup>	17,0 (13,0;18,0) <sup>a</sup>	16,0 (14,0;18,0) <sup>a</sup>
MELD-sódio	16,0	10,0	18,0	16,0

Ascite/edema	(14,0; 20,0) <sup>a</sup> 26 (48,1) <sup>a</sup>	(8,0;15,0) <sup>b</sup> 1 (11,1) <sup>b</sup>	(15,0;19,0) <sup>a</sup> 13 (48,1) <sup>a,c</sup>	(14,0;19,0) <sup>a</sup> 28 (71,8) <sup>c</sup>
IMCseco(kg/m <sup>2</sup> )	29,0 (25,8;31,2) <sup>b</sup>	25,9 (23,1;27,4) <sup>a</sup>	23,4 (19,4;25,4) <sup>a</sup>	24,4 (21,2;28,0) <sup>a</sup>
AGS				
A	28 (51,9) <sup>a</sup>	6 (66,7) <sup>a</sup>	7 (25,9) <sup>b</sup>	7 (17,9) <sup>b</sup>
B	18 (33,3)	3 (33,3)	13 (48,1)	19 (48,7)
C	8 (14,8) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	7 (25,9) <sup>a,b</sup>	13 (33,3) <sup>b</sup>
AF (°)	5,8(5,4;6,3) <sup>a</sup>	7,0 (6,1; 7,8) <sup>b</sup>	5,1 (4,2; 5,3) <sup>c</sup>	4,5 (3,9; 4,8) <sup>d</sup>
FAM (kg)	33,0 (24,6;43,2) <sup>b</sup>	29,7 (20,8;32,4) <sup>a,b</sup>	24,2 (16,0;30,1) <sup>a</sup>	24,1 (20,0;30,7) <sup>a</sup>
AMB (cm <sup>2</sup> )	49,4 (44,7;59,6) <sup>b</sup>	43,4 (40,5;55,6) <sup>b,c</sup>	37,0 (23,7;40,9) <sup>a</sup>	38,6 (34,4;44,3) <sup>a,c</sup>

**Legenda:** Letras diferentes indicam valor de  $p < 0,05$  nos testes de qui-quadrado ou Kruskal-Wallis. TxH: transplante hepático; M: mediana; Q1: quadrante um; Q2: quadrante dois; Q3: quadrante três; Q4: quadrante quatro; IIQ: intervalo interquartil; CA: cirrose alcoólica; HC: hepatite C; CC: cirrose criptogênica; MELD: model for end-stage liver disease; IMC: índice de massa corporal; AGS: avaliação global subjetiva; AF: ângulo de fase; FAM: força do aperto de mão; AMB: área muscular do braço;

Quarenta e três (33,3%) pacientes apresentaram vetor localizado fora da elipse de 75%: 20 (46,5%) no Q1, quatro (9,3%) no Q2, 11 (25,6%) no Q3, e oito (18,6) no Q4. Os pacientes com vetores fora da elipse de 75% nos quadrantes indicativos de maior hidratação (um e quatro;  $n=28$ ) apresentaram maiores valores de MELD (18; IIQ: 15,2; 19,7) em comparação com o restante dos pacientes (15; IIQ: 12,0; 18,0) ( $p=0,026$ ). Foi observado que no Q2 foram localizados pacientes com predominância de classificação Child-Pugh A, e menores valores de MELD e MELD-Na ( $p < 0,05$ ). Houve diferenças significativas nos valores de IMC, AF, FAM, e AMB de acordo com a distribuição dos quadrantes. Os gráficos BIVA com as medianas dos vetores de acordo com o sexo, e todos os vetores de acordo com o sexo e as classificações de Child-Pugh e estado nutricional de acordo com a AGS de todos os pacientes estão demonstrados na figura 1.

**Figura 1 – Gráficos BIVA de pacientes em lista de espera para o transplante hepático. Belo Horizonte – MG, 2021**



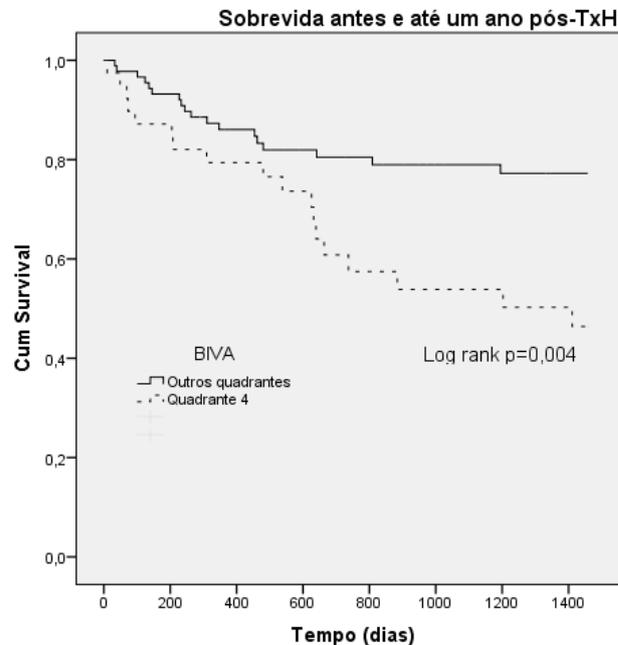
**Legenda:** A: Vetores de pacientes do sexo masculino de acordo com a classificação de Child-Pugh;  
 B: Vetores de pacientes do sexo feminino de acordo com a classificação de Child-Pugh; C: Mediana

dos vetores de pacientes do sexo masculino de acordo com a classificação de Child-Pugh; D: Mediana dos vetores de pacientes do sexo feminino de acordo com a classificação de Child-Pugh; E: Vetores de pacientes do sexo masculino de acordo com o estado nutricional; F: Vetores de pacientes do sexo feminino de acordo com o estado nutricional. G: Mediana dos vetores de pacientes do sexo masculino de acordo com a AGS; H: Mediana dos vetores de pacientes do sexo feminino de acordo com a AGS; AGS: avaliação global subjetiva

### *3.4.3 Impacto da BIVA nos desfechos em pacientes em lista de espera para o TxH*

Dentre os pacientes avaliados, 17 (13,2%) faleceram em lista de espera para o TxH, 13 (10,1%) tiveram a operação contraindicada, sete (5,4%) apresentaram melhora clínica, 16 (12,4%) ainda estavam em avaliação para o TxH após quatro anos da avaliação inicial, e 4 (3,1%) pacientes faleceram após quatro anos da avaliação inicial. Setenta e dois (55,8%) pacientes foram transplantados durante o período de realização do estudo, sendo que 19 (26,3%) faleceram até um ano após a operação. A mediana do tempo de internação após o TxH foi de 19 dias (IIQ: 13; 34) (figura 2). Na análise univariada, o posicionamento do vetor BIVA fora da elipse de 75% em qualquer quadrante não esteve associado com a mortalidade ou ao maior tempo de internação pós-TxH nos pacientes incluídos no presente estudo ( $p>0,2$ ). Entretanto, pacientes com vetor posicionado no Q4, independente das elipses de tolerância, apresentaram menor sobrevida em lista de espera e até um ano após o TxH de acordo com o teste de Kaplan Meier (Figura 2).

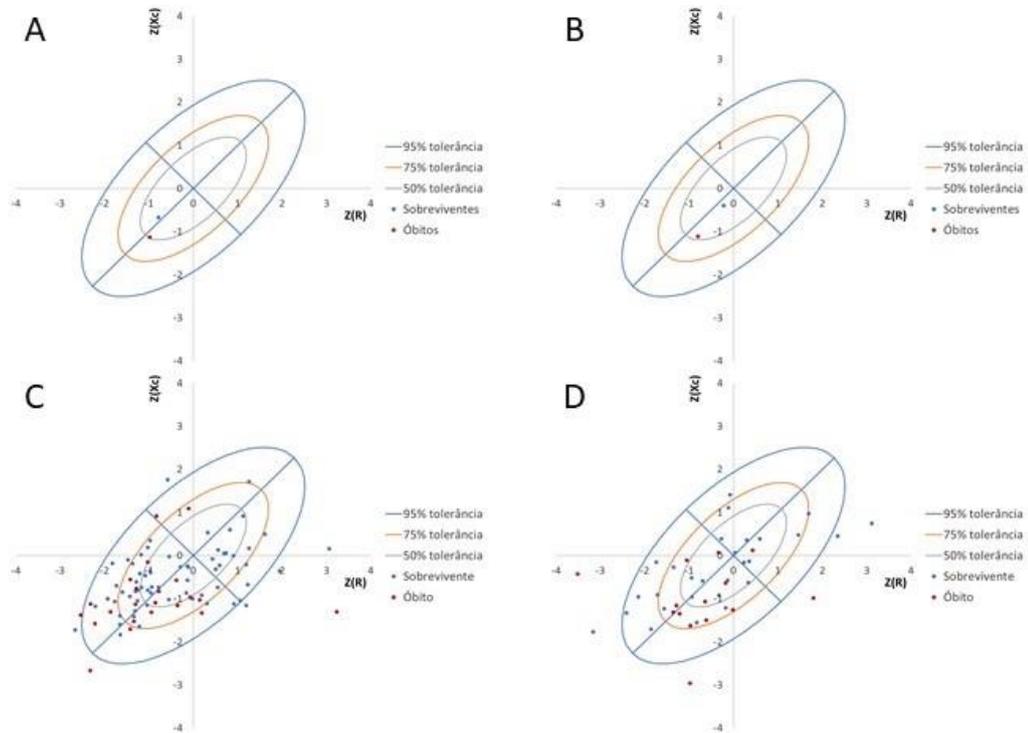
**Figura 2 – Curvas de sobrevida de pacientes em lista de espera para o TxH de acordo com o posicionamento dos vetores no gráfico BIVA. Belo Horizonte – MG, 2021**



**Legenda:** BIVA: análise vetorial de impedância bioelétrica; TxH: transplante hepático

Na análise multivariada com o objetivo de avaliar os fatores associados com maior mortalidade em lista de espera para o TxH, foram incluídos o posicionamento do vetor no quadrante quatro em qualquer elipse, o posicionamento do vetor fora da elipse de 75% no quadrante quatro, e variáveis clínicas e sociodemográficas que apresentaram valor de  $p < 0,2$  na análise univariada (sexo, classificação Child-Pugh C, presença de ascite ou edema, e hepatite C como etiologia da cirrose hepática). Foi observado que a presença de ascite ou edema (RR:2,43; IC95%:1,15-5,12;  $p=0,019$ ) e o vetor localizado no Q4 em qualquer elipse (RR:2,10; IC95%: 1,07-4,09;  $p=0,029$ ) foram fatores de risco independentes para mortalidade em lista de espera e até um ano após o TxH. Na figura 3, estão demonstrados os vetores dos pacientes que faleceram antes ou até um ano após o TxH. O posicionamento dos vetores não foi associado com maior tempo de internação nos pacientes avaliados ( $p > 0,2$  na análise univariada).

**Figura 3 – Gráficos BIVA de pacientes que faleceram e sobreviveram em lista de espera para o transplante hepático ou até um ano após a operação. Belo Horizonte – MG, 2021**



**Legenda:** A: Mediana dos vetores de pacientes do sexo masculino; B: Mediana dos vetores de pacientes do sexo feminino; C: Vetores de pacientes do sexo masculino; D: Vetores de pacientes do sexo feminino

#### 3.4.4 Fatores independentemente associados com o posicionamento do vetor no Q4

Para avaliar os fatores associados com o posicionamento do vetor no Q4, foram gerados modelos de regressão logística univariada e multivariada. As variáveis incluídas na análise multivariada ( $p < 0,2$  na análise univariada) foram a presença de desnutrição de acordo com a AGS (AGS B/C), idade, IMC seco, Child-Pugh B/C, presença de ascite ou edema, FAM, AMB, cirrose etanólica como etiologia da doença hepática e cirrose criptogênica. Foi observado que a idade, presença de desnutrição de acordo com a AGS e a presença de ascite ou edema foram independentemente associados com a localização no Q4 em 69,8% dos casos (Tabela 3).

**Tabela 3 – Parâmetros independentemente associados com a localização do vetor no Q4 em pacientes em lista de espera para o TxH, Belo Horizonte – MG, 2021**

<b>Variável</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor de p</b>
Idade (anos)	1,05	1,00-1,09	0,024
AGS B/C	2,92	1,09-7,83	0,032
Edema/ascite	2,84	1,15-6,98	0,023

**Legenda:** Q4: quadrante quatro; TxH: transplante hepático; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

### 3.5 Discussão

No presente estudo, ao analisar a BIVA de pacientes com cirrose hepática, foi observado que a maioria dos pacientes apresentou vetor localizado nos quadrantes inferiores das elipses (maior hidratação), e 33,3% dos pacientes apresentaram vetores fora da elipse de 75%, indicando valores de R e Xc anormais em comparação com indivíduos saudáveis. Entretanto, foi observado que pacientes com vetor localizado no Q4, independentemente das elipses, apresentaram menor sobrevida em lista de espera e também após o TxH.

Resultados semelhantes em relação ao posicionamento dos vetores foram observados em outros trabalhos realizados com pacientes com cirrose hepática disponíveis na literatura. No estudo de Fernandes e colaboradores (2020), pacientes com cirrose hepática apresentaram vetores predominantemente localizados nos quadrantes inferiores, com as seguintes prevalências: Q1 (47,9%), Q2 (18,9%), Q3 (14,2%), e Q4 (18,9%). Foi observado que pacientes com vetores localizados no Q4 apresentaram maior gravidade da doença de acordo com o critério de Child-Pugh (FERNANDES et al., 2020), corroborando os resultados do presente estudo. Resultado parecido também foi observado no trabalho de Saueressig e colaboradores (2020), em que foram incluídos somente pacientes com cirrose descompensada, sendo observado que os vetores médios de pacientes do sexo feminino e masculino foram localizados no Q4, indicando maior hidratação. O vetor médio para os pacientes do sexo masculino foi localizado dentro da elipse de 50% de tolerância, e para pacientes do sexo feminino foi localizado em cima da elipse de 75% (SAUERESSIG et al., 2020). O posicionamento dos vetores na parte inferior do gráfico, assim como a relação com a gravidade da doença hepática, pode

ser justificada pela retenção hídrica associada com a descompensação da doença (GUGLIELMI et al., 1999). Este padrão de localização do vetor também foi observado em outras condições clínicas associadas com retenção hídrica (PICCOLI et al., 2014; ALVES et al., 2015).

A associação entre a BIVA e mortalidade foi previamente demonstrada em estudos envolvendo outros grupos de pacientes. Em estudo observacional prospectivo incluindo 109 pacientes admitidos na emergência em hospital localizado no México, o estado de hidratação foi avaliado por meio da BIVA, e a sobrecarga hídrica foi definida como vetores localizados fora da elipse de 75% nos quadrantes inferiores (KAMMAR-GARCÍA et al., 2018). Os pacientes foram acompanhados para verificar a ocorrência de óbito durante a hospitalização ou até 30 dias após a alta hospitalar. Durante o período de acompanhamento, 25 pacientes (22,9%) faleceram, sendo que todos os 25 pacientes apresentavam sobrecarga hídrica de acordo com a BIVA (KAMMAR-GARCÍA et al., 2018). Em outro trabalho prospectivo, em que foram incluídos 224 pacientes com insuficiência renal aguda durante internação em unidade de terapia intensiva em hospital no estado do Rio Grande do Sul (Brasil), os vetores e elipses de confiança dos pacientes foram avaliados para observação de alterações no estado de hidratação e comparação entre grupos. Os pacientes foram acompanhados até alta hospitalar ou óbito, e os vetores de pacientes que faleceram e sobreviveram foram comparados. Foi observado que os pacientes que faleceram apresentaram maior hidratação (menores valores de R/altura) em comparação com os sobreviventes, com diferença significativa entre as elipses de confiança dos dois grupos (HISE; GONZALEZ, 2018). De forma semelhante, a “desnutrição” de acordo com a BIVA, caracterizada pelo posicionamento do vetor fora da elipse de 75% no Q4, esteve associada com maior risco de morte em estudo com 130 pacientes adultos internados em hospital no México (DEHESA-LÓPEZ et al., 2020).

Os vetores localizados no Q4 são indicativos de maior hidratação, e menor celularidade (PICCOLI; PASTORI, 2002). Esta relação foi observada no presente trabalho, sendo que a desnutrição de acordo com a AGS, idade e a presença de ascite e edema foram independentemente associados com a localização do vetor no Q4. Em pacientes com cirrose hepática essas condições são esperadas, visto que a desnutrição e retenção hídrica são comuns, principalmente em pacientes com doença descompensada (PLAUTH et al., 2019). A

prevalência de desnutrição pode chegar a 75% em pacientes em lista de espera para o TxH (FERREIRA et al., 2011) e estudos prévios demonstraram que a desnutrição (FERREIRA et al., 2013a) e a redução na massa muscular (TANDON et al., 2007) são preditores de pior prognóstico nestes doentes. Logo, a associação do posicionamento do vetor neste quadrante com a mortalidade em pacientes em lista de espera para o TxH possivelmente justifica-se pelo impacto prognóstico negativo da desnutrição e redução da massa muscular, associado à descompensação da doença indicada pela maior hidratação (FERREIRA et al., 2013a; TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014; MONTANO-LOZA et al., 2015). Em nosso estudo, também foi observado que pacientes com vetores localizados em Q1 apresentaram maiores valores de IMC. Este quadrante é frequentemente associado à presença de obesidade, identificando pacientes com vetores mais curtos em relação ao menor eixo (maior celularidade), com menores valores de ângulo de fase (PICCOLI; PASTORI, 2002; BUFFA et al., 2014). Entretanto, não é possível atribuir os valores de IMC à presença de obesidade em nosso estudo, sendo que altos valores de IMC também poderiam ser indicativos de retenção hídrica, mesmo após a correção do excesso de fluidos.

A associação entre a BIVA e parâmetros relacionados com a desnutrição também foi observada em outros estudos (NORMAN et al., 2008; FLORES-CISNEROS et al., 2020; ZHANG et al., 2020b). Pacientes com câncer de colo de útero, em estágio II e III, apresentaram maior proporção de vetores localizados em Q4, fora das elipses de 95%, com diferença significativa no posicionamento do vetor de pacientes desnutridos de acordo com a AGS (B/C) em comparação com nutridos (FLORES-CISNEROS et al., 2020). Em pacientes com doenças benignas do trato gastrointestinal, foi observado deslocamento significativo do vetor quando os pacientes foram agrupados de acordo com o estado nutricional, avaliado por meio da AGS (NORMAN et al., 2008). Em estudo com pacientes em hemodiálise, o posicionamento dos vetores foi correlacionado com os valores de hemoglobina e albumina em pacientes do sexo masculino, o que, segundo os autores, também está relacionado à desnutrição nestes pacientes (ZHANG et al., 2020b).

Não temos conhecimento de outros trabalhos em que o impacto prognóstico da BIVA tenha sido avaliado em pacientes com cirrose hepática. Em nosso estudo, foram avaliados os vetores individuais de 129 pacientes em lista de

espera para o TxH, assim como o estado nutricional e gravidade da doença. Entretanto, algumas limitações devem ser discutidas. É importante ressaltar que foram utilizados dados da população italiana para a determinação das elipses de tolerância, devido à inexistência de valores de referência para a população brasileira. Ademais, os pacientes foram avaliados em uma única ocasião, e podem ter ocorrido alterações nos parâmetros avaliados até o momento da ocorrência dos desfechos avaliados ou o momento em que os pacientes foram submetidos ao TxH.

### 3.6 Conclusão

Pacientes com cirrose hepática em lista de espera para o TxH apresentam vetores localizados predominantemente nos quadrantes inferiores do gráfico RXc, indicando maior hidratação. A localização dos vetores no Q4, independente da elipse de tolerância, foi fator de risco independente para a mortalidade em lista e até um ano após o TxH, assim como a presença de ascite e edema. Adicionalmente, a desnutrição de acordo com a AGS, a idade, e a presença de ascite ou edema foram identificadas como preditoras independentes da localização do vetor no Q4. Dessa forma, nossos resultados indicaram que pacientes em lista de espera para o TxH com vetores localizados no Q4, nas elipses de 50%, 75% ou 95% apresentaram pior prognóstico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, foi observado que a desnutrição diagnosticada por combinações específicas do GLIM esteve associada com maior mortalidade antes e até um ano após o TxH, e maior tempo de internação após a operação. As combinações com poder preditivo incluíram o AF e a FAM como critério fenotípico, e parâmetros de avaliação da gravidade da doença como critério etiológico (pontuação Child-Pugh e MELD-sódio).

É importante ressaltar que, das 36 combinações de critérios fenotípicos e etiológicos do GLIM avaliadas, apenas quatro apresentaram impacto no prognóstico de pacientes em lista de espera para o TxH. Além disso, os resultados do presente estudo demonstraram baixa concordância entre a maioria das combinações do GLIM e a AGS, e variação na prevalência de desnutrição de acordo com as diferentes combinações. Dessa forma, são necessários estudos futuros para validar a utilização do GLIM como ferramenta de avaliação nutricional em pacientes com cirrose hepática.

Em relação à BIVA, a localização do vetor no quadrante quatro (indicativo de maior hidratação e menor celularidade) também foi preditora independente de mortalidade pré e pós-TxH. Pacientes com cirrose hepática apresentaram maior prevalência de vetores localizados nos quadrantes inferiores do gráfico RXc, indicando maior hidratação. A BIVA apresentou relação com o estado nutricional e estado de hidratação destes doentes, visto que a desnutrição de acordo com a AGS e a presença de ascite ou edema foram preditoras independentes da localização do vetor no quadrante quatro, assim como a maior idade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABTO, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.abto.org.br>. Acesso em: 5 set. 2020.
- AINSWORTH, B. E. et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32, n. 9 SUPPL., 2000.
- 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. 2771–77, 2020.
- ALMAZROO, O. A.; MIAH, M. K.; VENKATARAMANAN, R. Drug Metabolism in the Liver. **Clinics in Liver Disease**, v. 21, n. 1, p. 1–20, 2017.
- ALTMAN, D. G. **Practical Statistics for Medical Research**. [s.l.] Chapman and Hall, 1991.
- ÁLVARES-DA-SILVA, M. R.; REVERBEL DA SILVEIRA, T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. **Nutrition**, v. 21, n. 2, p. 113–117, 2005.
- ALVES, F. D. et al. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 84–89, 2015.
- ANASTÁCIO, L. R.; CORREIA, M. I. T. D. Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 4, p. 1513–1522, 2016.
- ARMOUR FORSE, R. Comparison of Gas Exchange Measurements With a Mouthpiece, Face Mask, and Ventilated Canopy. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 17, n. 4, p. 388–391, 1993.
- ASHCRAFT, C. M.; FRANKENFIELD, D. C. A test of validity of a new open-circuit indirect calorimeter. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, n. 6, p. 738–742, 2015.

BAKSHI, N.; SINGH, K. Nutrition assessment and its effect on various clinical variables among patients undergoing liver transplant. **HepatoBiliary Surgery and Nutrition**, v. 5, n. 4, p. 358–371, 2016.

BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: A new perspective on its use beyond body composition equations. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 311–317, 2005.

BECHMANN, L. P. et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. **Journal of Hepatology**, v. 56, p. 952–964, 2012.

BELARMINO, G. et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. **World Journal of Hepatology**, v. 9, n. 7, p. 401–408, 2017.

BELARMINO, G. et al. Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 42, n. 1, p. 24–36, 2018.

BERNARDI, M.; CARACENI, P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 12, p. 753–764, 2018.

BHANJI, R. A.; MONTANO-LOZA, A. J.; WATT, K. D. Sarcopenia in Cirrhosis: Looking Beyond the Skeletal Muscle Loss to See the Systemic Disease. **Hepatology**, v. 70, n. 6, p. 2193–2203, 2019.

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**, n. 2, p. 1–7, 2020.

BRANDÃO, D. F. et al. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, n. SUPPL.1, p. 54–57, 2006.

BUFFA, R. et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for the assessment of two-compartment body composition. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 11, p. 1234–1240, 2014.

BURRA, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p. 433–485, 2016.

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

CEDERHOLM, T. et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 3, p. 335–340, 2015.

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.

CHILD, C.; TURCOTTE, J. Surgery and portal hypertension - PubMed. **Major Probl Clin Sug**, v. 1, p. 1–85, 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, 2011.

CLARK, A. B. et al. Prevalence of malnutrition comparing the GLIM criteria, ESPEN definition and MST malnutrition risk in geriatric rehabilitation patients: RESORT. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 11, p. 3504–3511, 2020.

CONTRERAS-BOLÍVAR, V. et al. GLIM Criteria Using Hand Grip Strength Adequately Predict Six-Month Mortality in Cancer Inpatients. **Nutrients**, v. 11, 2019.

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

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia : revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, p. 16–31, 2019.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; SAYER, A. A. Sarcopenia. **The Lancet**, v. 393, n. 10191, p. 2636–2646, 2019.

DAPHNEE, D. K. et al. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 19, p. 49–53, 2017.

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.

DEHESA-LÓPEZ, E. et al. Clinical impact of disease-related malnutrition and fluid overload assessment via bioimpedance vector analysis in hospitalized patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 39, p. 131–136, 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. 8–13, 1987.

DIMARTINI, A. et al. Muscle Mass Predicts Outcomes Following Liver Transplantation. **Liver transplantation**, v. 19, n. 11, p. 1172–1180, 2013.

EARTHMAN, C. P. Body Composition Tools for Assessment of Adult Malnutrition at the Bedside. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, n. 7, p. 787–822, 2015.

EINARSSON, S. et al. Mapping impact factors leading to the GLIM diagnosis of malnutrition in patients with head and neck cancer. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 40, p. 149–155, 2020.

ESPIRITO SANTO SILVA, D. do et al. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 32, p. 56–60, 2019.

FERNANDES, S. A. et al. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 29, p. 1205–1211, 2016.

FERNANDES, S. A. et al. Bioelectrical impedance vector analysis evaluates cellularity and hydration in cirrhotic patients. **World Journal of Hepatology**, v. 12, n. 12, p. 1276–1288, 2020.

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. Los predictores de mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático. **Nutricion Hospitalaria**, v. 28, n. 3, p. 914–919, 2013a.

FERREIRA, L. G. et al. Negative energy balance secondary to inadequate dietary

intake of patients on the waiting list for liver transplantation. **Nutrition**, v. 29, n. 10, p. 1252–1258, 2013b.

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.

FIGUEIREDO, F. A. et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. **Liver Transplantation**, v. 6, n. 5, p. 575–581, 2000.

FIORINDI, C. et al. GLIM Criteria for Malnutrition in Surgical IBD Patients : A Pilot Study. **Nutrients**, v. 12, p. 1–11, 2020.

FLORES-CISNEROS, L. et al. Body composition and nutritional status according to clinical stage in patients with locally advanced cervical cancer. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2020.

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.

GLASS, C. et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 5, p. 559–565, 2013.

GONZALEZ, M. C. Using Bioelectrical Impedance Analysis for Body Composition Assessment: Sorting Out Some Misunderstandings. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 43, n. 8, p. 954–955, 2019.

GONZALEZ, M. C.; BARBOSA-SILVA, T. G.; HEYMSFIELD, S. B. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 21, n. 5, p. 366–374, 2019.

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.

GUGLIELMI, F. W. et al. The RXc graph in evaluating and monitoring fluid balance in patients with liver cirrhosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 873, p. 105–111, 1999.

HADERSLEV, K. V.; SVENDSEN, O. L.; STAUN, M. Does paracentesis of ascites influence measurements of bone mineral or body composition by dual-energy x-ray absorptiometry? **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 48, n. 3, p. 373–377, 1999.

HAMAGUCHI, Y. et al. Impact of skeletal muscle mass index, intramuscular adipose tissue content, and visceral to subcutaneous adipose tissue area ratio on early mortality of living donor liver transplantation. **Transplantation**, v. 101, n. 3, p. 565–574, 2017.

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.

HENRIQUE, J. R. et al. GLIM criteria for categorization of a malnutrition diagnosis of patients undergoing elective gastrointestinal operations – A pilot study of applicability and validation. **Nutrition**, p. 110961, 2020.

HISE, A. C. da R.; GONZALEZ, M. C. Assessment of hydration status using bioelectrical impedance vector analysis in critical patients with acute kidney injury. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 695–700, 2018.

HOLECEK, M. Ammonia and amino acid profiles in liver cirrhosis: Effects of variables leading to hepatic encephalopathy. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 14–20, 2015.

ISHIDA, Y. et al. Impact of edema on length of calf circumference in older adults. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 19, n. 10, p. 993–998, 2019.

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. 0, n. 0, p. 1–9, 2018.

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, p. 113–121, 2017.

KAMMAR-GARCÍA, A. et al. Mortality in adult patients with fluid overload evaluated by BIVA upon admission to the emergency department. **Postgraduate Medical Journal**, v. 94, n. 1113, p. 1–6, 2018.

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

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1226–1243, 2004a.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part II: Utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430–1453, 2004b.

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, 2019.

LUKASKI, H. C. Evolution of bioimpedance: A circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. S1, p. S2–S9, 2013.

LUKASKI, H. C. et al. Classification of Hydration in Clinical Conditions: Indirect and Direct Approaches Using Bioimpedance. **Nutrients**, v. 11, p. 1–22, 2019.

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.; MORGAN, M. Y. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. **Hepatology**, v. 30, n. 3, p. 655–664, 1999.

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.

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, p. 67–73, 2020.

MATHUR, S. et al. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. **Nutrition**, v. 23, n. 5, p. 398–403, 2007.

MAZURAK, V. C.; TANDON, P.; MONTANO-LOZA, A. J. Nutrition and the transplant candidate. **Liver Transplantation**, v. 23, n. 11, p. 1451–1464, 2017.

MCCULLOUGH, A. J. Malnutrition in liver disease. **Liver Transplantation**, v. 6, n. 4, p. 85–96, 2000.

MCLAUGHLIN, J. E. et al. Validation of the COSMED K4b2 portable metabolic system. **Int J Sports Med**, v. 22, p. 280–284, 2001.

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.

MOCTEZUMA-VELAZQUEZ, C. et al. Limited performance of subjective global assessment compared to computed tomography-determined sarcopenia in predicting adverse clinical outcomes in patients with cirrhosis. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 2696–2703, 2018.

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. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 5, p. 1151–1162, 2006.

MÜLLER, M. J. et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 6, p. 1194–1201, 1999.

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. Systematic review with meta-analysis: Nutritional screening and assessment tools in cirrhosis. **Liver International**, v. 40, n. 3, p. 664–673, 2020.

NISHIKAWA, H. et al. Calf circumference as a useful predictor of sarcopenia in patients with liver diseases. **In Vivo**, v. 34, n. 5, p. 2561–2569, 2020.

NORMAN, K. et al. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. **British Journal of Nutrition**, v. 100, n. 3, p. 590–595, 2008.

NORMAN, K. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 854–861, 2012.

OOI, P. H. et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 9, p. 1422–1438, 2019.

PALMER, L. B. et al. Nutrition in Cirrhosis. **Current Gastroenterology Reports**, v. 21, n. 8, 2019.

PALMESE, F. et al. Low Adherence To Nutritional Recommendations In Patients With Cirrhosis: A Prospective Observational Study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology Research**, v. 8, n. 3, p. 2896–2902, 2019.

PICCOLI, A. et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. **Kidney international**, v. 46, p. 534–539, 1994.

PICCOLI, A. et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, n. 2, p. 269–270, 1995.

PICCOLI, A. et al. Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 4, p.

673–677, 2014.

PICCOLI, A.; PASTORI, G. BIVA Software. In: **Department of Medical and Surgical Sciences**. Padova, Italy: University of Padova, 2002. p. 1–17.

PINZANI, M.; ROSSELLI, M.; ZUCKERMANN, M. Liver cirrhosis. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 25, p. 281–290, 2011.

PLAETH, M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 485–521, 2019.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646–649, 1973.

REDDY, S. S.; CIVAN, J. M. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. **Medical Clinics of North America**, v. 100, n. 3, p. 449–464, 2016.

RIBEIRO, H. S. et al. Energy Balance and Nutrition Status: A Prospective Assessment of Patients Undergoing Liver Transplantation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 35, n. 1, p. 126–132, 2019.

RUIZ-MARGÁIN, A. et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. **Digestive and Liver Disease**, v. 47, n. 4, p. 309–314, 2015.

SAM, J.; NGUYEN, G. C. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. **Liver International**, v. 29, n. 9, p. 1396–1402, 2009.

SANCHEZ-RODRIGUEZ, D. et al. Mortality in malnourished older adults diagnosed by ESPEN and GLIM criteria in the SarcoPhAge study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, p. 1200–11, 2020.

SANTOS, B. C.; CORREIA, M. I. T. D.; ANASTÁCIO, L. R. Energy Expenditure and Liver Transplantation: What We Know and Where We Are. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 45, n. 3, p. 456–464, 2020.

SANTOS, L. A. A. et al. Refining dual-energy x-ray absorptiometry data to predict mortality among cirrhotic outpatients: A retrospective study. **Nutrition**, v. 85, 2021.

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. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 35, n. 6, p. 1061–1069, 2020.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **European Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 6, p. 509–516, 2002.

SEPANLOU, S. G. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 3, p. 245–266, 2020.

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.

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.

TANDON, P. et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. **Liver Transplantation**, v. 13, n. 5, p. 767–768, 2007.

TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The Liver. **Curr Biol**, v. 27, n. 21, p. 1147–1151, 2017.

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. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing

risk analysis in a national cohort. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 4, p. 707–714, 2018.

WEIR, J. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J. Physiol**, v. 109, p. 1–9, 1949.

WELCH, W. A.; STRATH, S. J.; SWARTZ, A. M. Congruent validity and reliability of two metabolic systems to measure resting metabolic rate. **International Journal of Sports Medicine**, v. 36, n. 5, p. 414–418, 2015.

WELLS, C. I.; MCCALL, J. L.; PLANK, L. D. Relationship Between Total Body Protein and Cross-Sectional Skeletal Muscle Area in Liver Cirrhosis Is Influenced by Overhydration. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 1, p. 45–55, 2019.

WU, Y. et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) Improves the Prediction of Malnutrition Risk Outcomes in Liver Cirrhosis Patients Compared with Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002). **British Journal of Nutrition**, p. 1–10, 2020.

ZHANG, X. et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. **Clinical Nutrition**, p. 1–9, 2020a.

ZHANG, Z. et al. Evaluation of anemia, malnutrition, mineral, and bone disorder for maintenance hemodialysis patients based on bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 24, n. 12, p. 1162–1176, 2020b.

ZHANG, Z. et al. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. **Nutrition**, 2021.

## ANEXOS

## Anexo I – Aprovação do comitê de ética em pesquisa

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>								
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>								
<b>DADOS DA EMENDA</b>								
<b>Título da Pesquisa:</b> Avaliação prospectiva de pacientes submetidos ao transplante hepático: composição corporal, metabolismo e comportamento alimentar								
<b>Pesquisador:</b> Lucilene Rezende Anastácio								
<b>Área Temática:</b>								
<b>Versão:</b> 5								
<b>CAAE:</b> 20234119.0.0000.5149								
<b>Instituição Proponente:</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS								
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio								
<b>DADOS DO PARECER</b>								
<b>Número do Parecer:</b> 4.364.679								
<b>Apresentação do Projeto:</b>								
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 <a href="https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tcud/">https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tcud/</a> ) 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.								
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>								
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								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;"><b>Endereço:</b> Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005</td> <td style="border: none;"><b>CEP:</b> 31.270-901</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><b>Bairro:</b> Unidade Administrativa II</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><b>UF:</b> MG</td> <td style="border: none;"><b>Município:</b> BELO HORIZONTE</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><b>Telefone:</b> (31)3409-4592</td> <td style="border: none;"><b>E-mail:</b> coep@prpq.ufmg.br</td> </tr> </table>	<b>Endereço:</b> Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005	<b>CEP:</b> 31.270-901	<b>Bairro:</b> Unidade Administrativa II		<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> BELO HORIZONTE	<b>Telefone:</b> (31)3409-4592	<b>E-mail:</b> coep@prpq.ufmg.br
<b>Endereço:</b> Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005	<b>CEP:</b> 31.270-901							
<b>Bairro:</b> Unidade Administrativa II								
<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> BELO HORIZONTE							
<b>Telefone:</b> (31)3409-4592	<b>E-mail:</b> coep@prpq.ufmg.br							
Página 01 de 04								

Continuação do Parecer: 4.364.679

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;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.364.679

- 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_1596696_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

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

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:**  
**Críssia Carem Paiva Fontainha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br