

BRUNO BARBOSA BANDEIRA

**SARCOPENIA E MIOESTEATOSE EM CIRRÓTICOS COM E SEM
SÍNDROME HEPATO-PULMONAR**

Brasília, 2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BRUNO BARBOSA BANDEIRA

**SARCOPENIA E MIOESTEATOSE EM CIRRÓTICOS COM E SEM
SÍNDROME HEPATO-PULMONAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Co-orientadora: Dra Liliana Sampaio Costa Mendes

BRASÍLIA

2021

BRUNO BARBOSA BANDEIRA

**SARCOPENIA E MIOESTEATOSE EM CIRRÓTICOS COM E SEM
SÍNDROME HEPATO-PULMONAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta (orientador)

Universidade de Brasília

Dra Rosamar Eurila Fontes Rezende

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Dra Luciana Anselmi Neves

Universidade de Brasília

Dra Adriana Lofrano Alves Porto (suplente)

Universidade de Brasília

Dedico este trabalho aos meus pais, a meus avós e tios (in memoriam), que sempre me apoiaram e acreditaram na realização dos meus sonhos pessoais e profissionais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr Luiz Augusto Casulari, pela oportunidade que me deu de aprimorar meus conhecimentos, pela disposição e compreensão durante todo este processo.

À minha co-orientadora Dra. Liliana Sampaio Costa Mendes, minha inspiração profissional e pessoa que terei admiração e gratidão eternas. Exemplo de humildade, simplicidade e de competência. De preceptora da residência médica à uma grande e importante amiga.

Ao Dr. Wladimir Magalhães, pela paciência, dedicação e auxílio durante o processo.

À minha ex-preceptora Dra. Rosamar Eulira Fontes Rezende por ter me acolhido tão bem na residência de gastroenterologia do hospital das clínicas de Ribeirão Preto, pessoa com excelente competência e que tenho enorme gratidão, simpatia e consideração.

À Dra Mayra Veloso Ayrimoraes Soares pelo apoio ao projeto de pesquisa desde os primeiros instantes, pela sua disponibilidade, dedicação e atenção.

Agradeço aos pacientes que foram tão importantes nesta etapa, que se disponibilizaram a participar da pesquisa e se doaram com o intuito de ajudar aos que padecem das mesmas enfermidades. Aos professores da pós-graduação da Universidade de Brasília (UNB), do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e do Hospital da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (HCRP) que muito me ensinaram e contribuíram para a minha formação.

RECONHECIMENTOS

Reconheço a oportunidade de estar vivo e com saúde para levar adiante todos meus projetos pessoais e profissionais em um dos anos mais difícil da minha vida. Reconheço a força divina que não me deixou desistir dos meus objetivos mesmo em momentos tão árduos e desafiantes.

Reconheço meus pais Raimundo Messias Bandeira e Magda Lucia Barbosa por terem me propiciados todas as condições que me permitiram galgar conquistas cada vez maiores. Com eles aprendi que precisava lutar e acreditar em dias melhores e que a vida nos exige paciência e muitas vezes renúncia. Com eles aprendi, também, que independentemente da nossa origem socioeconômica jamais devemos desistir dos nossos ideais e que o caminho correto da vida é sempre o da honestidade e do esforço.

Reconheço minha amada avó Erci Lima Bandeira (*in memoriam*) que sempre acreditou na minha vontade em ser médico e sempre me apoiou desde criança, meus tios Maria Noêmia Bandeira e Júlio César Bandeira (*in memoriam*) que sempre me admiraram e acreditaram no meu potencial.

*“Enquanto você sonha, você está fazendo o rascunho do
seu futuro”.*

(Charles Chaplin)

RESUMO NA LÍNGUA PORTUGUESA

Introdução: a sarcopenia implica em maior mortalidade em cirróticos e piores desfechos pós-transplante hepático. A síndrome hepato-pulmonar pode impactar desfavoravelmente o curso da cirrose hepática e, a depender do grau, pode ser priorizar o paciente na fila de transplante hepático. Mioesteatose é o acúmulo de gordura intramuscular implicado na perda da qualidade muscular, no aumento da morbimortalidade de cirróticos e é reconhecida como um dos critérios diagnósticos de sarcopenia. É importante conhecer a prevalência de sarcopenia e mioesteatose em portadores de cirrose e se saber se há correlação aumentada com a presença de síndrome hepatopulmonar (SHP). **Métodos:** estudo observacional, descritivo e transversal com 62 portadores de cirrose hepática no período de outubro de 2018 à outubro de 2020. Cirróticos com shunt pulmonar foram investigados para a SHP com gasometria arterial. A sarcopenia foi pesquisada pelos critérios de índice de musculatura esquelética e/ou por mioesteatose ao nível da terceira vértebra lombar utilizando tomografia computadorizada. Foram realizadas análises bivariadas e multivariadas por regressão logística com a variável dependente presença e ausência de mioesteatose e variáveis independentes clinicamente significantes. **Resultados:** dezenove pacientes tiveram mioesteatose (30,6%). Em relação àqueles que tiveram mioesteatose, as características significativamente diferentes foram: menor desempenho na caminhada de seis minutos ($p = 0,01$); maior IMC ($p = 0,024$) e menor atenuação muscular em L3 ($p < 0,001$). **Conclusão:** o adequado diagnóstico de sarcopenia talvez possa ocorrer de forma mais precoce quando se analisa a presença de sarcopenia pelo critério de mioesteatose ao invés de avaliar isoladamente o índice de musculatura esquelética ao nível de L3.

Palavras-chave: cirrose hepática; sarcopenia; mioesteatose; força muscular; síndrome hepato-pulmonar.

RESUMO NA LÍNGUA INGLESA

Introduction: sarcopenia implies higher mortality in cirrhotic patients and worse outcomes after liver transplantation. Hepatopulmonary syndrome can adversely impact the course of liver cirrhosis and, depending on the degree, the patient may be prioritized in the liver transplant waiting list. Myosteatorosis is the accumulation of intramuscular fat involved in the loss of muscle quality, increased morbidity and mortality in cirrhotic patients and is recognized as one of the diagnostic criteria for sarcopenia. It is important to know the prevalence of sarcopenia and myosteatorosis in patients with cirrhosis and to know if there is an increased correlation with the presence of hepatopulmonary syndrome (HPS). **Methods:** observational, descriptive and cross-sectional study with 62 patients with liver cirrhosis from October 2018 to October 2020. Cirrhotic patients with pulmonary shunt were investigated for HPS with arterial blood gases. Sarcopenia was investigated by the criteria of skeletal muscle index and /or by myosteatorosis at the level of the third lumbar vertebra using computed tomography. Bivariate and multivariate analyzes were performed using logistic regression with the dependent variable presence and absence of myosteatorosis and clinically significant independent variables. **Results:** nineteen patients had myosteatorosis (30.6%). In relation to those who had myosteatorosis, the significantly different characteristics were: lower performance in the six-minutes walk ($p = 0.01$); higher BMI ($p = 0.024$) and lower muscle attenuation in L3 ($p < 0.001$). skeletal muscle index at the L3 level. **Conclusion:** the proper diagnosis of sarcopenia may occur earlier when analyzing the presence of sarcopenia by the myosteatorosis criterion instead of evaluating the skeletal muscle index at the L3 level in isolation.

Keywords: liver cirrhosis; sarcopenia; myosteatorosis; muscle strength; hepatopulmonary syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

Tabela 02. Características clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes com ou sem mioesteatose

Tabela 03. Análise univariada da caminhada em pacientes sem mioesteatose

Tabela 04. Análise multivariada da caminhada em pacientes sem mioesteatose

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AaO₂ -Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio

AWGS- Asian Working Group for Sarcopenia

ASG - Avaliação subjetiva global

ATP- trifosfato de adenosina

BCAA - Aminoácidos de cadeia ramificada

BIA - Análise de impedância bioelétrica

CHC- carcinoma hepato-celular

CST - "*chair stand test*" - Teste do suporte da cadeira

DEXA - Absorptiometria de raios-X de dupla energia do corpo inteiro

DHGNA- Doença hepática gordurosa não-alcoólica

DM-2- Diabets melito tipo 2

DMO - Densidade mineral óssea

DVIP - Dilatações vasculares intrapulmonares

EASL - European Association for the Study of the Liver

ECTM- Ecocardiograma transtorácico com microbolhas

EH- Encefalopatia hepática

ESPEN - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EHNA- Esteato-hepatite não-alccólica

FEPECS - Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

HGS- "*Hand Grip Strength*" -força de preensão palmar

HP- Hipertensão portal

HU- Unidades de Hounsfield

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina 1

IHBDF - Instituto Hospital de Base do Distrito Federal

IMC - Índice de massa corporal

IME -L3 - Índice de musculatura esquelética ao nível de L3

IL-2 - Interleucina 2

Kgf - Kilograma de força

L3 - Terceira vértebra lombar

MCC - massa celular corporal

MELD - Modelo para doença hepática terminal (Model for end-stage liver disease)

MELD-Na - Modelo para doença hepática terminal (Model for end-stage liver disease) associado ao sódio

mTOR- "mammalian target of rapamycin"- alvo da rapamicina em mamíferos

NASH - Esteatohepatite não alcoólica

PaO₂ - Pressão parcial de O₂ dissolvida no sangue arterial

RI-Resistência insulínica

RM- Ressonância magnética

SHP- Síndrome hepato-pulmonar

TC- Tomografia computadorizada

TCA- Ácido tricarboxílico

TNF-a - Fator de necrose tumoral alfa

TIPS- Shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular

TH- Transplante hepático

USG - Ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. CIRROSE HEPÁTICA.....	16
1.2. ANORMALIDADES NUTRICIONAIS.....	17
1.3. SARCOPENIA.....	19
1.4. FORÇA MUSCULAR.....	22
1.5. MIOESTEATOSE.....	24
1.6. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA E SARCOPENIA.....	27
1.7. SÍNDROME HEPATO-PULMONAR.....	28
1.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	31
2. OBJETIVOS	34
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	37
3.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
4. RESULTADOS.....	39
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS.....	64

ANEXO A. Parecer de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS.....	64
ANEXO B. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS.....	65
ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66
ANEXO D. Folha de Rosto para Pesquisa CONEP.....	67
ANEXO E. Ficha de Atendimento.....	68

1. INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é um importante problema de saúde pública e importante causa de morbidade e mortalidade(1).É a 13ª causa de mortalidade em todo o mundo(2), sendo que seu índice aumentou de 1,54% em 1980 para 1,95% em 2010, causando mais de um milhão de mortes a cada ano (3,4). As etiologias mais comuns para a cirrose hepática são doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hepatite B crônica, doença hepática alcoólica e hepatite C crônica(1). A hepatite B crônica é a causa mais comum de cirrose na maior parte da Ásia e na África Subsaariana(3), enquanto que a doença hepática alcoólica e a hepatite C crônica são as principais causas na maioria dos países desenvolvidos.

A cirrose é frequentemente acompanhada por desnutrição e por sarcopenia. A desnutrição e a sarcopenia costumam coexistir em pacientes cirróticos e estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade(5). A manifestação clínica é desencadeada por mecanismos multifatoriais, incluindo a redução da ingestão de nutrientes causada por restrições alimentares, anorexia, desregulação neuroendócrina, déficits olfatórios e gustativos(5). A inadequada digestão e absorção dos alimentos por doenças relacionadas à cirrose, como insuficiência pancreática alcoólica e colestase, também podem contribuir tanto para a desnutrição quanto para a sarcopenia(5).

A sarcopenia caracteriza-se por perda da massa e/ou da força muscular(6) e é uma das complicações mais comuns na cirrose hepática avançada com prevalência estimada de 30% a 70% nos cirróticos(7). Esta complicação, considerada atualmente como uma comorbidade, implica em maior mortalidade, aumento de internações hospitalares, piores desfechos pós-transplante hepático, diminuição qualidade de vida e risco aumentado para outras complicações da cirrose(8).

Outra doença que apresenta impacto na sobrevida e na mortalidade de pacientes cirróticos, inclusive daqueles candidatos ao transplante hepático, é a síndrome hepato-pulmonar (SHP). Essa síndrome é caracterizada por anormalidades na oxigenação sanguínea causada pela presença de dilatações vasculares

intrapulmonares (DVIP) em hepatopatas crônicos geralmente em um estágio cirrótico(9) associadas à hipoxemia na gasometria arterial.

O único tratamento eficaz para a SHP é o transplante hepático (TH) que apresenta evidências de aumentar as taxas de sobrevida da SHP(10).

1.1. CIRROSE HEPÁTICA

A fibrose hepática é uma consequência de doenças hepáticas crônicas(11) e resulta no acúmulo de proteínas da matriz extracelular, principalmente de colágenos tipo I e tipo III no fígado. Após a inflamação crônica do fígado, com liberação de citocinas, ativação de células hepáticas estreladas, ruptura da barreira epitelial ou endotelial pode ser gerada a formação de cicatriz fibrosa capaz de comprometer a função hepática(12).

A cirrose hepática é o estágio avançado da fibrose hepática e representa histopatologicamente a remodelação do tecido hepático com a formação de septos fibróticos interconectados que distorcem o tecido hepático, dividem o parênquima em nódulos e alteram a arquitetura e resistência vascular, resultando em fluxo sanguíneo alterado e hipertensão portal com ou sem acometimento da função de hepatócitos(13).

A gravidade clínica da cirrose hepática reflete a capacidade funcional do ácino hepático e é atualmente classificada por dois principais scores: escore Child Pugh e modelo para a pontuação da doença hepática em estágio terminal (MELD). O escore Child Pugh é calculado pela combinação de fatores laboratoriais (concentrações séricas de albumina, bilirrubinas, tempo de atividade de protrombina) e clínicos (ascite e encefalopatia hepática). Os pacientes têm pontuações de 5 a 15 e são classificados em categorias A, B ou C. A categoria A compreende as pontuações 5 e 6 representando cirrótico mais compensado. A categoria B, as pontuações de 7 a 9 e, finalmente a categoria C de 10 a 15 representando, respectivamente, cirróticos descompensados. O escore MELD-Na é calculado com valores laboratoriais (creatinina sérica, bilirrubinas, tempo de atividade de protrombina e sódio) e se correlaciona fortemente com a mortalidade em três meses(14). Por isso, o escore

MELD-Na é usado para priorizar os pacientes mais graves na lista de espera de transplante hepático.

1.2. ANORMALIDADES NUTRICIONAIS

A desnutrição em pacientes com cirrose está associada ao aumento das complicações aumentando a taxa de internação e óbito(15,16). A insuficiência hepática dos pacientes provoca diminuição das taxas de albumina, pré-albumina, proteína de ligação retinol e transferrina além de causar edema, ascite e ou anasarca. Por isso, marcadores laboratoriais, índice de massa corporal (IMC) e o peso não são medidas fidedignas para avaliação do estado nutricional na cirrose(17,18). Essa observação é importante considerando que vários pacientes na lista de espera de TH apresentam doença descompensada.

Na cirrose hepática há o estado hipermetabólico e o hipercatabólico com aumento da demanda por calorias e proteínas(19). À medida que a função hepática piora, a desintoxicação de substâncias nocivas como a amônia é reduzida comprometendo a quantidade de massa muscular e, conseqüentemente, a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes(20). Uma dieta inadequada é a principal causa de desnutrição e sarcopenia(21). Na cirrose hepática, vários fatores contribuem para esta dieta inadequada, sendo os principais: anorexia, diminuição do olfato, disgeusia, náuseas, dor abdominal e distensão abdominal. Esses fatores podem ser agravados ou mesmo causados por deficiências de micronutrientes como zinco e magnésio(22,23). A maioria dos pacientes cirróticos realiza uma dieta hipocalórica que está relacionada a maior prevalência de sarcopenia, a uma limitação da capacidade de regeneração muscular e a um maior tempo de recuperação das doenças hepáticas(24,25). Esses pacientes apresentam anorexia, perdem o desejo de comer e dessa forma reduzem a ingestão de nutrientes o que provoca grave deterioração do seu estado nutricional potencializando falência de órgãos(26).

Em pacientes com cirrose hepática descompensada, a anorexia contribui com até 80% para a prevalência de desnutrição(27). Cerca de 90% dos pacientes com doença hepática alcoólica avançada apresentam anorexia(28). Esta é desencadeada

por um desequilíbrio entre hormônios orexigênicos e anorexigênicos, pelo aumento crônico das citocinas pro-inflamatórias circulantes, deficiência de zinco e vitamina A, esvaziamento gástrico retardado e hipertensão portal (HP)(21). A HP provoca edema e congestão no tecido gástrico e intestinal e a ascite exerce uma compressão extrínseca sobre o sistema digestivo aumentando a saciedade precoce(29).

Condições catabólicas crônicas, como caquexia de doenças neoplásicas, aumento do gasto calórico, dieta hipocalórica (< 30 kcal /kg de peso), alteração da motilidade gastrointestinal, das concentrações circulantes de insulina e catecolaminas, sedentarismo são fatores que contribuem para atrofia do músculo(30,31). O mecanismo exato que contribui para a atrofia muscular na cirrose ainda não foi claramente identificado, porém a compreensão dessas anormalidades se faz necessária para o desenvolvimento de intervenções na melhoria(8).

Hiperamonemia, aumento da autofagia, concentrações mais baixas de testosterona, de hormônio de crescimento e de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), disfunção mitocondrial, síntese protéica baixa são fatores importantes envolvidos na etiologia da depleção muscular em pacientes cirróticos. Outros fatores também envolvidos são: alterações endócrinas (resistência insulínica, concentrações de insulina, de fator de crescimento semelhante a insulina-1 (IGF-1), de corticosteroides, citocinas; baixos níveis de testosterona, altas concentrações de miostatina, além de poucos exercícios físicos(32).

A hiperamonemia ocorre frequentemente na cirrose e desempenha um papel importante na patogênese da encefalopatia hepática (EH). A sarcopenia foi identificada como o principal fator de risco para o desenvolvimento de EH (33). Disfunção hepática e shunts limitam a capacidade do fígado de desintoxicação da amônia. É importante destacar que a musculatura esquelética possui papel importante no metabolismo da amônia e sua desintoxicação ocorre a nível das mitocôndrias musculares (34) utilizando como substrato aminoácidos essenciais e não essenciais (glutamina e glutamato). Dessa forma, em pacientes sarcopênicos há tendência à hiperamonemia pelo desequilíbrio entre absorção e consumo de BCAA (aminoácidos de cadeia ramificada).Os BCAA são constituídos por três aminácidos essenciais (

leucina, isoleucina e valina) e são considerados substratos muito importantes para a síntese proteica(35).

Assim sendo, percebe-se que a avaliação do estado nutricional no paciente com cirrose torna-se algo mais complexo visto suas causas multifatoriais havendo necessidade de elaboração de critérios bem definidos. A avaliação nutricional adequada ainda não é realidade em muitos centros especializados em hepatologia e a perpetuação da desnutrição nos pacientes é responsável pelo agravamento de complicações como sarcopenia, mioesteatose e encefalopatia hepática. Há, então, uma alta necessidade de ferramentas bem definidas para o estudo nutricional com critérios e pontos de corte específicos.

1.3. SARCOPENIA

A sarcopenia caracteriza-se por redução da massa e/ou da força muscular ou redução da qualidade muscular por infiltração gordurosa (mioesteatose) (6,36). Resulta do desequilíbrio entre a formação e degradação muscular (20) e sua etiopatogenia é multifatorial pois envolve a alteração do metabolismo de lipídios e de aminoácidos, redução da depuração hepática de amônia, aumento de marcadores inflamatórios (TNF-alfa, interleucina-6), aumento da miostatina, redução de hormônios anabólicos (IGF-1 e testosterona) além de sedentarismo e da própria senilidade(20). A miostatina é uma proteína que limita o crescimento do tecido muscular e é altamente expressa em músculos esqueléticos atroficos(37). A miostatina estimula processos catabólicos proteicos, impede a síntese de proteínas e inibe o crescimento muscular(38). Também impede a miogênese inibindo a ativação de células satélites que são as células-tronco musculares(39). Essa proteína é normalmente suprimida pela testosterona e pelo fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). A diminuição desses hormônios contribui para a elevada expressão de miostatina nos cirróticos(20).

A hiperamonemia aumenta a produção de miostatina contribuindo para a sarcopenia. Outro mecanismo pelo qual a hiperamonemia contribuiria para a sarcopenia seria no eixo fígado-músculo. A amônia que se acumula no músculo

esquelético impediria a produção de α -cetoglutarato, um substrato importante para o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA). Com a redução do TCA, a função mitocondrial seria prejudicada provocando concentrações baixas de trifosfato de adenosina (ATP) e assim reduzindo a síntese proteica(7,40).

As baixas concentrações de IGF-1 também podem reduzir a ativação do alvo da rapamicina em mamíferos(mTOR) contribuindo ainda mais para a sarcopenia(7,41). A mTOR é uma proteína com papel central no crescimento, na proliferação e na manutenção das células e, portanto, na síntese de proteica. A atividade física e especialmente os treinos de resistência são propostos como medida de intervenção em cirróticos com sarcopenia ou para prevenir a perda de massa e força muscular com o aumento da produção de IGF- 1. Esse aumento do IGF-1 poderia reduzir a produção da miostatina e, conseqüentemente, aumentar as concentrações de hormônios de crescimento(25,41).

Condições clínicas como anorexia, náusea, disgeusia (diminuição ou distorção do paladar), redução de ingestão alimentar, redução da produção de bile e insuficiência pancreática são claramente potencializadores da sarcopenia. Atualmente, deve-se compreender a perda da função muscular como doença multifatorial que requer análise abrangente e complexa de todos seus fatores.

Apesar da patogênese da sarcopenia na cirrose ainda ser mal compreendida, uma série de mecanismos que já foram descritos e propostos apontam para um desequilíbrio entre destruição e formação muscular(6). Em pacientes cirróticos, a disfunção muscular pode ser inicialmente avaliada de forma mais simplificada por técnicas antropométricas (dobra cutânea do tríceps ou circunferência do braço), análise de bioimpedância elétrica e absorptiometria de raios-X de dupla energia do corpo inteiro (DEXA), teste de força preensão palmar (“Hand Grip”) e teste da caminhada de seis minutos(42). Carey et al demonstraram que menores distâncias percorridas no teste da caminhada de seis minutos estão associadas a maior mortalidade e a maior escore MELD em candidatos a TH(43).

Medidas antropométricas, como a circunferência muscular do braço e a espessura da dobra cutânea do tríceps são utilizadas na prática clínica na avaliação de cirróticos e correlacionadas com a massa muscular magra e a gordura corporal, porém são pouco precisas visto a variação de medida entre os profissionais examinadores(44). Com o uso delas, é possível constatar que pacientes desnutridos com cirrose apresentam menores taxas de sobrevivência(45).

A análise de impedância bioelétrica (BIA) baseia-se na condutividade dos tecidos hidratados, na medida do volume de água total do corpo e na avaliação da massa magra corporal com uso de uma equação. Seu uso em cirróticos descompensados é controverso e Pirlich et al. encontraram baixa concordância entre a massa celular corporal (MCC) estimada pela BIA e MCC derivada da contagem total de potássio corporal(46). Ângulo de fase da BIA mede diretamente a integridade das membranas celulares e a distribuição celular de água sem o uso de uma equação. Apesar do valor do prognóstico, o ângulo de fase BIA ainda precisa ser validado em comparação com um método padrão-ouro, como a TC ou RM para a avaliação da composição corporal.

A DEXA é estudada em doença hepática crônica e permite a medida da densidade mineral óssea, da massa gorda e massa magra. Porém ainda é um exame falho e Sinclair et al. encontraram uma grande diferença de prevalência de sarcopenia entre a tomografia computadorizada (70,3%) e a DEXA (38,7%)(47). A DEXA subestima a prevalência de sarcopenia em pacientes com sobrecarga de fluidos como ascite, edema periférico e anasarca e, portanto, não pode ser usado em pacientes com cirrose(47).

Dessa forma, a TC e a RM são exames considerados padrão-ouro na mensuração tanto da sarcopenia, quanto da mioesteatose(48). Porém, deve-se avaliar a limitação desses exames devido aos seus custos, acessibilidade em centros médicos e exposição dos pacientes a radiação.

A área transversal muscular ajustada para a estatura (cm^2/m^2), permite obter o índice muscular esquelético (IME) ao nível da terceira vértebra lombar (L3). Esse

índice pode ser correlacionado com o escore de Child-Pugh(48) e o MELD e se mostra útil na previsão de sobrevida destes pacientes(49).

O MELD é um índice de gravidade originalmente utilizado para prever a mortalidade em três meses de cirróticos, após a implantação de shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)(50), porém foi validado como um valioso escore preditivo de sobrevivência a médio prazo e adotado para a priorizar os pacientes mais graves na lista de transplante hepático. Uma vez que pacientes com hipertensão portal significativa não são bem avaliados por esse escore, foram propostos novos escores como MELD-sódio, MELD-psoas e MELD-força muscular(47,51).

Esses modelos foram propostos para acelerar o acesso ao transplante hepático e os MELD-psoas e MELD-força muscular para contemplar pacientes mais sarcopênicos. Montano-Loza et al. criaram a pontuação MELD-sarcopenia com a incorporação do IME-L3 que melhor avalia e prevê a mortalidade do que a pontuação original de MELD(51). Assim, pacientes com MELD baixo e ascite refratária também podem ser melhor avaliados na lista de TH. Utilizando esses escores, os pacientes com sarcopenia passam a ganhar 10 pontos a mais sobre o valor do MELD priorizando de forma mais adequada cirrótico ao transplante(51). De acordo com Sinclair M *et al.*, o modelo MELD-força de aperto de mão (MELD-handgrip strength) foi um escore mais eficiente para prever a mortalidade na lista de espera de TH do que a pontuação muscular MELD-psoas(47). No entanto, esses tipos de escores devem ser utilizados com parcimônia. Devido à inexistência de estudos robustos, novos estudos prospectivos são necessários para se escolher o melhor escore prognóstico de cirróticos aguardando TH.

1.4. FORÇA MUSCULAR

A sarcopenia deve ser suspeitada em pacientes com perda de força muscular. Duas ferramentas principais foram propostas para a avaliação da força muscular: a força de aderência da mão, do inglês "*hand grip strength*" (HGS) e o teste de suporte de cadeira, do inglês "*chair stand test*" (CST). HGS registra o valor médio, em unidade de quilograma de força (kgf), de três medidas consecutivas do braço

dominante segurando um dinamômetro. O CST consiste em contar o número de vezes que o paciente consegue se levantar da cadeira e a seguir sentar-se, sem qualquer ajuda das mãos, em um tempo de 30 segundos. Ambos os testes avaliam a massa magra e a força muscular. Ao contrário do CST, o HGS tem apresentado valor prognóstico em muitos trabalhos de pacientes com cirrose e é considerado um fator independente de mortalidade(47,52). Porém, HGS se correlaciona fracamente com a massa muscular avaliada por imagem(53). Dessa forma, para utilizar essas ferramentas clínicas haveria necessidade de uma avaliação complementar com exame de imagem (TC ou RM) e HGS e CST para o adequado diagnóstico de sarcopenia.

Em 2001, Fried LP *et al.*, em um estudo sobre fragilidade em idosos de 65 a 101 anos, avaliaram 5.317 norte-americanos, sendo 58% do sexo feminino e 15% afro-americanos de diversas classes socioeconômicas e estabeleceram pontos de corte de força muscular na mão direita que se associavam à fragilidade física(54). A fragilidade foi definida como uma síndrome clínica em que três ou mais dos seguintes critérios estavam presentes: perda de peso não intencional (10 libras ou 4,5 kg no último ano), exaustão auto-reportada, fraqueza (redução de força de muscular), velocidade de caminhada lenta e reduzido condicionamento físico. A força muscular foi mensurada em unidade de quilograma de força e com a média de três medidas de força de preensão manual na mão dominante e utilizando um dinamômetro portátil marca Jamar.

Os pontos de cortes ajustados ao sexo e ao IMC nos homens foram: ≤ 29 kgf se $IMC \leq 24 \text{ kg/m}^2$; ≤ 30 kgf se IMC de 24,1 a 28 kg/m^2 ; ≤ 32 kgf se $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$. Nas mulheres: ≤ 17 kgf se $IMC \leq 23 \text{ kg/m}^2$; $\leq 17,3$ kgf se IMC de 23,1 a 26 kg/m^2 ; ≤ 18 kgf se IMC de 26,1 a 29 kg/m^2 e ≤ 21 kg se $IMC > 29 \text{ kg/m}^2$. Com base nesses pontos de cortes, Connie W. Wang, BA *et al.* estudaram, de 2011 a 2014, a força e massa muscular em pacientes cirróticos candidatos ao transplante hepático e que estavam na lista de espera para o transplante(53). Eles também observaram que o teste de força muscular, apesar de se correlacionar fracamente com as medidas de avaliação de sarcopenia mostrada na tomografia, pode ser útil como exame clínico de

rastreio na população de cirróticos aguardando transplante hepático. Isso ajudaria a prever com baixo custo econômico, quais pacientes, que por serem considerados sarcopênicos, poderiam ter piores desfechos clínicos após transplante, pois sabe-se que a sarcopenia está relacionada ao aumento da morbimortalidade de portadores de cirrose hepática.

A respeito dos testes de força muscular, é importante destacar que tanto a *European Association for the Study of the Liver* (EASL), quanto a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) não recomendam pontos de cortes para as ferramentas HGS E CST(18,55). Em 2016, a Sociedade Japonesa de Hepatologia publicou suas próprias diretrizes sobre sarcopenia em doença hepática, depois de estabelecer critérios de avaliação de sarcopenia(56). As diretrizes foram escolhidas baseadas na sua própria experiência e nos valores de cortes sugeridos pelo *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS). Esse grupo propôs para definição de baixa força de aderência na mão um valor abaixo de 18 kgf para as mulheres e abaixo de 26 kgf para os homens. No entanto, esses pontos de corte devem ser analisados com cautela uma vez que a principal etiologia da cirrose no Japão é a hepatite C e, portanto, outras etiologias podem determinar valores de corte diferentes. A doença cirrose hepática por álcool tem, por exemplo, maior risco de desnutrição se considerar os efeitos do álcool e de seus metabólitos sobre o músculo esquelético(57). Assim, novos estudos devem ser realizados para definição de outros pontos de cortes que avaliem as diferentes causas de cirrose hepática.

1.5. MIOESTEATOSE

O acúmulo de gordura intramuscular, conhecido como mioesteatose, gera uma mudança precoce na arquitetura, qualidade e função muscular (41,42). Em 1999, Gianluca Perseghin *et al*(58) já observavam que esse acúmulo de gordura estava associado à presença de resistência insulínica em indivíduos em alto risco de desenvolver diabetes melito. Desde então, o papel da mioesteatose no diabetes vem recebendo considerável atenção.

Dennis R. Taaffe *et al.*, em 2009, definiram que o envelhecimento do músculo esquelético era caracterizado, não somente pela redução de tamanho e força muscular, mas, também, pelo aumento de tecido adiposo intramuscular(59).

Em 2010, segundo Iva Miljkovic e Zmuda, já existiam evidências consistentes de que a mioesteatose contribui para anormalidades de glicose, da insulina e está relacionada a diabetes e até mesmo a obesidade(60). À época dados já sugeriram que a mioesteatose aumentava com o envelhecimento(61).

Desde então, vários estudos foram feitos no sentido de compreender melhor os mecanismos fisiopatogênicos da mioesteatose, bem como seu impacto na força muscular. O termo mioesteatose é usado para descrever diferentes depósitos adiposos encontrados no músculo esquelético, incluindo: tecido adiposo intermuscular, tecido adiposo extracelular encontrado sob a fáscia e entre os grupos musculares; tecido adiposo intramuscular, tecido adiposo extracelular encontrado dentro do músculo; e lipídios intra-miocelulares(62).

Com o envelhecimento, há mudança na distribuição de gordura corporal, resultando em aumento do acúmulo de gordura ectópica em órgãos como fígado, coração e músculo(61,63). As alterações relacionadas à idade na mioesteatose podem depender de vários fatores.

Alguns estudos mostraram que as mulheres têm maior mioesteatose do que os homens independentemente do IMC ou da gordura corporal total(64). Outros não encontraram interação entre idade e sexo, revelando que o envelhecimento não seria responsável pela diferença de mioesteatose entre os sexos(65). A interferência da raça e etnia na mioesteatose ainda não é bem compreendida.

A TC permite avaliar o músculo esquelético quantificando sua qualidade e quantidade usando denominações como mioesteatose, radiodensidade do músculo esquelético ou atenuação da radiação do músculo esquelético. Como esses termos se referem às mesmas alterações fisiológicas do músculo esquelético, o termo mioesteatose vem sendo o mais utilizado(65–67).

A mioesteatose é mais estudada na população de pacientes oncológicos e, a maioria dos estudos nesses pacientes, definiu mioesteatose usando valores de atenuação muscular por unidade de Hounsfield (HU) no exame de tomografia. É adotado e aceito valor médio < 41 HU para pacientes com IMC < 25 e um valor médio < 33 HU para IMC ≥ 25, usando corte transversal na altura da terceira vértebra lombar pela TC em uma população de pacientes oncológicos(42,68,69). O grau de mioesteatose, determinado como a fração de gordura muscular também pode ser medido de forma confiável por ressonância magnética (RM) mostrando excelente concordância com os achados histopatológicos(70). A RM também é amplamente usada para medir a fração de gordura hepática em pacientes com DHGNA, tornando possível medir com precisão a fração de gordura hepática e muscular com um único exame(71).

Segundo Kitajima Y(72),o grau de mioesteatose aumenta significativamente de acordo com o grau de intensidade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), ou seja pacientes com avançada doença hepática gordurosa não alcoólica teriam maior grau de mioesteatose. Observou-se, também, que a DHGNA está associada com inflamação sistêmica pela expressão de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α e este estado inflamatório poderia aumentar a mioesteatose. Na população de portadores de diabetes melito-2 (DM-2), foi observada uma associação positiva entre o grau de mioesteatose e a resistência insulínica (RI)(73–75). Acredita-se, também, que a mioesteatose seja um precursor da sarcopenia e possa ser um sinal precoce da progressão da simples esteatose hepática para esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA)(76).

Segundo Toon J.I. De Munck *et al.*, acredita-se que a mioesteatose seja um precursor de resistência insulínica (RI) e de sarcopenia, e pode ser manifestação precoce da progressão da DHGNA(77).

A associação entre mioesteatose e doença hepática crônica é objeto de vários estudos. A maioria dos estudos investiga a mioesteatose em um cenário de doença avançada, incluindo cirrose hepática, carcinoma hepato-celular (CHC) e pacientes com transplante de fígado. Observa-se que o grau de mioesteatose é fator

de mal prognóstico de mortalidade em longo prazo na cirrose hepática e no CHC(78,79).

1.6. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA E SARCOPENIA

Além do impacto no prognóstico dos pacientes, a sarcopenia está relacionada à várias complicações da cirrose, acima mencionadas, incluindo encefalopatia hepática (EH)(33,80). A amônia desempenha papel central na patogênese do comprometimento cognitivo da cirrose(49). Na presença de cirrose hepática, insuficiência hepática ou de shunts porto-sistêmicos há um prejuízo na sua metabolização e, assim, aumento de sua concentração sérica potencializa o risco de encefalopatia hepática(81). O músculo esquelético pode desempenhar papel compensatório no acúmulo de amônia através da glutamina-sintase que metaboliza a amônia em glutamina, removendo grandes quantidades de amônia da circulação(80). Dessa forma, a redução da massa muscular pode favorecer o acúmulo de amônia. Outro fator de piora das concentrações de amônia é a presença de reações catabólicas que favorecem a liberação de glutamina a partir do tecido muscular, uma vez que a glutamina é convertida em ácido glutâmico e amônia no intestino delgado e nos rins(82).

A amônia prejudica a síntese de proteína muscular pelo aumento da produção de miostatina. Assim, a hiperamonemia pode ser considerada o gatilho de um círculo vicioso à medida que pode tanto uma consequência da sarcopenia quanto causa da indução de perda muscular(83). Hanai T *et al.* e Tapper EB *et al.* em seus estudos revelaram que pacientes submetidos ao TIPS podem apresentar aumento e melhora da massa muscular além de apresentar melhora de encefalopatia hepática mínima e redução do número de crises de EH corroborando uma relação causal entre alterações musculares e comprometimento cognitivo(84,85).

Essa melhora é correlacionada a redução das concentrações de amônia após implantação de TIPS(55). Com redução das concentrações de amônia há redução de episódios de EH, inclusive na sua forma mínima. Já foi constatado que, mesmo a forma mínima apresenta maior prevalência em pacientes com sarcopenia e com

mioestátose, do que nos pacientes sem essas alterações musculares conforme o estudo(86). Por isso, deve-se atentar à importância da preservação da boa qualidade muscular também para prevenção de surgimento e recorrências de EH.

1.7. SÍNDROME HEPATO-PULMONAR

A síndrome hepato-pulmonar (SHP) é caracterizada pelo comprometimento da oxigenação arterial em portadores de doença hepática crônica, hipertensão portal (HP) e shunts porto-sistêmicos congênitos(87). Esse comprometimento é consequência de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) e de fístulas arteriovenosas pulmonares(87).

A tríade formada pela doença hepática crônica, pela anormalidade na oxigenação arterial e pela evidência de vasodilatação intrapulmonar formam os critérios diagnósticos para a SHP(88). Curiosamente, a SHP pode se desenvolver em doença hepática aguda ou crônica, HP sem doença hepática, doença de Wilson e deficiência de antitripsina α_1 (10). A prevalência de SHP é estimada em 4 a 47%, com os estudos mais recentes, usando os critérios diagnósticos propostos pela *European Respiratory Society Task Force* em 2004(89), relatando uma média de 30% em pacientes com doença hepática em estágio terminal(90).

As DVIP são identificadas com o uso do ecocardiograma transtorácico contrastado com microbolhas. Essas dilatações dos vasos pulmonares ocorrem nas regiões pré e pós-capilares. Os diâmetros desses vasos, em condições normais, variam entre 8 e 15 μm , enquanto que na SHP variam de 15 a 500 μm (87). A gasometria, em ar ambiente, destes pacientes revela gradiente de oxigênio alveolar-arterial (AaO_2) ≥ 15 mm Hg ou ≥ 20 mm Hg em pacientes maiores de 64 anos de idade(9).

O ecocardiograma transtorácico contrastado com microbolhas (ETCM) é o exame complementar considerado padrão ouro na triagem de DVIP(91). Para sua realização administra-se uma solução agitada de soro fisiológico em uma veia periférica. A solução salina agitada produz microbolhas > 10 μm de diâmetro, que são

capturadas na circulação pulmonar e absorvidas pelos alvéolos, que possuem menos de 8 μm de diâmetro. Dessa forma, em condições fisiológicas, as microbolhas produzidas não podem ultrapassar capilares pulmonares normais e, portanto, as bolhas que são visualizadas no átrio direito ficam retidas no leito vascular pulmonar e então são expelidas não sendo visualizadas nas câmaras esquerdas do coração. Entretanto, na SHP há dilatação vascular intrapulmonar permitindo a passagem dessas microbolhas para as câmaras cardíacas esquerdas através da circulação pulmonar por existência de escapes dessas bolhas que não são levadas ao pulmão para serem expelidas.

O teste é considerado positivo e indicativo de vasodilatação intrapulmonar quando se observa presença de microbolhas nas câmaras cardíacas esquerdas entre o quarto e sexto ciclo cardíaco após a passagem pelas câmaras cardíacas direitas. A presença de microbolhas nas câmaras esquerdas em menos de 3 ciclos cardíacos não é diagnóstica de SHP e pode ser indicativa de shunt intra-cardíaco(92).

O tempo de trânsito pulmonar avaliado por angiografia pulmonar pode ser usado como uma alternativa ao ecocardiograma para a detecção de DIVP(93). Um sistema de classificação de shunt intrapulmonar foi proposto com base na opacificação do contraste das câmaras esquerdas e no número de bolhas que chegam no ventrículo esquerdo(94,95). De acordo com essa classificação, a gravidade do shunt intrapulmonar pode ser classificada em estágio 1 (<30 microbolhas), estágio 2 (30-100 microbolhas) ou estágio 3 (>100 microbolhas). Outro sinal ecocardiográfico fortemente preditor de SHP é o alargamento atrial esquerdo ($\geq 50 \text{ mL}$) em pacientes com cirrose hepática (área sob a curva característica operacional do receptor: 0,903, sensibilidade 86,3%, especificidade 81,2%)(96).

A cintilografia nuclear pulmonar com inalação de soro fisiológico contendo albumina marcada por tecnécio-99m é outro método confiável para a detecção de DIVP(97). As partículas de albumina macroagregadas, de 20 a 90mm de tamanho, só conseguem ultrapassar o leito vascular pulmonar na presença de dilatações vasculares. Assim, sua detecção em órgãos extrapulmonares, como o cérebro, implica comunicações vasculares intrapulmonares(98). Esse método permite a detecção do

shunt intrapulmonar, mas é menos sensível do que o ECTM e não realiza o diagnóstico diferencial entre shunt intra-cardíaco e pulmonar(99).

A SHP é classificada em quatro estágios de acordo com PaO_2 arterial na gasometria dos pacientes em ar ambiente. O estágio leve definido por $\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (AaO_2) ≥ 15 mm Hg ou ≥ 20 mm Hg em pacientes com mais de 64 anos de idade; o estágio moderado por $\text{PaO}_2 \geq 60$ e < 80 mmHg, grave por $\text{PaO}_2 \geq 50$ a < 60 mmHg e o muito grave por $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg(100).

As diretrizes de prática clínica da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) e a Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) sugerem que pacientes com $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg devem ser avaliados para TH e recomendam análise regular da gasometria arterial a cada seis meses para priorizar esses pacientes na fila do transplante(101). Dessa forma evitaria a progressão da doença com redução de PaO_2 abaixo de 50 mmHg, o que implica em pior prognóstico pós transplante(102). Visando reduzir o tempo de espera para TH, a *United Network for Organ Sharing* (UNOS) estabeleceu uma situação especial para priorizar cirróticos com SHP que possuem PaO_2 inferior a 60 mmHg e nenhuma outra doença pulmonar significativa. Estes pacientes começam a pontuação do MELD em 22 pontos e essa pontuação é aumentada a cada três meses se o PaO_2 permanecer abaixo de 60 mmHg(103).

Apesar do avanço na compreensão da patogênese da SHP, os tratamentos farmacológicos ainda não apresentam resultados promissores(104). O shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) realizado em alguns casos com SHP grave não mostrou nenhum benefício claro(105,106). O transplante hepático (TH) constitui, no momento, o único tratamento eficaz que modifica a história natural da SHP, com resolução das anormalidades de troca gasosa após 6-12 meses(107). Os pacientes portadores de SHP possuem taxa de sobrevida em cinco anos após TH de 76%, percentual semelhante a de sobrevida de pacientes sem SHP também submetidos ao transplante(108). Porém, foram encontradas maiores taxas de

mortalidade pós-transplante em seis meses em portadores de SHP em comparação com não portadores(109).

1.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de sarcopenia é realizado a partir de vários parâmetros, variando desde uma avaliação subjetiva global (AGS) com a história clínica e o exame físico, até parâmetros laboratoriais e radiológicos(110). Estudos prévios demonstram baixa sensibilidade da AGS em cirróticos pois subestimam o estado nutricional na maioria dos paciente(111). Na avaliação laboratorial de desnutrição nos cirróticos, os parâmetros laboratoriais são limitados visto à deficiência de suas proteínas (albumina, pré-albumina e transferrina).

A bioimpedanciometria elétrica (BIA) é o exame que permite avaliar a composição da massa corporal através da capacidade do corpo em conduzir corrente elétrica e pode ser empregado na avaliação nutricional desses pacientes(112). Porém, é um exame pouco fidedigno por apresentar limitações técnicas na avaliação de pacientes com retenção de líquidos (edema ou ascite), em uso de diuréticos ou que tenham ingerido líquidos ou alimentos antes do exame(112).

A DEXA é um exame de absorção de raios X de dupla energia e se baseia na passagem de fótons através de elementos do corpo (osso, gordura, massa magra) e permite validar os resultados da composição corporal avaliados por outros exames como BIA(113). Entretanto, esse exame também apresenta falhas na comparação da perda de massa magra e gorda entre diferentes gêneros de pacientes cirróticos. Isso porque o mecanismo de início da perda de massa magra e gorda é diferente entre os sexos (114).

A força de preensão manual ou “HGS” medida com dinamômetro pode ser empregada em pacientes com baixo grau de encefalopatia hepática (EH)(112). Esse teste é considerado ferramenta simples e valiosa na avaliação da sarcopenia em cirróticos. Contudo, possui uma limitação significativa em relação ao sexo

pesquisado, pois o nível de perda muscular na cirrose hepática é diferente em cada gênero (19).

A capacidade funcional ou performance física dos pacientes pode ser simplificada avaliada com o teste da caminhada de seis minutos. Os testes de caminhada são comumente utilizados na prática clínica, desde a década de 60(115). Inicialmente, o principal teste descrito na literatura foi o teste de caminhada de 12 minutos, realizado com o objetivo de prever consumo máximo de oxigênio atingido durante a avaliação de pessoas saudáveis(116). Em 1976, McGavin *et al.* definiram o teste de caminhada de 12 minutos como ferramenta de avaliação da capacidade funcional de portadores de pneumopatias crônicas. Os estudos posteriores avaliaram a utilização do teste de caminhada de seis minutos em indivíduos com cardiopatias crônicas(117). O teste de seis minutos pode ser utilizado com diferentes objetivos, principalmente durante avaliação de pacientes cardiopatas e pneumopatas crônicos: avaliação de intervenções médicas, avaliação de capacidade funcional (118) e preditor de morbidade e mortalidade(119). Tratando-se de pacientes cirróticos, a sua performance física está associada à sua fragilidade e à provável existência da sarcopenia(120).

Atualmente, a análise da musculatura esquelética com a TC é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da sarcopenia. Através da área de secção transversal em cm² do músculo medida ao nível da terceira vertebra lombar (L3) ajustada para a altura do paciente obtêm-se o índice de músculo esquelético (IME)(121). Carey EJ *et al.*, em um estudo multicêntrico de sarcopenia em cirróticos avançados, definiram como sarcopênicos os pacientes cirróticos com índice IME-L3: < 39 cm²/m² para mulheres e < 50 cm²/m² para homens(122).

A mioesteatose também é utilizada para avaliação de sarcopenia através de valores de atenuação muscular por unidade de Hounsfield (HU) pelo exame de tomografia na altura da terceira vértebra lombar. Vários estudos definiram um ponto de corte < 41 HU para pacientes com IMC < 25 e um valor médio < 33 HU para um IMC ≥ 25, independentemente do sexo, para o diagnóstico de mioesteatose(42,68,69).

Tandon P. *et al* descobriram, em um estudo prospectivo de pacientes com cirrose, que a combinação do IMC com a espessura do músculo da coxa medida por ultrassonografia (USG) podem identificar sarcopenia quase tão bem quanto a imagem a TC ao nível de L3(123). Assim a USG do músculo da coxa pode útil na triagem e monitoramento nutricional de rotina de cirróticos visto apresentar custo mais baixo que TC e ausência de exposição de radiação.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a prevalência de sarcopenia e mioesteatose em pacientes cirróticos com e sem síndrome hepato-pulmonar.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar os possíveis preditores clínicos da sarcopenia e mioesteatose na cirrose hepática;

Avaliar o impacto da síndrome hepato-pulmonar na sarcopenia e mioesteatose em pacientes cirróticos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi observacional, descritivo e transversal, realizado na Unidade de Gastroenterologia do IHBDF, entre outubro de 2018 a outubro de 2020 em pacientes ambulatoriais portadores de cirrose hepática. Os pacientes foram recrutados para avaliação de presença de: síndrome hepatopulmonar, sarcopenia e mioesteatose após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos pacientes com cirrose hepática de qualquer estágio (CHILD-PUGH A, B ou C) e de qualquer etiologia, sem transplante hepático prévio, acima de 18 anos e de ambos sexos. Foram excluídos pacientes portadores de qualquer tipo de neoplasia maligna atual ou passada, doenças cardíacas ou pulmonares graves que impossibilitassem o teste da caminhada; pacientes que se recusaram a assinar o TCLE, que estavam internados ou que receberam alta hospitalar há menos de 30 dias e pacientes que apresentaram alterações de provas de função pulmonar (espirometria) ou de imagem pulmonar.

O diagnóstico de cirrose hepática foi realizado através da demonstração de parâmetros histopatológicos hepáticos característicos de cirrose hepática ou características morfológicas típicas de cirrose em exames de imagem, definidas por fígado de tamanho reduzido e com contorno lobular, acompanhado de heterogeneidade de parênquima, esplenomegalia, sinais de hipertensão portal com ou sem ascite através de exames de ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

Os cirróticos com hipertensão pulmonar foram submetidos à pesquisa de shunt intrapulmonar com o uso de ecocardiograma transtorácico com microbolhas (ECTM). Foi considerado presença de shunt pulmonar a presença de microbolhas em câmaras cardíacas esquerdas, após o quarto batimento cardíaco depois da visualização de microbolhas nas câmaras cardíacas direitas. Nos pacientes com shunt pulmonar pelo ECTM foi indicada a coleta de gasometria em artéria periférica para avaliação da pressão arterial de oxigênio (PaO₂).

O diagnóstico de SHP ocorreu com a presença de hipóxia com $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg e/ou gradiente artério-alveolar Aa de $\text{O}_2 > 15-20$ mmHg ou > 20 mmHg em hepatopatas acima de 64 anos, associado à presença de shunt pulmonar(87).

A investigação de sarcopenia foi realizada a partir de três exames: dois clínicos (dinamômetro e teste da caminhada) e outro radiológico utilizando TC abdominal sem contraste com avaliação do diâmetro de músculo psoas ao nível da terceira vertebra lombar. O exame clínico da força muscular foi mensurado com a força de preensão manual avaliada com dinamômetro analógico da marca Crown de capacidade 50 Kgf com divisões numéricas de 500 gf. Esse dinamômetro foi utilizado, imediatamente antes do teste da caminhada de seis minutos, na mão dominante do paciente. Foi considerada como medida válida, a média aritmética de dois a três testes de força, após uma prévia demonstração da execução correta do movimento. Sendo o resultado expresso em unidades de kilograma-força (Kgf). Foram considerados sarcopênicos pelo critério força muscular aqueles homens que tiveram força menor que ≤ 29 kgf se $\text{IMC} \leq 24 \text{ kg/m}^2$; ≤ 30 kgf se IMC de 24,1 a 28 kg/m^2 ; ≤ 32 kgf se $\text{IMC} > 28 \text{ kg/m}^2$. Já as mulheres, aquelas que apresentaram força muscular ≤ 17 kgf se $\text{IMC} \leq 23 \text{ kg/m}^2$; $\leq 17,3$ kgf se IMC de 23,1 a 26 kg/m^2 ; ≤ 18 kgf se IMC de 26,1 a 29 kg/m^2 e ≤ 21 kg se $\text{IMC} > 29 \text{ kg/m}^2$ (53).

O teste da caminhada foi realizado de acordo com a normatização brasileira publicada e proposta por Raquel Rodrigues Britto(124). No teste da caminhada foi calculado a distância percorrida em metros por cada paciente, durante seis minutos em um corredor plano, sem obstáculos ou curvas, utilizando calçados confortáveis. Cada paciente foi orientado a caminhar em seu ritmo habitual e teve a aferição de pressão arterial, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio imediatamente antes e após a realização do teste sendo esse resultado expresso em metros percorridos no período de avaliação.

A TC avaliou a quantidade radiológica da área do músculo psoas através do índice de musculatura esquelética (IME). Em equipamento multicorte (com pelo menos 16 fileiras de detectores) foram obtidas imagens para avaliação das medidas do músculo psoas no nível da terceira vértebra lombar (L3), em software específico

(OsiriX®, Pixmeo, Suíça). Foram considerados como sarcopênicos aqueles cirróticos com IME abaixo de $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens e abaixo de $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mulheres(122).

A sarcopenia definida pelo critério de mioesteatose foi avaliada com valores de atenuação muscular em unidade Hounsfield (HU) e , para isso, foi adotado ponto de corte $< 41 \text{ HU}$ para pacientes com $\text{IMC} < 25\text{kg}/\text{m}^2$ e $< 33 \text{ HU}$, para um $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, independentemente do sexo, usando corte transversal na altura da terceira vértebra lombar pela TC(42,68,69).

3.1. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde) (ANEXOS A e B). Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C), o que foi precedido de todas as explicações quanto à natureza do estudo e seus objetivos. Foram assegurados aos pacientes do estudo o anonimato e o sigilo a respeito das informações fornecidas. CAAE: 67763417.8.0000.5553.

3.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados normalmente distribuídos foram apresentados com média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil para aqueles com distribuição não paramétrica. Variáveis categóricas foram comparadas por qui ao quadrado. As análises de correlações dos dados paramétricos foram realizadas pela correlação de Pearson e a dos não paramétricos pela correlação de Spearman.

A amostra foi dividida entre aqueles com presença ou ausência de mioesteatose segundo os critérios estabelecidos. Foram realizadas análises bivariadas utilizando teste T e qui ao quadrado de acordo com a distribuição das variáveis.

Foram selecionados ao modelo multivariado logístico aquelas com diferenças estatísticas entre os grupos e as clinicamente relevantes. A análise multivariada de regressão logística foi realizada com variável dependente presença e ausência de mioesteatose e variáveis independentes clinicamente significantes como força, idade, caminhada e MELD.

Os pré-requisitos de multicolinearidade (Tolerância 0,9, VIF 1,0) e ausência de valores atípicos foram atendidos. As análises foram realizadas através do software estatístico SPSS.

4. RESULTADOS

Foram inicialmente recrutados 106 pacientes e excluídos 44 pacientes devido à: presença de carcinoma hepatocelular (CHC) em 19 pacientes, carcinoma de endométrio em um, oito falecidos por complicações da cirrose e 16 por desistência. Foram estudados 62 pacientes.

As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais desses pacientes estão mostradas na Tabela 1.

Tabela 01 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

N	62
Idade (anos)	51,11 ± 12,14
Homem % (n)	51,61% (32)
Índice de massa corporal, (kg/m ²)	25,78 ± 3,96
CHILD-PUGH	
A% (n)	70,9% (44)
B% (n)	20,9% (13)
C% (n)	8,2 % (5)
MELD score	11,5 (8 – 14,5)
Força, kgf	27,59 ± 10,81
Caminhada, metros	418,34 ± 59,21
IME L3 área, cm ² /m ²	113,25 ± 31,97
L3, HU	46,19 ± 11,73
Shunt pulmonar	61,3% (38)
SHP	35,5% (22)

*MELD score= Model For End-Stage Liver Disease score; Kgf= kilograma-força; IME L3= índice muscular esquelético ao nível da vertebra lombar L3; L3 HU= coeficiente de atenuação muscular ao nível de L3 em unidade de Hounsfield; SHP= síndrome hepato-pulmonar.

Observa-se que os pacientes eram de idade adulta e a frequência entre os sexos foi semelhante. A maioria dos participantes foi classificada como CHILD-PUGH A, não possuía ascite ou encefalopatia hepática e a média calculada do IMC foi de 25,78 kg/m². A mediana do MELD score foi 11,5 inferindo cirrose hepática compensada. A média da força medida com dinamômetro foi 27,59 kgf. Pelo critério de força muscular, avaliado pelo dinamômetro, oito pacientes se apresentaram como sarcopênicos: quatro do sexo masculino com idade de 45 a 68 anos e quatro do sexo feminino com idade de 60 a 75 anos.

A distância percorrida em seis minutos no teste da caminhada dos pacientes foi em média 418,34 ± 59,21. O índice de massa esquelética médio avaliada por TC ao nível de L3 foi de 113,25 cm²/m². Trinta e oito pacientes foram classificados como portadores de shunt pulmonar e 22 como portadores de síndrome hepato-pulmonar. Desses 22 pacientes, dois pacientes tiveram o diagnóstico de SHP através do cálculo de gradiente artério-alveolar.

Na Tabela 02 apresentamos as características dos 62 pacientes com ou sem a mioesteatose. Observa-se que 19 tiveram mioesteatose (30,6%). A atenuação média do músculo esquelético ao nível de L3, utilizada para avaliação de mioesteatose, foi de 46,19 ± 11,73 HU. Em relação àqueles que tiveram mioesteatose, as características significativamente diferentes foram: menor desempenho na caminhada de seis minutos ($p = 0,01$); maior IMC ($p = 0,024$) e menor atenuação muscular em L3 ($p < 0,001$). Os demais parâmetros examinados não se mostraram diferentes sob o ponto de vista estatístico.

Tabela 02 - Características clínicas, laboratoriais e radiológicas dos pacientes com ou sem mioesteatose

	Presente (19)	Ausente (43)	<i>p</i>
Masculino	6 (31,6%)	25 (58,1%)	0,05
Shunt Pulmonar (+)	11 (57,9%)	27(62,8%)	0,7
Idade	54,3 ± 19,97	50,1 ± 11,16	0,3
MELD	16 ± 5,3	12,8 ± 5,0	0,6
Caminhada	357,14 ± 79	432,62 ± 43,86	0,01
Força	21,43 ± 5,8	29,03 ± 11,26	0,40
IMC	27,26 ± 4,51	25,44 ± 3,82	0,024
IME L3	86,27 ± 14,56	119,52 ± 31,75	0,78
L3 HU	29,84 ± 3,60	50,01 ± 8,51	< 0,001

*MELD score= Model For End-Stage Liver Disease score; IMC= índice de massa corporal em kg/m²; IME L3= índice muscular esquelético ao nível da vertebra lombar L3 em cm²/m²; L3 HU= coeficiente de atenuação muscular ao nível de L3 em unidade de Hounsfield.

Tabela 03 - Análise univariada da caminhada em pacientes sem mioesteatose

	B	SE	WALD	Df	Sig.	Exp(B)	95% CI Inf.	Exp(B) Sup.
Caminhada	0,31	0,013	5,60	1	0,01	1,32	1,03	1,05

B: estimativas dos parâmetros das equações; SE: erro padrão; Wald: estatística de Wald; df: graus de liberdade; Sig: significância da estatística de Wald; Exp (B): OR; 95% CI: intervalo de confiança de 95% para OR.

Na Tabela 03, pelo modelo de regressão logística e análise univariada, observa-se que aumentos de uma unidade na variável independente caminhada está associada a aumentos de 32% na chance do indivíduo pertencer ao grupo sem mioesteatose.

Tabela 04 - Análise multivariada da caminhada em pacientes sem mioesteatose

	B	SE	WALD	f	Sig.	Exp(B)	95% CI	Exp(B)
							Inf.	Sup.
Caminhada	0,03	0,01	4,87	1	0,02	1,04	1,004	1,077
Força	0,07	0,06	1,56	1	0,21	1,08	0,95	1,22
MELD	-0,2	0,12	2,79	1	0,09	0,81	0,64	1,03
Constante	2,61	1,80	2,10	1	0,14	13,6		

B: estimativas dos parâmetros das equações; SE: erro padrão; Wald: estatística de Wald; df: graus de liberdade; Sig: significância da estatística de Wald; Exp (B): OR; 95% CI: intervalo de confiança de 95% para OR.

Na Tabela 04, pelo modelo de regressão logística e análise multivariada, observa-se que aumentos de uma unidade na variável independente caminhada aumenta a chance em 4% do indivíduo pertencer ao grupo com ausência de mioesteatose, mesmo após ajustado a força e ao MELD.

5. DISCUSSÃO

Nesta pesquisa observamos que, nos 62 pacientes cirróticos, 61,3% tinham shunt-pulmonar e 35,5% eram portadores de síndrome hepatopulmonar. Além disso, oito pacientes tinham sarcopenia diagnosticado pelo dinamômetro, com igual frequência entre os sexos. Na pesquisa de mioesteatose, constatamos que a menor parte dos doentes tinha essa alteração (30,6%). Nesses, em relação àqueles que não tinham a mioesteatose, observou-se menor desempenho na caminhada de seis minutos ($p = 0,01$); maior IMC ($p = 0,024$) e menor atenuação muscular em L3 ($p < 0,001$). Dos 19 portadores de mioesteatose, 11 (57,89 %) apresentaram shunt pulmonar, 5 apresentaram síndrome hepato-pulmonar (26,31%) e 8 apresentaram baixa força muscular pela avaliação com dinamômetro.

O índice de massa esquelética médio avaliada por TC ao nível de L3 foi de $113,25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e mesmo considerando o desvio padrão inferior não foi possível estabelecer diagnóstico de sarcopenia pelo critério IME-L3 em nenhum paciente. Talvez a redução da área muscular apareça mais tardiamente na sarcopenia e mesmo em pacientes com IME-L3 normal seja possível estimar a sarcopenia por outros métodos como avaliação de atenuação muscular em unidades HU. Nossa amostra de pacientes foi constituída em sua maioria por cirróticos compensados e, por isso, talvez não conseguimos encontrar diferença estatisticamente significativa da quantidade e qualidade da massa muscular nos pacientes com e sem SHP.

Nas duas últimas décadas, o estudo da sarcopenia nos pacientes cirróticos avançou bastante e hoje há evidências robustas de que a redução da massa e da força muscular piora substancialmente a qualidade de vida dos hepatopatas crônicos, além de aumentar as complicações da doença no pré e pós transplante hepático(48,49).

Faz-se necessário lançar mão de um conjunto de ferramentas mais elaboradas e que se complementem entre si. A avaliação da qualidade muscular através da mensuração da atenuação muscular em unidades de Hounsfield por TC vem sendo considerada um exame complementar de grande acurácia na investigação

da sarcopenia e por consequência na corroboração do estado nutricional do doente(42,62). No presente estudo se tivéssemos avaliado a massa muscular dos cirróticos levando em consideração apenas o IME, não teríamos como estimar a presença de mioesteatose em 19 pacientes. Entretanto, são desconhecidos aspectos prognósticos e pontos de corte capazes de prever impacto da mioesteatose na redução da área ou força muscular.

Portadores de mioesteatose se apresentaram maiores valores de IMC e menores coeficientes de atenuação muscular quando comparados ao grupo sem mioesteatose. A média da força medida com dinamômetro foi 27,59 considerada baixa para homens usando o ponto de corte estabelecidos por Connie W. Wang, BA *et al*(53).

Duas avaliações clínicas, teste da caminhada e IMC, mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de cirróticos com e sem mioesteatose. Pacientes sem mioesteatose tiveram melhor desempenho percorrendo maiores distâncias no teste da caminhada de 6 minutos do que os com mioesteatose. Talvez a mioesteatose presente no músculo psoas justifique esse menor desempenho do teste da caminhada e essa observação seja melhor delineada no futuro.

Alterações endócrinas, metabólicas e nutricionais desempenham um papel importante na gênese da sarcopenia(16,21). O estado hipermetabólico e hipercatabólico com aumento da demanda por calorias e proteínas associado a uma dieta inadequada, à anorexia e à inapetência potencializam a perda muscular (31). Condições clínicas como ascite e anasarca dificultam a absorção de nutrientes e até comprometem sua ingestão como no caso da encefalopatia hepática. A atenção sobre o estado nutricional desses pacientes nem sempre ocorre de forma adequada mesmo em unidades hospitalares.

É importante destacar que o IMC isoladamente não reflete o real estado nutricional do doente. O IMC médio de pacientes com mioesteatose foi superior ao de pacientes sem mioesteatose com significância estatística ($p < 0,024$). Os valores encontrados foram, respectivamente, de 27,26 e 25,44 kg/m² o que poderia sugerir

que pacientes com maior IMC possam apresentar mais mioesteatose. Porém deve-se ter cautela ao interpretar este dado, pois sabe-se que indivíduos com mesmo IMC podem diferentes valores de IME e indivíduos de mesmo IME podem ter diferentes IMC(69). Dessa forma, neste estudo, o fato dos portadores de mioesteatose apresentar maiores valores de IMC não significa, necessariamente, que possuem maiores valores de IME.

Porém, a TC apresenta um custo econômico relativamente elevado, restringindo o acesso universal dos pacientes ao exame e em especial os usuários do sistema público de saúde. No nosso estudo usamos a oportunidade dos cirróticos terem realizado TC para avaliação de complicações da doença e aproveitamos para estender a avaliação da sarcopenia por critérios de IME e atenuação muscular ao nível de L3.

Há que se ressaltar que avaliações mais simples e de menor custo possuem também grande importância na avaliação inicial da sarcopenia. O teste da caminhada de 6 minutos e a força de preensão manual (HGS) são opções seguras e de fácil aplicabilidade na prática clínica desde que obedecem protocolos e critérios de segurança já estabelecidos(112,115). Dos 19 pacientes portadores de mioesteatose, 8 apresentaram baixa força muscular pelo dinamômetro (42,10 %), o que corrobora a importância do teste de preensão manual como rastreamento de mioesteatose e, por consequência, de sarcopenia.

Em nosso estudo verificamos pelo modelo de regressão logística e análise multivariada que aumentos de uma unidade na variável independente caminhada aumenta a chance em 4% do indivíduo pertencer ao grupo com ausência de mioesteatose, mesmo após ajustado a força e ao MELD. Assim o teste da caminhada pode ser considerada uma ferramenta útil e de baixo custo no rastreamento inicial de sarcopenia. Dennis R. Taaffe *et al* em 2009 definiram que o envelhecimento do músculo esquelético era caracterizado não somente pela redução de tamanho e força muscular mas também pelo aumento de tecido adiposo intramuscular(59).

Em relação a força de preensão manual (HGS), foi observado uma média de 21,4 kgf nos pacientes com mioesteatose e de 29 kgf nos sem mioesteatose, o que pode representar uma redução de força muscular na população portadora de infiltração gordura no músculo esquelético. Porém são necessários mais estudos com maior amostra populacional de cirróticos com e sem mioesteatose e com estratificação da força muscular de acordo com sexo e IMC para se obter uma significância estatística.

No presente estudo não foi possível estabelecer uma correlação significativa entre escore MELD, IME-L3 e ausência/presença de mioesteatose. Entretanto, sabe-se que hepatopatas com maior escore MELD são considerados mais avançados e por isso são priorizados na fila de TH(50). Cirróticos avançados apresentam maior potencial de desnutrição por apresentar baixas concentrações de albumina sérica, maior disfunção hepática e maiores chances de ascite, encefalopatia, distúrbios eletrolíticos e edema periférico(17,18).

Conseqüentemente, cirróticos CHILD PUGH B ou C apresentam maior chance de serem sarcopênicos. Talvez seria importante realizar estudos comparativos entre escore MELD-Na e IME para buscar uma melhor correlação entre essas variáveis na tentativa de estimar de uma prevalência mais acurada de sarcopenia. É importante destacar que já foi proposto o critério MELD-psoas para tentar estabelecer uma forma mais adequada de avaliar a gravidade dos cirróticos, inclusive priorizando-os na fila de TH(51).

O diagnóstico de mioesteatose ocorreu em 19 dos 62 participantes (30,6%) através da análise do coeficiente de atenuação muscular HU por TC ao nível de L3 conforme os critérios estabelecidos no estudo e com nível de significância estatística ($p < 0,001$). A média encontrada de atenuação muscular nesses pacientes foi de 29,8 HU. Dos 19 portadores de mioesteatose, 11 apresentaram shunt pulmonar e 5 apresentaram SHP. No nosso estudo, a sarcopenia foi apenas diagnosticada através da presença de mioesteatose. Esse resultado pode sugerir que a infiltração de gordura no músculo talvez possa preceder a redução da massa esquelética e isso mudaria a abordagem na pesquisa de sarcopenia dos indivíduos.

Em relação à SHP, nosso estudo não demonstrou impacto da síndrome sobre a sarcopenia diagnosticada por IME-L3 ou por mioesteatose. Todavia, a maior parte dos participantes pertenceu ao grupo Child A (70.9%). Isso pode explicar os resultados do estudo. Cirróticos mais compensados (Child A) apresentam menos hipertensão portal, menos gravidade e menos complicações da doença comparados aos Child B ou C(14). É necessária a realização de estudos mais robustos, incluindo a participação de cirróticos mais descompensados, para se avaliar melhor o impacto da SHP sobre a sarcopenia.

6. CONCLUSÃO

O diagnóstico de sarcopenia em cirróticos e, conseqüentemente, sua prevalência pode apresentar divergências de resultados dependendo do tipo de metodologia utilizada na investigação dessa condição. O diagnóstico adequado talvez possa ocorrer de forma mais precoce quando se analisa também a presença de sarcopenia pelo critério de mioesteatose ao invés de avaliar isoladamente o índice de musculatura esquelética ao nível de L3. A presença de SHP não esteve correlacionada ao diagnóstico de sarcopenia por IME-L3 ou mioesteatose. O teste de preensão manual pode ser um exame clínico útil e de baixo custo no rastreamento de mioesteatose e, conseqüentemente, de sarcopenia.

O teste de caminhada se correlacionou com a sarcopenia definida por mioesteatose, porém mais estudos precisam ser definidos antes de fazer com que esse teste seja atribuído à predição de sarcopenia.

REFERÊNCIAS

1. Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. Epidemiology of Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2015/06/14. 2015 Sep;5(3):272. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628848>
2. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. Vol. 2018, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Hindawi Limited; 2018.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1).
4. Safaei A, Oskouie AA, Mohebbi SR, Rezaei-Tavirani M, Mahboubi M, Peyvandi M, et al. Metabolomic analysis of human cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis diseases. Vol. 9, *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016.
5. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, et al. Molecular mechanism contributing to malnutrition and sarcopenia in patients with liver cirrhosis. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–19.
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
7. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. Vol. 65, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2016. p. 1232–44.
8. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. Vol. 54, *Journal of Gastroenterology*.

Springer Tokyo; 2019. p. 845–59.

9. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 5728–41.
10. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2000 Jul;6(4 Suppl 1):S31-5.
11. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S38-53.
12. Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. Vol. 245, *Experimental Biology and Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 96–108.
13. Parkash O, Jafri W, Munir SM, Iqbal R. Assessment of malnutrition in patients with liver cirrhosis using protein calorie malnutrition (PCM) score verses bio-electrical impedance analysis (BIA). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3640-y>
14. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. Vol. 13, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. Wiley-Blackwell; 2021.
15. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996 May;23(5):1041–6.
16. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;30(10):1507–13.
17. Piquet M-A, Ollivier I, Gloro R, Castel H, Tiengou L-E, Dao T. Nutritional indices in cirrhotic patients. Vol. 22, *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. United States; 2006. p. 216–9.

18. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):485–521.
19. Egtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis*. 2013 Apr;5(2):65–75.
20. Bojko M, M.S., R.D. Causes of Sarcopenia in Liver Cirrhosis. Vol. 14, *Clinical Liver Disease*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 167–70.
21. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):1044–57.
22. Palmer LB, Kuffinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul;21(8):38.
23. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Dec;7(4):340–57.
24. Dibb M. Nutritional Management of End-Stage Liver Disease. In: *Liver Disease in Clinical Practice*. Springer, Cham; 2017. p. 71–8.
25. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Apr;43(7):765–77.
26. Wang T, Shen J. Usefulness of Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) in Appetite Assessment in Elder Patients with Liver Cirrhosis. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):911–5.
27. Valentini L, Schuetz T, Omar A, Gläser S, Kasim E, Nowotny P, et al. Abnormal plasma peptide YY(3-36) levels in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2011 Sep;27(9):880–4.
28. Rungta S, Deep, Swaroop S. Malnutrition in Liver Cirrhosis: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2019;13(5):OE01–5.

29. Calmet F, Martin P, Pearlman M. Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 May;15(5):248–54.
30. Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, de Velasco MA, et al. Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2015 Jan;356(2 Pt B):819–27.
31. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2013 Dec;43(12):1264–75.
32. Wing SS, Lecker SH, Jagoe RT. Proteolysis in illness-associated skeletal muscle atrophy: from pathways to networks. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(2):49–70.
33. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, Ebadi M, Ghosh S, Rose C, et al. Myosteatorosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int [Internet]*. 2018;12(4):377–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9875-9>
34. Davuluri G, Allawy A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A, et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J Physiol*. 2016 Dec;594(24):7341–60.
35. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis*. 2013 Jun;28(2):217–20.
36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan;48(1):16–31.
37. Garikipati DK, Gahr SA, Roalson EH, Rodgers BD. Characterization of rainbow trout myostatin-2 genes (rtMSTN-2a and -2b): Genomic organization, differential expression, and pseudogenization. *Endocrinology*. 2007;148(5):2106–15.

38. Lee JH, Jun H-S. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol* [Internet]. 2019 Jan 30;10:42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761018>
39. Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Dec;8(6):915–25.
40. Jacobsen EB, Hamberg O, Quistorff B, Ott P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis. *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):7–12.
41. Frost RA, Lang CH. Multifaceted role of insulin-like growth factors and mammalian target of rapamycin in skeletal muscle. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Jun;41(2):297–322, vi.
42. Nardelli S, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L. Sarcopenia and cognitive impairment in liver cirrhosis: A viewpoint on the clinical impact of minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(35):5257–65.
43. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 Dec;16(12):1373–8.
44. Ulijaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr*. 1999 Sep;82(3):165–77.
45. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001 Jun;17(6):445–50.
46. Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1208–

- 15.
47. Sinclair M, Chapman B, Hoermann R, Angus PW, Testro A, Scodellaro T, 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 Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2019 Oct;25(10):1480–7.
48. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186990.
49. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, Farcomeni A, Gioia S, Ridola L, et al. Muscle Alterations Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology.* 2019 Nov;70(5):1704–13.
50. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864–71.
51. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jul;6(7):e102.
52. Daphnee D., John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Eur Soc Clin Nutr Metab.* 2017;19(2):49–53.
53. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates: Results from the functional assessment in liver transplantation study. *Transplantation.* 2016;100(8):1692–8.

54. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype [Internet]. Vol. 56, *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* Copyright. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/56/3/M146/545770>
55. Liver EA for the S of the. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2018/08/27. 2019;70(1):172–93.
56. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res*. 2016 Sep;46(10):951–63.
57. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Aug;41(8):1419–31.
58. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, et al. Intramyocellular Triglyceride Content Is a Determinant of in Vivo Insulin Resistance in Humans A 1 H-1 3 C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment in Offspring of Type 2 Diabetic Parents. Vol. 48, *1600 DIABETES*. 1999.
59. Taaffe DR, Henwood TR, Nalls MA, Walker DG, Lang TF, Harris TB. Alterations in muscle attenuation following detraining and retraining in resistance-trained older adults. *Gerontology*. 2009;55(2):217–23.
60. Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of myosteatosis. Vol. 13, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2010. p. 260–4.
61. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*. 2009 Oct;8(4):339–48.

62. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark R V, et al. Myosteatorsis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
63. Cartwright MJ, Tchkonja T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol* [Internet]. 2007/03/25. 2007 Jun;42(6):463–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17507194>
64. Anderson DE, D'Agostino JM, Bruno AG, Demissie S, Kiel DP, Bouxsein ML. Variations of CT-based trunk muscle attenuation by age, sex, and specific muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Mar;68(3):317–23.
65. Xiao J, Caan BJ, Weltzien E, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA, et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Aug;9(4):654–63.
66. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynn-Jones R, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2016 Apr;103(5):572–80.
67. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA, Weltzien EK, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer*. 2018 Jul;124(14):3008–15.
68. Lee CM, Kang J. Prognostic impact of myosteatorsis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(5):1270–82.
69. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47.

70. Gaeta M, Scribano E, Mileto A, Mazziotti S, Rodolico C, Toscano A, et al. Muscle fat fraction in neuromuscular disorders: dual-echo dual-flip-angle spoiled gradient-recalled MR imaging technique for quantification--a feasibility study. *Radiology*. 2011 May;259(2):487–94.
71. De Munck TJI, Verhaegh P, Lodewick T, Bakers F, Jonkers D, Masclee AAM, et al. Myosteatorsis in nonalcoholic fatty liver disease: An exploratory study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(3).
72. Kitajima Y, Hyogo H, Sumida Y, Eguchi Y, Ono N, Kuwashiro T, et al. Severity of non-alcoholic steatohepatitis is associated with substitution of adipose tissue in skeletal muscle. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;28(9):1507–14.
73. Boettcher M, Machann J, Stefan N, Thamer C, Häring H-U, Claussen CD, et al. Intermuscular adipose tissue (IMAT): association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jun;29(6):1340–5.
74. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):372–9.
75. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, Lorbeer R, Machann J, Storz C, et al. Assessment of the degree of abdominal myosteatorsis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. *Eur J Radiol*. 2018 Aug;105:261–8.
76. Nachit M, Leclercq IA. Emerging awareness on the importance of skeletal muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms! *Clin Sci (Lond)*. 2019 Feb;133(3):465–81.
77. Bosma M, Kersten S, Hesselink MKC, Schrauwen P. Re-evaluating lipotoxic triggers in skeletal muscle: relating intramyocellular lipid metabolism to insulin

- sensitivity. *Prog Lipid Res.* 2012 Jan;51(1):36–49.
78. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):131–40.
 79. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosi s are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 May;7(2):126–35.
 80. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(1):125–30.
 81. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, et al. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2017 Jun;15(6):934–6.
 82. Olde Damink SWM, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NEP, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5):1163–71.
 83. Wright G, Noiret L, Olde Damink SWM, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2011 Feb;31(2):163–75.
 84. Tapper EB, Derstine B, Baki J, Su GL. Bedside Measures of Frailty and Cognitive Function Correlate with Sarcopenia in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2019 Dec;64(12):3652–9.
 85. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia

- predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2017 Dec;47(13):1359–67.
86. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. Vol. 8, *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2017. p. 864–9.
 87. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018 Mar;24(12):1285–98.
 88. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 2008 May;358(22):2378–87.
 89. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):861–80.
 90. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: A comprehensive review. Vol. 33, *Annals of Gastroenterology.* Hellenic Society of Gastroenterology; 2020. p. 237–49.
 91. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995 Oct;109(4):1283–8.
 92. Soliman Oll, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2007 Jun;8(3):S2-12.
 93. Zhao H, Tsauo J, Zhang X, Ma H, Weng N, Wang L, et al. Pulmonary transit time derived from pulmonary angiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018 Nov;38(11):1974–81.
 94. van Gent MWF, Post MC, Snijder RJ, Swaans MJ, Plokker HWM, Westermann CJJ, et al. Grading of pulmonary right-to-left shunt with transthoracic contrast

- echocardiography: does it predict the indication for embolotherapy? *Chest*. 2009 May;135(5):1288–92.
95. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Mar;28(3):255–63.
 96. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1392–6.
 97. Fragaki M, Sifaki-Pistolla D, Samonakis DN, Koulentaki M, Koukouraki S, Stathaki M, et al. Screening for Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhotic Patients Using Technetium 99m-macroaggregated Albumin Perfusion Lung Scan (Tc-MAA): Diagnostic Approach and Clinical Correlations. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Oct;52(9):828–34.
 98. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, Isa M, Okasha S, Mohsen NA, et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;22(8):1006–12.
 99. Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, Spiropoulos K V, Lambropoulou-Karatza CA, Thomopoulos KC, et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(24):2303–7.
 100. Fussner LA, Krowka MJ. Current Approach to the Diagnosis and Management of Portopulmonary Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jun;18(6):29.
 101. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406–60.






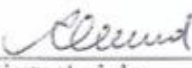
102. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown RJ, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014 Mar;59(3):1144–65.
103. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):1440–52.
104. Raevens S, Fallon MB. Potential Clinical Targets in Hepatopulmonary Syndrome: Lessons From Experimental Models. *Hepatology*. 2018 Nov;68(5):2016–28.
105. Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T, et al. Hepato-pulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). Vol. 23, *Journal of hepatology*. Netherlands; 1995. p. 102.
106. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tokat I, Gondolesi GE, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant*. 2003 Apr;7(2):157–62.
107. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. Vol. 7, *The European respiratory journal*. England; 1994. p. 839–42.
108. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1122–9.
109. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant Off J*

- Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2006 Jun;6(6):1430–7.
110. Fernandes SA, de Mattos AA, Tovo CV, Marroni CA. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol*. 2016 Oct;8(29):1205–11.
 111. Deutrich Aydos ME, Alves Fernandes S, Feijó Nunes F, Bassani L, Rigon Leonhardt L, Lazzarotto Harter D, et al. One-year follow-up of the nutritional status of patients undergoing liver transplantation . Vol. 33, *Nutrición Hospitalaria* . scieloes ; 2016. p. 8–13.
 112. Cichoż-Lach H, Michalak A. A Comprehensive Review of Bioelectrical Impedance Analysis and Other Methods in the Assessment of Nutritional Status in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:6765856.
 113. Hamada Y. Objective Data Assessment (ODA) Methods as Nutritional Assessment Tools. *J Med Invest*. 2015;62(3–4):119–22.
 114. Lindqvist C, Majeed A, Wahlin S. Body composition assessed by dual-energy X-ray absorptiometry predicts early infectious complications after liver transplantation. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2017 Jun;30(3):284–91.
 115. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003 Aug;48(8):783–5.
 116. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA*. 1968 Jan;203(3):201–4.
 117. Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J*. 2000 Apr;21(7):540–9.
 118. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 Jan;119(1):256–70.

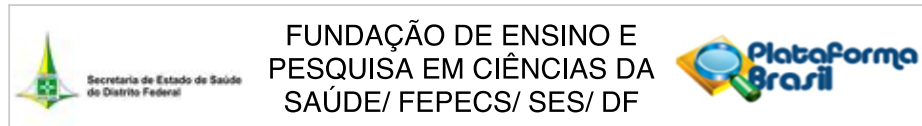
119. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of Mortality and Morbidity With a 6-Minute Walk Test in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *JAMA* [Internet]. 1993 Oct 13;270(14):1702–7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510140062030>
120. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*. 2020 Jan;12(1).
121. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2333–8.
122. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2017 May;23(5):625–33.
123. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraides JG, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016 Oct;14(10):1473-1480.e3.
124. Britto RR, Sousa LAP de. Teste de caminhada de seis minutos: uma normatização brasileira. *Rev Fisioter em Mov*. 2006;19(4):49–54.

ANEXOS

Anexo A: Parecer de aprovação do Comitê de Ética

	<p>GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</p>	
 <p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</p>		
<p>TERMO de CONCORDÂNCIA</p>		
<p>O Dr. Julio Cesar Ferreira Junior , diretor geral do Hospital do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), e o Dr. José Eduardo Trevizoli , chefe responsável pela unidade de gastroenterologia do HBDF, estão de acordo com a realização, nesta instituição, da pesquisa Estudo e tratamento da sarcopenia em pacientes cirróticos, de responsabilidade do(a) pesquisadora Dr. Liliana Sampaio Costa Mendes, para proceder pesquisa, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS-DF, em pacientes e/ou servidores da SES/DF, com previsão de início 01/05/2017</p> <p>O estudo envolve:</p> <ul style="list-style-type: none"> (x) administração de medicamentos; (x) realização de entrevistas; (x) exames clínicos; (x) exames laboratoriais/ ou imagem. (x) Outros: a reposição de testosterona em pacientes com redução desta se dará em todos os cirróticos com essa condição, independente da pesquisa e por via não hepatotóxica (em gel) <p>Brasília, <u>26 / 04 / 2017</u></p>		
<p>Diretor do Hospital ou Regional de Saúde :</p>	 Assinatura/carimbo	
<p>Chefia responsável pela Unidade:</p>	 Assinatura/carimbo	
<p>Pesquisador Responsável pelo protocolo de pesquisa:</p>	 Assinatura/carimbo <small>Dr. Liliana Sampaio Costa Mendes Hepatologia / Gastroenterologia Endoscopia CRS-DF 9067 AMS/CEP/Fepecs</small>	

Anexo B: Parecer consubstanciado



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo e tratamento da sarcopenia nos pacientes cirróticos.

Pesquisador: LILIANA SAMPAIO COSTA MENDES

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 67763417.8.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.888.803

Apresentação do Projeto:

Trata-se de apresentação de Emenda ao projeto de pesquisa aprovado em 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Solicitar a prorrogação do prazo para a coleta de dados, devido a necessidade de se obter uma amostragem adequada para conclusão da pesquisa, uma vez que houve dificuldade para se coletar os dados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

—

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerações a respeito da Emenda:

"Estamos com dificuldades de atingir uma amostra de pacientes com N estatisticamente significativa em virtude de estarmos pesquisando, também, uma complicação rara da cirrose hepática que é a síndrome hepato-pulmonar. Esta síndrome provoca mistura de sangue arterial e venoso intra pulmonar e provoca vários sintomas inclusive dispnéia e fagida. Queremos estudar o impacto desta síndrome na perda da massa magra e da força muscular nos pacientes cirróticos. Esta síndrome tem prevalência média de 3 a 30 % conforme a literatura e por este motivo estando ampliando o N de pacientes para tentar atingir um número adequado que tenha relevância estatística."

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4940 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO C: TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)
Unidade de Gastroenterologia do Hospital de Base do Distrito Federal




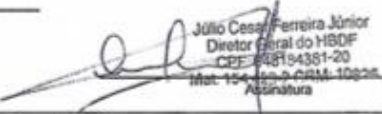
Estudo e tratamento da sarcopenia em pacientes cirróticos

Este TCLE é um modelo que contempla todos os requisitos fixados pela Resolução 466/12
CNS.

Eu,, tendo sido convidado(o,a) a participar como voluntário(o,a) do estudo de **avaliação de sarcopenia e do estado nutricional de pacientes cirróticos de um Hospital Terciário**, recebi d(o,a)Dr(a)., d(o,a) HBDF, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1.O estudo se destina a detalhar a reconhecer a prevalência de **sarcopenia (redução da força e da massa muscular esquelética) e sua correlação com o estado nutricional** em cirróticos ambulatoriais
- 2.Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: melhora do estado nutricional e da força e massa muscular após reabilitação fisioterapêutica e/ou reposição de testosterona. 3.Esse estudo começará em agosto de 2016 e terminará em janeiro de 2018 e que será feito da seguinte maneira: durante as consultas habituais serão feitos questionamentos sobre o motivo da cirrose, hábitos de vida, uso de medicamentos e a regularidade de prática de atividades físicas. Serão anotados resultados dos últimos exames que irei realizar durante o período do estudo. Serão solicitados exames laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, linfócitos totais, proteínas séricas, índice creatinina-altura, colesterol sérico, balanço nitrogenado, testosterona, sódio, potássio, cálcio, fósforo), **ergoespirometria**, medidas corporais e **tomografia computadorizada de coluna lombar**.
4. Não haverá interferências deste estudo no diagnóstico ou tratamento das causas de cirrose e nem no tratamento de outras complicações da cirrose.
5. Eu participarei das seguintes etapas: fornecer as informações do questionário, submeter-se aos exames complementares.
- 6.Poderá ocorrer dor, hematoma ou infecção no local da punção venosa, caso o procedimento se faça necessário.
- 7.Deverei contar com a seguinte assistência: serei orientado quanto ao tratamento de **reposição de testosterona e de seus efeitos adversos** e que terei acompanhamento durante a **realização de exercícios resistidos no Centro de Reabilitação do campus da Universidade de Brasília**
- 8.Os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: **poder testar medidas de melhora da sarcopenia** (do aumento da massa e da força muscular) **e do estado nutricional e avaliar dessa forma a melhora da minha sobrevida**.
- 9.Sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
10. **Estou ciente dos seguintes riscos da reposição de testosterona:** possibilidade de aumento da pressão arterial, de aparecimento de acne, crescimento do clitóris, queda de cabelo, retenção hídrica (inchaço); alterações no comportamento, como agressividade excessiva; crescimento do “pomo de adão”, conhecido como gogó aumento de pêlos; engrossamento da voz, aumento do hematócrito e um pequeno aumento na dosagem do PSA, aumento de risco de neoplasias

ANEXO D: Folha de rosto CONEP

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Estudo e tratamento da sarcopenia nos pacientes cirróticos			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 42			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: LILIANA SAMPAIO COSTA MENDES			
6. CPF: 512.957.925-91	7. Endereço (Rua, n.º): SQS 312 BLOCO F ASA SUL AP 402 BRASILIA DISTRITO FEDERAL 70365060		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (61) 3346-9866	10. Outro Telefone:	11. Email: mendesliliana@ig.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>26, 04, 14</u> <div style="text-align: right;">   Assinatura </div>			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF	13. CNPJ: 00.394.700/0005-31	14. Unidade/Orgão: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE	
15. Telefone: (61) 3315-1435	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>JULIO CESAR FERREIRA JUNIOR</u> CPF: <u>648.484.381-20</u>			
Cargo/Função: <u>DIRETOR GERAL</u>			
Data: <u>26, 04, 17</u> <div style="text-align: right;">  Assinatura </div>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			

ANEXO E: FICHA DE ATENDIMENTO MÉDICO

PROTOCOLO SARCOPENIA

GERAL:

Nome: _____ SES: _____

Data de Nascimento: _____ Telefones: _____

Sexo: M() F() Raça: _____

ETIOLOGIA DA CIRROSE:

() ÁLCOOL () VHC () VHB () HAI () CBP () NASH
() CEP () HEMOCROMATOSE () D. WILSON () CRIPTOGÊNICA

OUTRAS: _____

CHILD PUGH: _____

EXAME FÍSICO:

Peso _____ Altura _____ IMC _____

ACV: _____ AP: _____

ABD: _____ ASCITE: _____

EXT: _____

COMORBIDADES: _____

MEDICAÇÕES EM USO:

EXAMES

HB _____ HT _____ LEUCO _____ NEUTRO _____ PLAQ _____

TGO _____ TGP _____ FAL _____ GGT _____

TAP/INR _____ PT _____ ALB _____ BT/BD/BI _____

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA:

Varizes esofágicas: Tamanho _____ Forma _____ Cor _____

RS + _____

ASCITE: _____ PRESENTE _____ AUSENTE

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA : _____ PRESENTE _____ AUSENTE

SHUNT AO ECOCARDIOGRAMA COM MICROBOLHAS: _____ PRESENTE
_____ AUSENTE

SÍNDROME HEPATO-PULMONAR: _____ PRESENTE _____ AUSENTE

ÍNDICE DE MUSCULATURA ESQUELÉTICA AO NÍVEL DE L3:

VALOR DE ATENUAÇÃO MUSCULAR EM HU POR TC AO NÍVEL DE L3:

MÉDIA ARITMÉTICA DE VALOR DE FORÇA PELO DINAMÔMETRO:

DISTÂNCIA PERCORRIDA EM METROS NO TESTE DA CAMINHADA DE 6
MINUTOS: _____