

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE**

Fellipe Silva Rodrigues

**Impacto da sarcopenia na mortalidade pós transplante hepático de pacientes
com cirrose hepática: uma revisão sistemática e metanálise**

Juiz de Fora
2022

Fellipe Silva Rodrigues

Impacto da sarcopenia na mortalidade pós transplante hepático de pacientes com cirrose hepática: uma revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez

Juiz de Fora

2022

Rodrigues, Fellipe Silva.

Impacto da sarcopenia na mortalidade pós transplante hepático de pacientes com cirrose hepática: uma revisão sistemática e metanálise / Fellipe Silva Rodrigues. -- 2022.

48 f. : il.

Orientador: Mateus Camaroti Laterza

Coorientador: Daniel Godoy Martinez

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2022.

1. Cirrose hepática. 2. Pré transplante hepático. 3. Pós transplante hepático. 4. Sarcopenia. 5. Mortalidade. I. Camaroti Laterza, Mateus, orient. II. Godoy Martinez, Daniel, coorient. III. Título.

Fellipe Silva Rodrigues

Impacto da sarcopenia na mortalidade pós transplante hepático de pacientes com cirrose hepática: uma revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada ao Programa da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 16 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez - Coorientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Pedro Augusto de Carvalho Mira

Centro Universitário Estácio Juiz de Fora

Juiz de Fora, 17/11/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Camaroti Laterza, Professor(a)**, em 16/12/2022, às 11:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Heleno de Lima Pace, Professor(a)**, em 16/12/2022, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Augusto de Carvalho Mira, Usuário Externo**, em 16/12/2022, às 11:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Godoy Martinez, Professor(a)**, em 16/12/2022, às 11:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj (www2.ufff.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1043754** e o código CRC **783037D1**.

Dedico este trabalho à minha mãe e avós
(*in memoriam*), meus grandes exemplos
de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus.

Agradeço à minha mãe Martha, por sua presença e amor incondicional na minha vida sempre.

Esta dissertação é a prova de que seus esforços pela minha educação valeram a pena. Todo sucesso que obtive na vida devo a você. Te amo! Aos meus avós Osmar e Guiomar (*in memoriam*), exemplos de amor, caráter e sabedoria. Me ensinaram valores que jamais esquecerei. Vocês moldaram quem eu sou!

À minha noiva Thalita, amiga para todas as horas, companheira, parceira de vida, meu amor.... Ter você ao meu lado todos os dias tornou a trajetória mais leve. Obrigado por todo amor, carinho, compreensão e apoio em tantos momentos difíceis desta caminhada!

Ao meu orientador Professor Mateus Laterza, por depositar confiança em mim. Pelos ensinamentos compartilhados e por me guiar durante todo processo. Muito obrigado!

Ao meu coorientador Professor Daniel Martinez, por aceitar participar e construir este trabalho.

À minha parceira de pesquisa Tamiris, sem você não seria possível. Amizade que levarei para vida toda.

Ao Professor José Elias, pelas orientações e por estar sempre disposto a ajudar.

À equipe do ambulatório de gastroenterologia do HU-UFJF, em especial à Professora Kátia e ao Professor Fábio, que foi o primeiro a me incentivar e me encorajar a enfrentar essa jornada.

Obrigado pelas conversas e por sempre tirarem minhas dúvidas.

Aos membros do grupo de pesquisa InCFEx, por todo apoio, troca de conhecimento e amizades construídas.

À banca examinadora, pelas sugestões, contribuição para o enriquecimento do trabalho e disponibilidade em fazer parte deste momento.

Por fim, a todos que torceram por mim e me ajudaram de alguma forma durante a jornada.

Muito obrigado!

“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica a nossa ignorância.”
(John F. Kennedy)

RESUMO

Introdução: Pacientes com cirrose hepática em estágio avançado apresentam maior incapacidade física e risco de morte. Complicações clínicas justificadas, pelo menos em parte, pela presença da sarcopenia. O transplante hepático é uma das possibilidades de intervenção para esses pacientes. Assim, é possível pensar que a sarcopenia tenha impacto na evolução clínica desses pacientes submetidos ao transplante hepático. **Objetivo:** Avaliar o impacto da sarcopenia presente no período pré transplante hepático, na mortalidade pós transplante ao final de 3 e 12 meses. **Metodologia:** Esta revisão seguiu as recomendações do PRISMA, sendo registrada no PROSPERO (CRD42022341890). Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Bireme, Medline Ovid, Embase, Web of Science e Central Cochrane, com as palavras chaves: “*sarcopenia*”, “*muscle mass*”, “*liver cirrhosis*” e “*liver transplantation*”. Os critérios de inclusão foram estudos de Coorte prospectivos e retrospectivos, constituída por pacientes com cirrose hepática, de idade igual ou superior a 18 anos e que realizaram transplante hepático. Sendo necessária a comparação entre pacientes com cirrose hepática com e sem sarcopenia no período pré transplante e o acompanhamento desses pacientes no período pós transplante. Para o desfecho mortalidade, foram extraídas as medidas de associação relatadas por análises univariadas e multivariadas, nos seguimentos de 3 e 12 meses. Foram extraídos os respectivos hazard ratio e seus intervalos de confiança de 95%. **Resultados:** Foram encontrados 1252 artigos possivelmente elegíveis. A partir da leitura de títulos e resumos, foram selecionados 55 trabalhos para leitura na íntegra, sendo que 10 estudos preencheram os critérios de elegibilidade. A análise multivariada da mortalidade e sarcopenia em 12 meses pós transplante hepático em 4 estudos, mostrou que a sarcopenia não foi associada a risco aumentado de mortalidade (2.89 [0.86, 9.70]; $I^2 = 85.47\%$; $p=0.09$). Na análise univariada em 12 meses, 9 estudos mostraram que a sarcopenia aumenta a chance de mortalidade pós transplante (1.94 [1.15, 3.29]; $I^2 = 78.19\%$; $p=0.01$). A análise univariada avaliada 3 meses após o transplante hepático, 8 estudos incluídos mostraram que a sarcopenia aumenta a chance de mortalidade (2.38 [1.02, 5.53]; $I^2 = 88.48\%$; $p=0.04$). **Conclusão:** A sarcopenia pré transplante parece aumentar a probabilidade de morte ao final de um ano nos pacientes com cirrose hepática submetidos ao transplante

hepático. **Palavras-chave:** Cirrose hepática. Pré transplante hepático. Pós transplante hepático. Sarcopenia. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Patients with advanced-stage liver cirrhosis have greater physical disability and risk of death. Clinical complications justified, at least in part, by the presence of sarcopenia. Liver transplantation is one of the possibilities of intervention for these patients. Thus, it is possible to think that sarcopenia has an impact on the clinical evolution of these patients undergoing liver transplantation. **Objective:** To assess the impact of sarcopenia present in the pre-liver transplant period on post-transplant mortality at 3 and 12 months. **Methodology:** This review followed the PRISMA recommendations, being registered in PROSPERO (CRD42022341890). Searches were carried out in Medline/Pubmed, Bireme, Medline Ovid, Embase, Web of Science and Central Cochrane databases, with the keywords: “sarcopenia”, “muscle mass”, “liver cirrhosis” and “liver transplantation”. Inclusion criteria were prospective and retrospective cohort studies, consisting of patients with liver cirrhosis, aged 18 years or older, who underwent liver transplantation. It is necessary to compare patients with liver cirrhosis with and without sarcopenia in the pre-transplant period and the follow-up of these patients in the post-transplant period. For the mortality outcome, measures of association reported by univariate and multivariate analyses, at 3 and 12 months of follow-up, were extracted. The respective hazard ratios and their 95% confidence intervals were extracted. **Results:** 1252 possibly eligible articles were found. After reading titles and abstracts, 55 papers were selected for full reading, with 10 studies meeting the eligibility criteria. Multivariate analysis of mortality and sarcopenia at 12 months post liver transplantation in 4 studies showed that sarcopenia was not associated with an increased risk of mortality (2.89 [0.86, 9.70]; $I^2= 85.47\%$; $p=0.09$). In the 12-month univariate analysis, 9 studies showed that sarcopenia increases the chance of post-transplant mortality (1.94 [1.15, 3.29]; $I^2= 78.19\%$; $p=0.01$). Univariate analysis evaluated 3 months after liver transplantation, 8 included studies showed that sarcopenia increases the chance of mortality (2.38 [1.02, 5.53; $I^2= 88.48\%$; $p=0.04$). **Conclusion:** Pre-transplant sarcopenia appears to increase the probability of death at the end of one year in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. **Keywords:** Liver cirrhosis. Pre-liver transplantation. Post-liver transplantation. Sarcopenia. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Fluxograma com o processo de seleção dos estudos da revisão-sistemática e metanálise.	24
Figura 2	– Análise multivariada 12 meses pós transplante hepático.	30
Figura 3	– Perfil de evidência GRADE: sarcopenia para mortalidade em cirrose pós-transplante 12 meses, multivariada.	30
Figura 4	– Análise univariada 12 meses pós transplante hepático.	31
Figura 5	– Perfil de evidência GRADE: sarcopenia para mortalidade em cirrose pós-transplante 12 meses, univariada.	31
Figura 6	– Análise univariada 3 meses pós transplante hepático.	32
Figura 7	– Perfil de evidência GRADE: sarcopenia para mortalidade em cirrose pós-transplante 3 meses, univariada.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Termos de pesquisa nas bases de dados.	21
Tabela 2	– Característica dos estudos incluídos.	26
Tabela 3	– Avaliação da qualidade dos estudos incluídos pelo <i>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form</i> para estudos de coorte.	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MAFLD	Doença Hepática Associada à Disfunção Metabólica
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
GGT	Gama Glutamil Transferase
VHA	Vírus da Hepatite A
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
RNI	Razão Normalizada Internacional
TIPS	Derivações Portossistêmicas Intra-Hepáticas Transjugulares
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Review
NOS	Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale

LISTA DE SÍMBOLOS

♂ Homens

♀ Mulheres

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	20
3	HIPÓTESE	20
4	MÉTODO	20
4.1	Tipos de estudos	20
4.2	CrITÉrios de elegibilidade	20
4.3	EstratÉgia de busca	21
4.4	Seleção dos estudos	22
4.5	Análise do risco de viés	22
4.6	Análise da certeza da evidência	22
4.7	Análise estatística	23
5	RESULTADOS	23
5.1	Estudos elegíveis	23
5.2	Características dos estudos	25
5.3	Risco de viés	28
5.4	Mortalidade e sarcopenia em 12 meses pós transplante hepático	30
5.5	Mortalidade e sarcopenia em 3 meses pós transplante hepático	32
6	DISCUSSÃO	33
7	LIMITAÇÕES	35
8	PERSPECTIVAS FUTURAS	35
9	CONCLUSÃO	36

1. INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão grande, que pesa aproximadamente 1,5 kg, multilobado, localizado no quadrante superior direito do abdômen e seu funcionamento está estreitamente ligado ao funcionamento do sistema gastrointestinal. É um dos poucos órgãos que possui a capacidade de se regenerar (NEIL et al., 1996, p. 593 – 594; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013, p. 604; FRANK; NETTER, 2015, p. 148 – 149). Estrategicamente situado no sistema circulatório, o fígado recebe suprimento sanguíneo duplo, sendo 20% do fluxo rico em O₂ que provém da artéria hepática, e 80% rico em nutrientes que provém da veia porta (KOEPPEN; STANTON, 2009, p. 364). Esta particularidade permite ao fígado controlar as substâncias que são absorvidas em todo o intestino e determinar quais delas vão entrar, e como vão entrar, na circulação sistêmica. De modo geral, o fígado realiza funções de desintoxicação, síntese de proteínas, produção bioquímica e armazenamento de nutrientes (DO CARMO; DO CARMO, 2022). É composto por vários tipos de células de diferentes origens embriológicas, incluindo hepatócitos, células epiteliais biliares (colangiócitos), células estreladas, células de Kupffer e células endoteliais sinusoidais hepáticas (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2018, p.1 - 2). Cada um desses tipos de células possui funções únicas que regulam cooperativamente a função hepática em vários níveis (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2018, p.1 - 2).

O lóbulo é a unidade estrutural funcional do fígado que consiste em cordões de hepatócitos organizados em forma tipicamente hexagonal ao redor da veia central. As tríades portais que são ramos bem agrupados da artéria hepática, veia porta e ductos biliares, ficam localizados nos vértices deste hexágono. Nesses cordões de hepatócitos existem unidades circulatórias que diferem de um leito capilar típico, já que as células endoteliais do fígado não formam junções apertadas, criando uma rede sinusoidal que minimiza as barreiras entre os hepatócitos e o sangue que atravessa o sinusóide. Interessantemente, a composição do sangue que sai do lóbulo tem características diferentes do sangue que entra no lóbulo, pois o sangue rico em oxigênio da artéria hepática se junta com o sangue rico em nutrientes da circulação portal no sinusóide antes de fluir sobre as células do lóbulo e drenar para a veia central. À medida que o sangue progride pelo lóbulo, as células utilizam oxigênio e processam nutrientes, enquanto geram metabólitos e produtos residuais. Dessa forma, o sangue desoxigenado e os subprodutos metabólicos são

secretados pelas células ao longo do comprimento do sinusóide, criando gradientes de oxigênio, nutrientes e resíduos apresentados às células do fígado com base em sua localização lobular. Esses e outros gradientes formados pelos sinusóides do lóbulo, resultam em partição de funções com base na localização, como aumento do metabolismo oxidativo em áreas com maior teor de oxigênio no sangue, denominada zona metabólica, dividindo o lóbulo em zonas diferentes, sendo que, cada zona possui hepatócitos com expressão gênica metabólica diferencial e funcional. Essas zonas metabólicas são tipicamente representadas como regiões discretas, mas a zona hepática realmente existe em um espectro flexível, como por exemplo, os hepatócitos da Zona 2 podem assumir os atributos funcionais dos hepatócitos da Zona 1 em face de danos ou perda de função. Isso pode ocorrer em resposta a várias patologias que danificam o fígado, como a hepatite viral. Uma marca registrada do fígado é que suas diversas populações de células combinam com sua organização anatômica para manter a funcionalidade hepática (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2018, p.8).

Considerado um órgão que intriga muitos médicos e cientistas, uma das primeiras representações da anatomia e fisiologia do fígado foi encontrada em papiros egípcios, há cerca de 1550 a.C. Na *Ilíada* e na *Odisséia*, (no oitavo século a.C.), Homero definia o fígado como um órgão vital, pois quando ferido levava à morte (VERNON; BARANOVA; YOUNOSSI, 2011). Na fisiologia hipocrática, o fígado era considerado “o lugar onde o exterior, se tornava o interior”, e excessos poderiam adoecer o órgão. Dessa forma, ao passar dos anos, e com os avanços da medicina ocidental, alguns estudiosos da área começaram a analisar o papel central do fígado na regulação dos níveis de glicose e gordura na corrente sanguínea, além de observar que a estrutura celular hepática poderia atrofiar se fossem comprimidas por gorduras ou tecido cicatricial fibroso (MALLORY, 1911; BARNETT, 2018). As doenças do fígado podem ter sintomas pouco específicos e, na maioria das vezes, quase imperceptíveis. Identificar esses problemas precocemente pode evitar que algumas doenças se agravem, já que muitas delas podem ser silenciosas (VARELLA, 2016; COTRIN, 2022).

Existem diversas doenças que prejudicam o fígado e suas funcionalidades, dentre elas a doença hepática associada a disfunção metabólica (MAFLD), pois é uma condição altamente prevalente associada à síndrome metabólica. Os pacientes que têm MAFLD, em sua maioria são, pacientes com obesidade, com Diabetes

Mellitus, com dislipidemias e hipertensão arterial (VARELLA, 2016; COTRIN, 2022). Elevação dos níveis plasmáticos de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) 2 a 5 vezes superior ao limite da normalidade, deve-se considerar a hipótese de MAFLD (LOPES et al., 2022, p. 507). A doença hepática alcoólica é causa comum em pessoas que consomem álcool excessivamente, elevando a bioquímica hepática. A avaliação do consumo excessivo de álcool é estabelecida quando superior a 210 g de álcool por semana em homens e 140 g por semana em mulheres. A razão AST/ALT de 2:1, com valores de AST ou ALT raramente excedendo 300 UI/L, associados a macrocitose e elevação de GGT (gama glutamil transferase - 07 a 60 U/L para homens; 05 a 43 U/L para mulheres) sugerem doença hepática alcoólica (ZHANG et al., 2015; LOPES et al., 2022, p.514). Outras doenças como, a hepatite A causada pelo vírus da hepatite A (VHA), que tem tropismo pelo fígado, seu principal órgão de multiplicação, a Hepatite B que é a inflamação do fígado, causada pelo vírus da hepatite B (VHB), podendo se desenvolver de forma aguda ou persistir por mais de seis meses, quando é chamada de hepatite crônica B. Essa forma crônica pode evoluir para cirrose e câncer primário do fígado (carcinoma hepatocelular) e a hepatite C, doença hepática causada pela infecção pelo vírus da hepatite C (VHC). Este vírus produz inflamação crônica no fígado que leva a formação de fibrose, podendo evoluir lentamente e de forma silenciosa para a cirrose, caso não seja diagnosticada e tratada precocemente. E quando não tratada a tempo, as doenças do fígado podem se desenvolver com gravidade, como o câncer de fígado e a cirrose hepática (GEERTS et al., 2001).

Quando o fígado é exposto a qualquer doença hepática crônica gerando inflamação e fibrose hepática, independentemente da causa, faz com que a arquitetura hepática normal seja substituída por nódulos hepáticos regenerativos, o que eventualmente leva a grave deterioração da função do fígado (PELLICORO et al., 2014; SMITH et al., 2019; GINÈS et al., 2021). O estágio final de várias doenças do fígado é a cirrose hepática e o prognóstico dessa doença varia de acordo com a gravidade da disfunção hepática, com sobrevida mediana de cerca de 12 anos nos pacientes com cirrose compensada e cerca de 1,8 anos naqueles com descompensação hepática (D'AMICO et al., 2014). A "cirrose compensada" é a fase inicial da doença, enquanto a fase tardia, definida pelo aparecimento de ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia ou icterícia, é denominada "cirrose descompensada" (D'AMICO et al., 2014). Devido à sobrevida marcadamente

diferente (SAUNDERS et al., 1981; GINES et al., 1987) cirrose compensada e descompensada são consideradas duas entidades clínicas distintas (GARCIA-TSAO et al., 2010). Na conferência de consenso Baveno IV, foi proposto um sistema de estadiamento prognóstico da cirrose, baseado na observação de que a evolução do paciente pode ser diferente de acordo com as principais manifestações clínicas da doença, sendo propostos quartos estágios (GARCIA-TSAO et al., 2006): Estágio 1: cirrose hepática compensada sem varizes esofágicas. Os pacientes neste estágio, apresentam taxa de mortalidade de 1% ao ano. Estágio 2: cirrose hepática compensada com varizes. Os pacientes que permanecem neste estado, apresentam taxa de mortalidade de 3,4% ao ano. Estágio 3: cirrose hepática com ascite, com ou sem varizes. Os pacientes neste estágio, apresentam taxa de mortalidade de 20% ao ano, significativamente maior do que nos dois estados anteriores. Estágio 4: cirrose hepática com sangramento, com ou sem ascite. Nesta fase, a taxa de mortalidade em um ano é de 57% (quase metade dessas mortes ocorrem dentro de 6 semanas do episódio inicial de sangramento) (D'AMICO et al., 2006).

Outra forma de avaliar a gravidade da disfunção hepática é pela pontuação Child-Pugh ou pelo Model for End-Stage Liver Disease (MELD). A pontuação Child-Pugh foi proposta inicialmente por Child e Turcotte e prediz o risco operatório nos pacientes submetidos à cirurgia de derivação portossistêmica para sangramento de varizes esofágicas (BITTENCOURT; ZOLLINGER; LOPES, 2017, p.482). Ascite, encefalopatia hepática, estado nutricional, bilirrubina total e albumina, estavam incluídos na versão primária da pontuação Child-Pugh. A versão atualizada foi modificada e adicionado ao tempo de protrombina ou razão normalizada internacional (RNI) e removido o estado nutricional (PUGH et al., 1973; PENG et al., 2016). O escore varia de 5 a 15 pontos, sendo a gravidade maior de acordo com a maior pontuação. Dessa forma, pontuação Child A, 5-6 pontos, a doença está bem compensada e a sobrevida é de 100% a 85% em 1 e 2 anos; Child B, 7-9 pontos com comprometimento funcional significativo, com sobrevida estimada de 80%-60% e Child C, 10-15 pontos, pacientes com cirrose descompensada com sobrevida de 45%-35% (LOPES et al, 2022, p.621). Já o MELD, foi criado inicialmente para avaliar e prever a sobrevida de pacientes submetidos às derivações portossistêmicas intra-hepáticas transjugulares (TIPS), que incluía a etiologia da cirrose hepática. Atualmente, a versão presente do escore MELD incorporou apenas 3 variáveis objetivas, incluindo bilirrubina total, creatinina e INR e a avaliação do MELD tem sido

usado para classificar a prioridade dos candidatos ao transplante de hepático (MALINCHOC et al., 2000; KAMATH et al., 2007).

A cirrose hepática é prevalente tanto em países de baixa e média renda, como em países de alta renda e está associada a alta morbidade e mortalidade, sendo atualmente a 13^a causa mais comum de morte em todo o mundo, responsável por aproximadamente 1,16 milhão de mortes e, assim, considerada um problema de saúde pública relevante (Abbas et al., 2017; Asrani et al., 2019; Gillessen; Schmidt, 2020). No Brasil, de acordo com o DataSUS, entre 2001 e 2010, ocorreram 853.571 hospitalizações por doença hepática no país, com taxa de mortalidade de 3,34%. Considerada uma doença grave cujo prognóstico é pior do que a maioria dos cânceres (SØRENSEN et al., 2003), de etiologia multivariada, a patologia é amplamente prevalente no mundo todo, e tem como principais causas as hepatites virais (B e C), obesidade, doença hepática gordurosa metabólica, hepatite alcoólica, doenças autoimunes, colestáticas e de armazenamento (acúmulo de ferro ou cobre no organismo) (DREW, 2018; D'AMICO et al., 2018; TOKUMOTO; HIASA, 2021; ZHAI et al., 2021). A cirrose hepática de etiologia alcoólica e a cirrose hepática metabólica estão associadas à expectativa de vida média de aproximadamente 4 anos, para as outras formas de cirrose o tempo de sobrevida é maior, com sobrevida relativa de 10 anos. No primeiro ano após o diagnóstico, a mortalidade é alta, na maioria das vezes devido a problemas relacionados ao fígado (56%). Mesmo durante o seguimento a longo prazo, há maior probabilidade de morte devido às infecções, doenças cardiovasculares e câncer (SØRENSEN et al., 2003).

Geralmente, a cirrose hepática é assintomática ou marcada por sintomas inespecíficos, como, anorexia, perda de peso, fraqueza e osteoporose até chegar na fase avançada da doença (IIDA et al., 2005, p.30). Característica que dificulta o diagnóstico precoce. A maior parte das mortes por essa doença é consequência da insuficiência hepatocelular, advinda da hipertensão portal ou do desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. A insuficiência hepatocelular pode resultar da agressão progressiva aos hepatócitos, como ocorre na cirrose e a evolução da doença compromete de 80% a 90% da capacidade funcional do fígado (IIDA et al., 2005, p.30). Uma das consequências clínicas da insuficiência hepatocelular é a icterícia, a hipoalbuminemia, a alteração do metabolismo de estrogênios, a coagulopatia e a encefalopatia hepática. Já a hipertensão portal é definida como aumento do

gradiente de pressão entre as veias porta e hepática (ou veia cava superior) acima de 5 ou 6mmHg, podendo ser classificada em pré-hepática, intra-hepática (pré sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal) e pós hepática (IIDA et al., 2005, p.30). A causa intra-hepática predominantemente é a cirrose, constituindo a maioria dos casos de hipertensão portal (IIDA et al., 2005, p.30). O transplante hepático se torna o tratamento de escolha para pacientes com cirrose e descompensação da doença.

O transplante ortotópico do fígado, foi sem dúvida um grande avanço para a hepatologia moderna (O' GRADY et al., 1988), tendo início em 1902, com os trabalhos de Carrel e Ullmann, com transplantes de órgãos sólidos vasculares (DICKSON et al., 1989; BONSEL et al., 1992). No ano de 1955 Welch descreveu o transplante de fígado heterotópico em cães, dando início a importante linha de pesquisa (RINGE; QUADRENNI, 1994). Após os primeiros transplantes de fígado realizados por Cannon (1956) (DELLA MATA et al., 1993) e Starzl e colegas (1963) (ROLANDO et al., 1990), ocorreu imenso progresso com relação ao aperfeiçoamento das técnicas operatórias, com maior precisão e melhor compreensão dos mecanismos imunológicos presentes na rejeição do órgão (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002). Entretanto, sem adequada terapia imunossupressora os resultados do procedimento tinham baixos índices de sobrevivência, em torno de 20% em 2 anos (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002).

No Brasil, em 1968 foi realizado o primeiro transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo e em 1984 o transplante hepático passou a ser reconhecido como terapêutica médica, saindo do campo experimental (PACHECO 2016), sendo considerado um tratamento eficaz nas hepatopatias crônicas apresentando índice de sobrevivência dos pacientes em 3 anos ao redor de 80% (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002). Para que o paciente entre na fila do transplante hepático ele precisa apresentar insuficiência hepática ou câncer primário de fígado, que é um tipo de câncer que ocorre no próprio órgão, depois de esgotadas todas as demais alternativas de tratamento clínico e cirúrgico. As indicações de transplante hepático em adultos são: 1) Doenças Hepáticas Colestáticas Crônicas - 1.1) Cirrose biliar primária; 1.2) Cirrose biliar secundária; 1.3) Colangite esclerosante primária. 2) Doenças Hepatocelulares Crônicas - 2.1) Cirrose hepática de etiologia viral; 2.2) Cirrose hepática autoimune; 2.3) Cirrose hepática por tóxicos ou chagas; 2.4) Cirrose alcoólica; 2.5) Cirrose criptogenética. 3) Doenças Hepáticas Metabólicas - 3.1) Hemocromatose avançada, em fase cirrótica; 3.2)

Doença de Wilson; 3.3) Deficiência de alfa-1-antitripsina, em fase cirrótica. 4) Doenças Hepáticas Vasculares - 4.1) Síndrome de Budd-Chiari; 4.2) Doença hepática veno-oclusiva. 5) Tumor Primário do Fígado. 6) Trauma (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002).

Cerca de 50% dos pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada apresentam fragilidade e/ou sarcopenia, e essa taxa está associada ao aumento de morbidade e mortalidade nos pacientes na fila de transplante ou no pós transplante hepático (BHANJI et al., 2017; DUNN et al., 2016). A sarcopenia de acordo com o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), define não apenas a perda de massa muscular esquelética, como se referia originalmente (YANG et al., 2019), mas também ao declínio da força muscular, medido geralmente pela força de preensão manual e/ou desempenho físico (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). O diagnóstico, normalmente é confirmado pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular (XIONG; TIAN, 2022). A sarcopenia parece ser o resultado de interações complexas envolvendo nutrição inadequada, deficiência na síntese de glicogênio, hipermetabolismo subjacente e deficiência na síntese de proteínas do músculo esquelético devido a desvio portossistêmico no fígado cirrótico (BRIEN; WILLIAMS, 2008; AMODIO et al., 2013; CHEUNG et al., 2011).

Embora distintos, curiosamente, a sarcopenia é um componente importante da fragilidade. Enquanto a fragilidade é um diagnóstico clínico que inclui componentes físicos, mentais e psicossociais, a sarcopenia é uma alteração fisiológica na função metabólica e endócrina do músculo (SAIMAN; SERPER, 2021). Em pacientes com doença hepática têm sido adotadas múltiplas modalidades para avaliar a massa muscular e sarcopenia, sendo elas, avaliação da massa muscular por medidas antropométricas e medidas diretas e indiretas do músculo (CAREY et al., 2019; BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2020). O método mais utilizado para estimar a massa muscular esquelética total é pelo índice de músculo esquelético, que avalia a área total do músculo abdominal no nível da terceira vértebra lombar a partir de tomografia computadorizada de abdome e normalizado para altura (SAIMAN; SERPER, 2021). No entanto, os valores de referência ou pontos de corte específicos para o diagnóstico de sarcopenia permanecem indefinidos.

Estudo de Carey e colaboradores (2019) estabeleceram limites específicos para o diagnóstico de sarcopenia como preditor de retirada da lista de espera pré

transplante hepático ou mortalidade na lista de espera por sexo, sendo 50 cm²/m² para homens e, 39 cm²/m² para mulheres; já estudo de Kappus e colaboradores (2020) utilizaram os mesmos pontos de corte específicos para sexo, mas não encontraram diferença significativa na taxa de mortalidade pré transplante hepático ou até mesmo na retirada do nome da lista, mostrando que ainda existem divergências entre os resultados para avaliação da sarcopenia nos pacientes com doença hepática terminal. Dessa forma, é possível pensar que a sarcopenia possui impacto na evolução clínica de pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada submetidos ao transplante hepático.

2. OBJETIVO

Revisar sistematicamente na literatura o impacto da sarcopenia pré transplante hepático no desfecho clínico mortalidade após transplante hepático de pacientes com cirrose hepática.

3. HIPÓTESE

Em pacientes com cirrose hepática, a sarcopenia no período pré transplante pode aumentar a probabilidade de morte mesmo após o transplante hepático.

4. MÉTODO

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise. O estudo foi elaborado seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis* e *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* e foi baseada em protocolo predefinido (LIBERATI et al., 2009), mas não publicado, sendo registrado no *International Prospective Register of Systematic Review* (PROSPERO) de acordo com o número CRD42022338739.

4.2 Critérios de Elegibilidade

Estudos de Coorte prospectivos e retrospectivos, publicados na língua inglesa. A coorte do estudo constituída por homens e/ou mulheres com cirrose hepática, idade igual ou superior a 18 anos e que realizaram transplante hepático.

Os estudos tinham que apresentar a divisão dos grupos em cirrose hepática com sarcopenia e cirrose hepática sem sarcopenia. Estudo com crianças e pacientes com carcinoma hepatocelular foram excluídos. Também foram excluídos estudos apresentados como resumo, conferência, congresso ou seminário e carta ao editor.

4.3 Estratégia de Busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* (via *National Library of Medicine*), Biblioteca Virtual em Saúde: BVS (BIREME) - Portal Regional, EMBASE (Elsevier), *MEDLINE 1946 to Present with Weekly Update* (Ovid), *Web of Science - Coleção Principal* (Clarivate Analytics) e *Cochrane Library*. As palavras chaves utilizadas na busca foram: “*sarcopenia*”, “*muscle mass*”, “*liver cirrhosis*” e “*liver transplantation*”. Os termos de busca estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1: Termos de pesquisa nas bases de dados.

Filtro Aplicado – Nenhum	
Termos de pesquisa nas bases de dados	Resultados
MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine) <i>((sarcopenia[MeSH Terms]) OR (muscle mass[MeSH Terms])) AND ((liver cirrhosis[MeSH Terms]) OR (liver transplantation[MeSH Terms]))</i>	297
Biblioteca Virtual em Saúde: BVS (BIREME) - Portal Regional <i>sarcopenia AND cirrhosis OR liver transplantation</i>	411
MEDLINE 1946 to Present with Weekly Update (Ovid) <i>sarcopenia.mp. or exp Sarcopenia/ OR muscle mass.mp. AND cirrhosis.mp. OR liver transplantation.mp. or exp Liver Transplantation/</i>	548
EMBASE (Elsevier) <i>(('sarcopenia'/exp OR sarcopenia OR 'muscle'/exp OR muscle) AND ('mass'/exp OR mass) AND ('liver'/exp OR liver) AND ('cirrhosis'/exp OR cirrhosis) OR 'liver'/exp OR liver) AND transplantation</i>	23
Web of Science - Core Collection (Clarivate Analytics) <i>(ALL=(sarcopenia OR muscle mass)) AND ALL=(cirrhosis OR liver transplantation)</i>	616
Cochrane Library: Cochrane Reviews <i>Sarcopenia OR muscle mass AND cirrhosis OR liver transplantation</i>	182
Total: 2.077 (com duplicados)	

4.4 Seleção dos Estudos

Dois revisores (FSR e TSF), de forma independente, realizaram a identificação e exclusão dos estudos duplicados. Após análise inicial por títulos e resumos, os estudos incluídos foram comparados e discutidos, e qualquer discordância sobre a inclusão ou não do artigo na íntegra, foi considerado por um terceiro pesquisador (MCL). Foi realizada também uma busca por mais estudos nas referências bibliográficas dos estudos incluídos. O processo de busca foi iniciado dia 03 de janeiro de 2022 e encerrado no dia 17 de janeiro de 2022.

4.5 Análise do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a Escala de *Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) para estudos longitudinais (STANG, 2010). Nessa escala foi atribuída pontuação específica que varia de zero a nove estrelas para cada artigo, no qual o maior número de pontos indica estudo de maior qualidade. Os seguintes aspectos foram avaliados nessa escala: seleção de participantes (representatividade de pacientes e controles, medidas validadas de exposição e garantia de resultado de interesse não presente no início da pesquisa), comparabilidade do estudo e desfecho (adequação da medida do resultado, período de acompanhamento adequado e número adequado de participantes em acompanhamento).

4.6 Análise da Certeza da Evidência

Dois pesquisadores avaliaram a certeza da evidência para a estimativa geral ajustada para 3 e 12 meses pós transplante hepático, de acordo com os critérios do sistema GRADE (GUYATT et al., 2013). A certeza da evidência foi rebaixada em 1 ponto quando cada critério a seguir não era atendido.: 1) estudo prospectivo; 2) Risco de viés grave: avaliado pela pontuação da escala Escala de *Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS); 3) Indireção: quando pelo menos dois estudos apresentaram medidas centrais distintas entre efeito benéfico e efeito prejudicial; 4) Imprecisão: foi considerada presente quando o "tamanho ideal da informação" não atingiu um total de 400 participantes na análise agrupada; 5) Viés de publicação: quando detectado via análise de regressão de Egger; 6) Inconsistência presente, com I^2 acima de 40%.

4.7 Análise Estatística

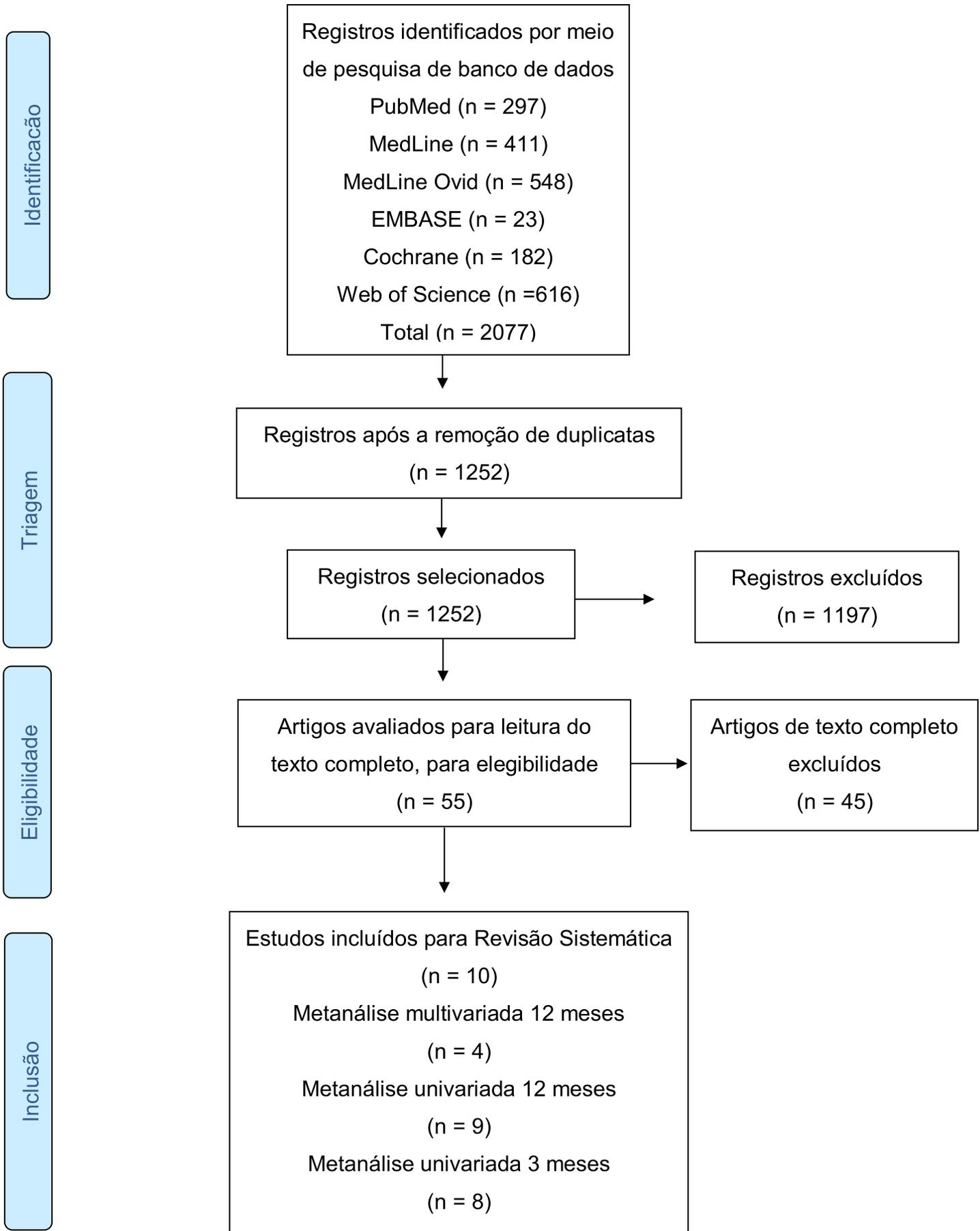
Para o desfecho mortalidade, foram extraídas as medidas de associação relatadas por análises univariadas e multivariadas, nos seguimentos de 3 meses e 12 meses. Foram extraídos os respectivos hazard ratio e seus intervalos de confiança de 95%. Para os resultados numéricos, foram extraídos a média e/ou a mediana, o desvio padrão e o tamanho da amostra. Para as análises agrupadas foi utilizado modelo de efeito aleatório pelo método *DerSimonian-Laird*. A heterogeneidade foi avaliada pelo I^2 , considerando valores maiores que 40% como heterogeneidade significativa. O viés de publicação foi avaliado pela equação de regressão de Egger, sendo o valor de $p < 0,05$ bilateral considerado estatisticamente significativo. Para todas as análises estatísticas foram realizadas via *software Stata (version 16.0, StataCorp, College Station, Texas, USA)*.

5. RESULTADOS

5.1 Estudos Elegíveis

O processo de revisão sistemática está demonstrado no fluxograma apresentado na Figura 1. Foram obtidos 2077 registros, sendo todos eles identificados nas bases de dados e nenhum registro adicional identificado por outras fontes. Do total inicial de registros, foram removidos 825 por duplicidade. Ao todo, foram selecionados 1252 estudos para leitura de resumo e título. Cinquenta e cinco estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para leitura na íntegra. Após essa leitura, 10 estudos foram incluídos na presente revisão sistemática.

Figura 1. Fluxograma com o processo de seleção dos estudos da revisão-sistemática e metanálise.



5.2 Característica dos estudos

As características de cada estudo estão apresentadas na Tabela 2. Foram encontrados somente estudos de coorte retrospectiva. O período de acompanhamento dos pacientes variou entre 2 e 13 anos. O número total de participantes foi de 1732 pacientes com cirrose hepática, sendo que 757 com sarcopenia, avaliados no período pós transplante hepático. Todos os estudos foram conduzidos com homens e/ou mulheres, apresentando o menor valor para idade uma média de $40 \pm 7,7$ anos e o maior uma mediana de 62 (55–65,8) anos. O diagnóstico de sarcopenia foi estabelecido pela determinação das áreas transversais dos músculos psoas direito e esquerdo medidas por traçado manual usando tomografia computadorizada ao nível da terceira vértebra lombar, sendo o cálculo realizado normalizando áreas transversais para a altura de cada paciente (cm^2 / m^2), em 3 estudos (JEON *et al.*, 2015; HAMMAD *et al.*, 2017; TAN *et al.*, 2021), outros 3 estudos utilizaram tomografia computadorizada ou ressonância magnética para definir sarcopenia pelo cálculo da área do músculo psoas no disco intervertebral, (GOLSE *et al.*, 2017; ABY *et al.*, 2019; DHALIWAL *et al.*, 2020), 1 estudo utilizou tomografia computadorizada para medir os comprimentos dos eixos maior e menor do músculo psoas na extremidade caudal da terceira vértebra lombar e calcular a área músculo psoas pela fórmula: $\text{área} = a \times b \times \pi$, onde a e b são os raios dos eixos maior e menor, respectivamente (MASUDA *et al.*, 2014). Outros 3 utilizaram imagens de tomografia computadorizada de corte único na altura da vértebra lombar para obter a área transversal de seis músculos abdominais (erectores da espinha, quadrado lombar, psoas, transverso do abdome, oblíquo interno/externo e reto do abdome) normalizados para altura em cm^2/m^2 , (MONTANO-LOZA *et al.*, 2014; BHANJI *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2020;)

Tabela 2: Característica dos estudos incluídos.

Autor (Ano)	População	Desenho de estudo	Anos de acompanhamento	Homens e mulheres	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Índice de sarcopenia	Risco de viés
1° Tan (2021)	China	Coorte retrospectiva	6 anos	GsS: 38 (38♂)	GsS 40 ± 7,7	GsS 24,5 ± 2,8	♂ PMI < 6,25 cm ² /m ²	9
				GS: 24 (24♂)	GS 43 ± 9,7	GS 21,6 ± 2,2		
2° Dhaliwal (2020)	EUA	Coorte retrospectiva	10 anos	GsS: 29 (25♂/14♀)	GsS 50 (34–59)	GsS 24,7 (21,7-30,9)	♂ PMA < 1561mm ²	7
				GS: 26 (7♂/19♀)	GS 49,5 (34-59)	GS 24 (23-29)	♀ PMA < 1464 mm ²	
3° Kumar (2020)	Índia	Coorte retrospectiva	2 anos	GsS: 60 (53♂/7♀)	GsS 47,2 ± 9,3	GsS 25,8 ± 4,9	♂ SMI < 52,4 cm ² /m ²	7
				GS: 55 (51♂/4♀)	GS 45,2 ± 10,9	GS 23,1 ± 3,1	♀ SMI < 38,5 cm ² /m ²	
4° Aby (2019)	EUA	Coorte retrospectiva	13 anos	GsS: 56 (38♂/18♀)	GsS 59 (50,8–64)	GsS 29,9 (25,5–32,9)	♂ PMA < 1561mm ²	9
				GS: 90 (24♂/66♀)	GS 62 (55–65,8)	GS 29,7 (23,9-33,6)	♀ PMA < 1464 mm ²	
5° Bhanji (2019)	EUA	Coorte retrospectiva	4 anos	GsS: 147 (85♂/62♀)	GsS 51,7± 11,3	GsS 28,9 ± 6,3	♂ SMI < 50 cm ² /m ²	7
				GS: 146 (121♂/25♀)	GS 52,2 ± 10,7	GS 26,1 ± 4,7	♀ SMI < 39 cm ² /m ²	
6° Golse (2017)	França	Coorte retrospectiva	3 anos	GsS: 199 (171♂/28♀)	GsS 52 ± 11	GsS 25,8 ± 4,4	♂ PMA < 1561mm ²	9
				GS: 57 (24♂/33♀)	GS 54 ± 10	GS 23,8 ± 4,2	♀ PMA < 1464 mm ²	

7° Hammad (2017)	Japão	Coorte retrospectiva	5 anos	GsS: 129 (55♂/74♀)	GsS 45,9 ± 10,6	GsS 22,7 ± 2,9	♂ PMI < 6,36 cm ² /m ²	7
				GS: 71 (40♂/31♀)	GS 50,3 ± 10,4	GS 24,4 ± 3,3	♀ PMI < 3,92 cm ² /m ²	
8° Jeon (2015)	República da Coreia	Coorte retrospectiva	9 anos	GsS: 79 (56♂/23♀)	GsS 50,2 ± 7,8	GsS 24,6 ± 3	♂ PMI < 6,6 cm ² /m ²	9
				GS: 66 (60♂/6♀)	GS 50,1 ± 8,1	GS 23,3 ± 3,1	♀ PMI < 4,4 cm ² /m ²	
9° Masuda (2014)	Japão	Coorte retrospectiva	8 anos	GsS: 108 (43♂/65♀)	GsS 53,9 ± 10,5	GsS 24,2 ± 3,6	♂ PMA < 800 cm ²	7
				GS: 96 (60♂/36♀)	GS 54,8 ± 8,5	GS 22,8 ± 3,1	♀ PMA < 380 cm ²	
10° Montano-Loza (2014)	Canadá	Coorte retrospectiva	12 anos	GsS: 136 (81♂/55♀)	GsS 55 ± 1	GsS 25 ± 1	♂ SMI < 53 cm ² /m ²	7
				GS: 112 (88♂/24♀)	GS 55 ± 1	GS 29 ± 1	♀ SMI < 41 cm ² /m ²	

Os dados foram apresentados como média ± erro padrão e mediana. GrS= Grupo Sem Sarcopenia; GS= Grupo Sarcopenia; ♂= homens; ♀= mulheres; IMC= índice de massa corporal; PMI = índice do músculo psoas; PMA = área do músculo psoas; SMI = índice de músculo esquelético; Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo de confiança).

5.3 Risco de Viés

O resultado da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos está apresentado na Tabela 3. Quatro estudos preencheram todos os itens avaliados, recebendo a maior pontuação 9 (TAN *et al.*, 2021; ABY *et al.*, 2019; GOLSE *et al.*, 2017; JEON *et al.*, 2017), os demais estudos perderam pontos no critério de comparabilidade, totalizando 7 pontos (MONTANO-LOZA *et al.*, 2014; MASUDA *et al.*, 2014; HAMMAD *et al.*, 2017; DHALIWAL *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2020; BHANJI *et al.*, 2019).

Tabela 3: A avaliação da qualidade dos estudos incluídos pelo *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form* para estudos de coorte.

ESTUDOS	Seleção			Comparabilidade		Desfecho		Total	
	<i>Representatividade da Coorte exposta</i>	<i>Seleção da Coorte não exposta</i>	<i>Determinação da exposição</i>	<i>Demonstração que o desfecho de interesse não estava no início do estudo</i>	<i>Comparabilidade de coortes com base na análise controlada para fatores de confusão</i>	<i>Avaliação do resultado</i>	<i>O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?</i>		<i>Adequação de acompanhamento das coortes.</i>
Aceitável	<i>Da comunidade da população em geral (1 ponto)</i>	<i>Da mesma comunidade e da coorte exposta (1 ponto)</i>	<i>Registro seguro (1 ponto)</i>	<i>Sim (1 ponto)</i>	<i>Sim (Até 2 pontos)</i>	<i>Avaliação por registro (1 ponto)</i>	<i>Sim (1 ponto)</i>	<i>Seguimento completo todos os indivíduos (1 ponto)</i>	<i>Até 9 pontos</i>
1° Tan (2021)	1	1	1	1	2	1	1	1	9
2° Dhaliwal (2020)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
3° Kumar (2020)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
4° Aby (2019)	1	1	1	1	2	1	1	1	9
5° Bhanji (2019)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
6° Golse (2017)	1	1	1	1	2	1	1	1	9
7° Hammad (2017)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
8° Jeon (2015)	1	1	1	1	2	1	1	1	9
9° Masuda (2014)	1	1	1	1	0	1	1	1	7
10° Montano-Loza (2014)	1	1	1	1	0	1	1	1	7

5.4 Mortalidade e sarcopenia em 12 meses pós transplante hepático

Em 4 estudos (n = 609) que forneceram dados em análise multivariada, a sarcopenia não foi significativamente associada a risco aumentado de mortalidade (Figura 2), com nível de evidência muito baixo (Figura 3).

Figura 2: Análise multivariada 12 meses pós transplante hepático.

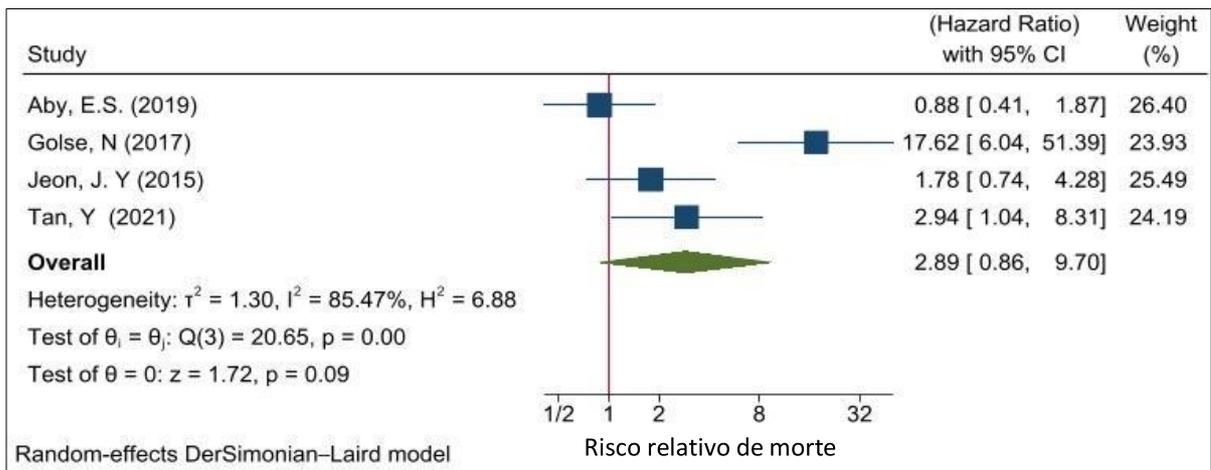


Figura 3: Perfil de evidência GRADE: sarcopenia para mortalidade em cirrose pós-transplante 12 meses, multivariada.

Avaliação de certeza							Efeito		Certeza
Nº de Estudos	Design do Estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Outras Considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
4	Coorte Retrospectivo ^a	Nada Sério	Muito Sério ^b	Sério ^c	Nada sério	Sério ^d	HR 2.89 (0.86 to 9.70)	-- per 1.000 (from -- to --)	Muito Baixo ⊕○○○
								-- per 1.000 (from -- to --)	

IC: intervalo de confiança; **HR:** taxa de risco

a. Projeto retrospectivo

b. Inconsistência representada por I^2 acima de 40%.

c. Dois estudos mostraram medidas centrais distintas entre efeitos benéficos e prejudiciais.

d. Viés de publicação detectado pela equação de regressão de Egger.

Na análise univariada, 9 estudos (n = 1617) mostraram que a sarcopenia foi significativamente associada a risco aumento de mortalidade (Figura 4), com nível de evidência muito baixo (Figura 5).

Figura 4: Análise univariada 12 meses pós transplante hepático.

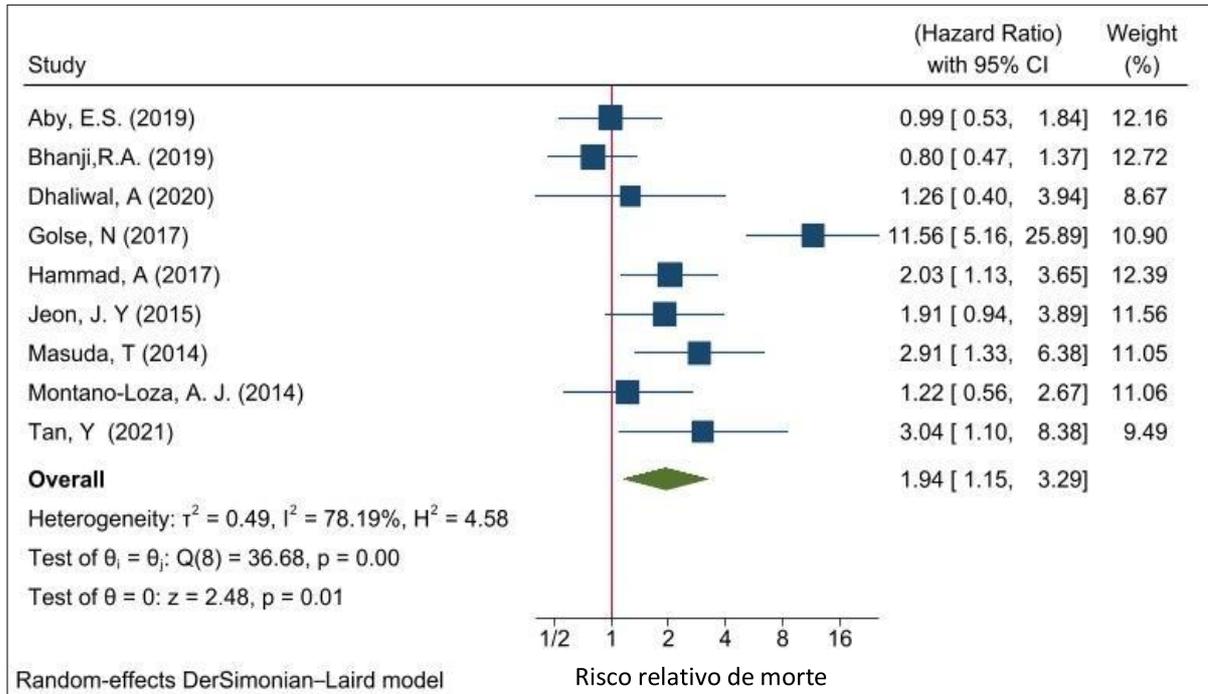


Figura 5: Perfil de evidência GRADE: sarcopenia para mortalidade em cirrose pós-transplante 12 meses, univariada.

Avaliação de certeza							Efeito		Certeza
Nº de Estudos	Design do Estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Outras Considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
9	Coorte Retrospectivo ^a	Nada Sério	Muito Sério ^b	Sério ^c	Nada Sério	Nada Sério ^d	HR 1.89 (1.15 to 3.29)	-- per 1.000 (from -- to --)	Muito Baixo ⊕○○○
								-- per 1.000 (from -- to --)	

IC: intervalo de confiança; **HR:** taxa de risco

a. Projeto retrospectivo.

b. Inconsistência representada por I^2 acima de 40%.

c. Dois estudos mostraram medidas centrais distintas entre efeitos benéficos e prejudiciais.

5.5 Mortalidade e sarcopenia 3 meses pós transplante hepático

Em 8 estudos (n = 1286) que forneceram dados em análise univariada, a sarcopenia foi significativamente associada a risco aumentado de mortalidade (Figura 6), com nível de evidência muito baixo (Figura 7).

Figura 6: Análise univariada 3 meses pós transplante hepático.

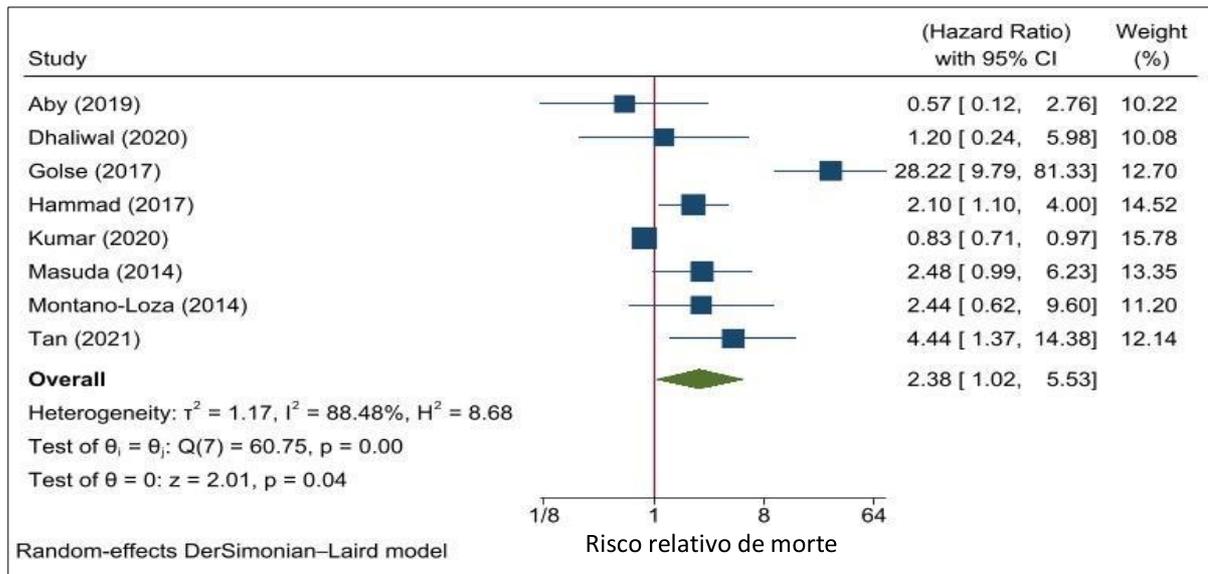


Figura 7: Perfil de evidência GRADE: sarcopenia para mortalidade em cirrose pós-transplante 3 meses, univariada.

Avaliação de certeza							Efeito		Certeza
Nº de Estudos	Design do Estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Outras Considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
8	Coorte Retrospectivo ^a	Nada Sério	Muito Sério ^b	Sério ^c	Nada Sério	Nada Sério ^d	HR 2.38 (1.02 to 5.53)	-- per 1.000 (from -- to --)	Muito Baixo ⊕○○○
								-- per 1.000 (from -- to --)	

IC: intervalo de confiança; **HR:** taxa de risco

a. Projeto retrospectivo.

b. Inconsistência representada por I^2 acima de 40%.

c. Dois estudos mostraram medidas centrais distintas entre efeitos benéficos e prejudiciais.

6. Discussão

Esse estudo mostrou que a presença de sarcopenia em pacientes com cirrose hepática em lista de transplante hepático parece aumentar a probabilidade de morte pós transplante ao final de 1 ano de seguimento. Apresentou dados para análise multivariada 12 meses pós transplante hepático com risco relativo de 2,89 (0,86 – 9,7) e $p = 0,09$, análise univariada 12 meses pós transplante hepático com risco relativo de 1,94 (1,15 – 3,29) e $p = 0,01$ e análise univariada 3 meses pós transplante hepático risco relativo de 2,38 (1,02 – 5,53) e $p = 0,04$. Corroborando os achados, DiMartini e colaboradores (2013), avaliaram a associação da massa muscular pré-transplante e resultados pós operatórios em 338 pacientes com cirrose hepática e sarcopenia candidatos ao transplante hepático e observaram associação entre massa muscular pré-transplante e resultados pós-operatórios; relataram que a redução da massa muscular pré transplante, resulta em maior tempo de internação em UTI e tempo total de internação hospitalar, comprometendo a capacidade física e sobrevida pós-transplante. Recente metanálise de Tantai e colaboradores (2022) quantificaram a associação entre sarcopenia e o risco de mortalidade em pacientes com cirrose hepática. Foram incluídos 22 estudos e um total de 6.965 pacientes com cirrose hepática com prevalência de sarcopenia de 37,5% em geral (IC 95% 32,4%-42,8%). Os autores observaram, que a sarcopenia está associada a um risco de mortalidade de aproximadamente 2,6 vezes maior do que aqueles pacientes sem sarcopenia. Adicionalmente, Englesbe e colaboradores (2010) avaliaram 163 pacientes com cirrose hepática e sarcopenia, pós transplante hepático e concluíram que a sarcopenia está fortemente correlacionada com a mortalidade pós-transplante.

Os mecanismos pelos quais a sarcopenia leva a resultados negativos em pacientes com cirrose hepática não estão completamente esclarecidos, mas algumas hipóteses têm sido levantadas. Os estudos incluídos em nossa metanálise mostram que a mortalidade precoce em pacientes sarcopênicos após transplante hepático pode ocorrer devido a maior incidência de infecções, como encontrado no estudo de Golse e colaboradores (2017), que avaliaram 256 pacientes pós transplante hepático, sendo 57 com e 199 sem sarcopenia, respectivamente. Observaram que os pacientes sarcopênicos permaneceram por mais tempo em unidade de terapia intensiva (UTI), além de maior morbidade e mortalidade pós-operatória. A principal causa de morte entre os pacientes sarcopênicos foi infecção

bacteriana ou fúngica (especialmente infecções pulmonares), bem como insuficiência respiratória e renal, quando comparados aos pacientes não sarcopênicos. Estudo de Kumar e colaboradores (2020), avaliaram a prevalência e o impacto da sarcopenia nos resultados intraoperatórios e pós-operatórios precoces em pacientes indianos submetidos ao transplante hepático e observaram que infecções, incluindo sepse, foram as causas mais frequentes de morte pós transplante hepático. A perda sanguínea intraoperatória, necessidade de transfusão de sangue, nos pacientes com sarcopenia, podem influenciar potencialmente os resultados do transplante hepático, principalmente desenvolvimento de sepse e falência múltipla de órgãos. Acredita-se que a baixa massa muscular influencia o curso pós-operatório, pois ocorre comprometimento do processo de cicatrização das feridas operatórias, da função imunológica devido à redução da temperatura corporal central e níveis reduzidos de glutamina liberada pelo músculo pode interferir indiretamente sobre as funções imunológicas (CYWINSKI *et al.*, 2014).

Uma explicação para mortalidade tardia de pacientes submetidos ao transplante hepático, é o músculo esquelético ser um órgão secretor de citocinas e outros peptídeos que possuem ações autócrinas, parácrinas ou endócrinas e estão amplamente envolvidos em processos inflamatórios, dessa forma, citocinas inflamatórias aumentadas em indivíduos sarcopênicos está associada ao desenvolvimento de aterosclerose. O TNF- α , marcador inflamatório, promove adesão de leucócitos às células endoteliais aumentando a expressão de várias moléculas de adesão. A IL-6 promove adesão de linfócitos ao endotélio vascular coronário, aumentando assim, a permeabilidade endotelial, principalmente para o LDL colesterol que se acumula na camada íntima das artérias coronárias., estimulando a quimiotaxia de monócitos que se convertem em macrófagos. O LDL oxidado por macrófagos resulta em células espumosas que são as precursoras da placa aterosclerótica diminuindo assim a luz da artéria coronária. Além disso, TNF- α e IL-6 têm papel importante na regulação de proteínas de fase aguda no fígado. As proteínas de fase aguda fazem com que o corpo mantenha sua homeostase e o reparo tecidual, além de ser um componente central da estratégia de defesa do organismo. O fígado é o principal local de síntese dessas proteínas, pois está constantemente exposto a antígenos ou patógenos via fluxo sanguíneo, mas também a sinais inflamatórios sistêmicos originados da área esplâncnica ou da circulação (EHLTING *et al.*, 2018), dessa forma, quanto maior o grau de inflamação,

maior será o risco cardiovascular (PIERINE *et al.*, 2009; PRATESI *et al.*, 2013). Dessa maneira, a compreensão dos mecanismos subjacentes da sarcopenia em pacientes com cirrose hepática é fundamental, uma vez que a sua reversão nos pacientes em lista de transplante hepático poderia reduzir a morbidade e a mortalidade após o transplante hepático.

7. Limitações

O número de artigos incluídos na análise multivariada e só haver análise multivariada para o acompanhamento de um ano pós transplante hepático pode ser um limitador. Porém, o tamanho do efeito nessa análise multivariada foi maior quando comparado ao tamanho do efeito da análise univariada para o mesmo período. Mesmo sem apresentar diferença significativa, o resultado da análise multivariada parece demonstrar que existe impacto da sarcopenia ao longo do tempo nesses pacientes.

Outra limitação é a heterogeneidade estar alta em todas as análises o que indicaria um aumento da incerteza do tamanho de efeito. Entretanto, todos os estudos incluídos foram classificados com pontuação igual ou superior a 7 na classificação do risco de viés.

8. Perspectivas Futuras

A sarcopenia parece ter efeito negativo com relação a mortalidade dos pacientes que realizaram o transplante hepático. Dessa forma, terapias para o tratamento da fragilidade e sarcopenia dos pacientes com cirrose hepática, como, terapia nutricional e treinamento físico, se tornam estratégias importantes para melhorar a qualidade de vida e sobrevida dessa população (TANDON *et al.*, 2021, p. 9).

Segundo a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (2019), os pacientes com doença descompensada devem receber aconselhamento dietético e recursos educacionais. Embora estudos tenham mostrado que a suplementação nutricional em pacientes com doença hepática avançada não tenha impacto clínico na mortalidade (NEY *et al.*, 2013), a intervenção recente em pacientes hospitalizados com cirrose, está associada ao aumento da ingestão nutricional e à redução das readmissões hospitalares em 90 dias, mostrando o impacto positivo de tais estratégias nessa população (REUTER *et al.*, 2019).

O treinamento físico é outra estratégia benéfica para essa população. Nos pacientes com cirrose hepática compensada, programas de exercícios com duração de 8 a 14 semanas resultaram em melhorias na capacidade máxima de exercício, com aumento no VO_2 pico, aumento da massa muscular, força muscular, gradiente de pressão venosa hepática, qualidade de vida e diminuição da fadiga (Tandon et al., 2018; Duarte-Rojo et al., 2018). Segundo Tandon e colaboradores (2021, p. 10-11) o treinamento de resistência vem sendo o foco de muitos programas para pacientes com cirrose descompensada e o treinamento aeróbico logo em sequência. Na população com cirrose hepática descompensada e sarcopenia as quedas se tornam um problema, portanto, ênfase inicial no treinamento de força e equilíbrio dos membros inferiores merece considerável atenção.

Sendo assim, o treinamento físico parece estar associado a benefícios para a saúde dos pacientes com cirrose hepática compensada e descompensada, mas será que treinamento físico para pacientes com cirrose hepática e sarcopenia, que realizaram transplante hepático, pode aumentar o volume de massa muscular e por consequência, diminuir a mortalidade no pós transplante?

9. Conclusão

A sarcopenia parece ter efeito negativo na mortalidade dos pacientes com cirrose hepática submetidos ao transplante hepático, pelo menos ao longo de um ano.

REFERÊNCIAS

- ABBAS N., MAKKER J., ABBAS H., BALAR B. Perioperative care of patients with liver cirrhosis: a review. **Health Services Insights**. 2017;G1–G12.
- ABY, E. S.; LEE, E.; SAGGI, SS.; VIRAMONTES, MR.; GROTTTS, JF.; AGOPIAN, VG.; BUSUTTIL, RW.; SAAB S. Pretransplant Sarcopenia in Patients With NASH Cirrhosis Does Not Impact Rehospitalization or Mortality. **J Clin Gastroenterol**. 2019 Oct;53(9):680-685. doi: 10.1097/MCG.0000000000001109. PMID: 30180152.
- ALBERINO, F.; GATTA, A.; AMODIO, P.; MERKEL, C.; DI PASCOLI, L.; BOFFO, G.; CAREGARO, L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. **Nutrition**. 2001 Jun;17(6):445-50. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00521-4. PMID: 11399401.
- AMODIO, P.; BEMEUR, C.; BUTTERWORTH, R.; CORDOBA, J.; KATO, A.; MONTAGNESE, S.; URIBE, M.; VILSTRUP, H.; MORGAN, M. Y. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. **Hepatology**. 2013 Jul;58(1):325-36. doi: 10.1002/hep.26370. Epub 2013 May 31. PMID: 23471642.
- ANASTÁCIO, L. R.; CORREIA, MID. Nutrition therapy: integral part of livertransplant care. **WorldJGastroenterol**.2016;22(4):1513-22.
- ASRANI, S. K.; DEVARBHAVI, H.; EATON, J.; KAMATH, P. S. Burden of liver diseases in the world. **Journal of Hepatology**. 2019;70(1):151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- BARNETT, R. Liver cirrhosis. **Lancet**, v. 392, n.10144, p.275, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31659-3.
- BHANJI, R. A.; CAREY. E. J.; YANG, L.; WATT, K. D. The Long Winding Road to Transplant: How Sarcopenia and Debility Impact Morbidity and Mortality on the Waitlist. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 10, p. 1492-7, 2017.
- BHANJI, RA.; TAKAHASHI, N.; MOYNAGH, MR.; NARAYANAN, P.; ANGIREKULA, M.; MARA, KC.; DIERKHISING, RA.; WATT, K. D. The evolution and impact of sarcopenia pre- and post-liver transplantation. **Aliment Pharmacol Ther**. 2019 Mar;49(6):807-813. doi: 10.1111/apt.15161. Epub 2019 Feb 3. PMID: 30714184.

- BITTENCOURT, P. L.; ZOLLINGER, C. C.; LOPES, E. P. A. Manual de cuidado intensivos em hepatologia. MÓDULO VIII: CLASSIFICAÇÕES E ESCORES PROGNÓSTICOS EM HEPATOLOGIA INTENSIVA. 2° Edição. São Paulo: Editora Manole, 2017.
- BONSEL, G. J.; ESSINK, B.; KLOMPMAKER, I. J. Assessment of the quality of life before and following liver transplantation: First results. **Transplantation**, n. 53, p. 796-800, 1992.
- BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. **Aliment Pharmacol Ther.** 2020 Jan;51(1):64-77. doi: 10.1111/apt.15571. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701570.
- CAMPILLO, B.; PAILLAUD, E.; UZAN, I.; MERLIER, I.; ABDELLAOUI, M.; PERENNEC J, LOUARN F, BORIES PN; Comité de Liaison Alimentation-Nutrition. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. **Clin Nutr.** 2004 Aug;23(4):551-9. doi: 10.1016/j.clnu.2003.10.003. PMID: 15297091.
- CAREY, E. J.; LAI, J. C.; SONNENDAY, C.; TAPPER, E. B.; TANDON, P.; DUARTE-ROJO, A.; DUNN, M. A.; TSIEN, C.; KALLWITZ, E. R.; NG, V.; DASARATHY, S.; KAPPUS, M.; BASHIR, M. R.; MONTANO-LOZA, A. J. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. **Hepatology.** 2019 Nov;70(5):1816-1829. doi: 10.1002/hep.30828. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31220351; PMCID: PMC6819202.
- CHEN, L. K.; WOO, J.; ASSANTACHAI, P.; AUYEUNG, T. W.; CHOU M. Y.; IJIMA, K.; JANG, H. C.; KANG, L.; KIM, M.; KIM, S. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. **J. Am. Med. Dir. Assoc.** 2020;21:300–307. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- CHEUNG, C. L.; TAN, K. C.; BOW, C.; SOONG, C. S.; LOONG, C. H.; KUNG, A. W. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age (Dordr)*. 2011;[Epubaheadofprint].
- COTRIN, H. P. Esteatose Hepática. Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2022. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/imprensa/esteatose-hepatica/>. Acesso em: 14, out. 2022.
- CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; SAYER, A. A.;

SCHNEIDER, S. M.; SIEBER, C. C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M.; ZAMBONI, M. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**, n. 48, v. 1, p. 16-31, 2019. doi: 10.1093/ageing/afy169.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; SAYER A. A.; SCHNEIDER, S. M.; SIEBER, C. C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M.; ZAMBONI, M. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.

CYWINSKI, J. B.; ALSTER, J. M.; MILLER, C.; VOGT, D. P.; PARKER, B. M. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. **Anesth Analg**. 2014 Feb;118(2):428-437. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a76f19. PMID: 24445640.

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

D'AMICO, G.; MORABITO, A.; D'AMICO, M.; PASTA, L.; MALIZIA, G.; REBORA, P.; VALSECCHI, M. G. Clinical states of cirrhosis and competing risks. **Journal of hepatology**, n. 68, v. 3, p. 563–576, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>

D'AMICO, G.; PASTA, L.; MORABITO, A.; D'AMICO, M.; CALTAGIRONE, M.; MALIZIA G. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, n. 39, p. 1180-1193, 2014.

D'AMICO, G.; PASTA, L.; MORABITO, A.; D'AMICO, M.; CALTAGIRONE, M.; MALIZIA, G.; TINÈ, F.; GIANNUOLI, G.; TRAINA, M.; VIZZINI, G.; POLITI, F.; LUCA, A.; VIRDONE, R.; LICATA, A.; PAGLIARO, L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients.

Aliment Pharmacol Ther. 2014 May;39(10):1180-93. doi: 10.1111/apt.12721. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24654740.

DE CASTRO-E-SILVA JR, O; SANKARANKUTTY, A. K.; DE OLIVEIRA, G. R.; PACHECO, E.; RAMALHO, F. S.; SASSO, K. D.; TOLENTINO, E.; MENTE, E. D.; FRANÇA, A. V. C.; MARTLINELLI, A. L. C. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 17 (suppl 3), 2002. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502002000900018>

DELLA MATA, M.; GONZALEZ, R.; FRAGA, E. Viral recurrence after liver transplantation for acute fulminant liver disease caused by hepatitis B virus. **Journal of Hepatology**, n. 18, p. 571, 1993.

DHALIWAL, A.; LARSON, D.; HIAT, M.; MUINOV, LM.; HARRISON, WL.; SAYLES, H.; SEMPOKUYA, T.; OLIVERA, MA.; ROCHLING, FA.; MCCASHLAND, T. M. Impact of sarcopenia on mortality in patients undergoing liver re-transplantation. **World Journal Hepatology**. 2020 Oct 27;12(10):807-815. doi: 10.4254/wjh.v12.i10.807. PMID: 33200018; PMCID: PMC7643209.

DICKSON, E. R.; GRAMBSCH, P. M.; FLEMING, T. R. Prognosis in patients with primary biliary cirrhosis: model for decision making. **Hepatology**, n. 10, p.1-7, 1989.

DIMARTINI, A.; CRUZ R. J.; DEW, MA.; MYASKOVSKY, L.; GOODPASTER, B.; FOX, K.; KIM, K. H.; FONTES, P. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. **Liver Transplantation**. 2013 Nov;19(11):1172-80. doi: 10.1002/lt.23724. PMID: 23960026; PMCID: PMC4382961.

DO CARMO, R. L; DO CARMO L. L. Fígado. KENHUB, 2022. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/figado>. Acesso em: 25, set. 2022.

DREW, L. Liver cirrhosis: scar wars. **Nature**, n. 564, v. 7736, p. S73, 2018. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07759-2>

DUARTE-ROJO, A.; RUIZ-MARGÁIN, A.; MONTAÑO-LOZA, A. J; MACÍAS-RODRÍGUEZ, R. U.; FERRANDO, A.; KIM, W. R. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. **Liver Transplantation**. 2018 Jan;24(1):122-139. doi: 10.1002/lt.24958. PMID: 29024353.

DUNN, M. A.; JOSBENO, D. A.; SCHMOTZER, A. R.; TEVAR, A. D.; DIMARTINI, A. F.; LANDSITTEL, D. P.; DELITTO, A. **Liver Transplantation**, v. 22, n. 10, p. 1324- 32, 2016.

ENGLESBE, M. J.; PATEL, S. P.; HE, K.; LYNCH, R.J.; SCHAUBEL, D. E.; HARBAUGH, C. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. **J Am Coll Surg**. 2010;211:271–278.

FRANK, H.; NETTER, M. D. Atlas of Human Anatomy, Fifth Edition, Saunders-Elsevier, Chapter 4 Abdomen, Subchapter 28 Viscera (Accessory Organs), Guide Abdomen: Viscera (Accessory Organs) - Liver p.148 to 149.

GANNE-CARRIÉ, N. Épidémiologie de la cirrhose [Epidemiology of liver cirrhosis]. **Revue du praticien**, n. 67, v. 7, p. 726-730, 2017. PMID: 30512765.

GARCIA-TSAO, G.; D'AMICO, G.; ABRALDES, J. G.; SCHEPIS, F.; MERLI, M.; KIM, W. R.; CHRISTENSEN, E. Session 2: Predictive Models in Portal Hypertension Predictive models in portal hypertension. **Oxford: Blackwell Publishing**, p. 47–100, 2006. <https://doi.org/10.1002/9780470988831.ch4>

GARCIA-TSAO, G.; FRIEDMAN, S.; IREDALE, J. Now there are many stages where before there was one: in search of pathophysiological classification of cirrhosis. **Hepatology** 2010; 51: 1445–9.

GARCIA-TSAO, G.; FRIEDMAN, S.; IREDALE, J.; PINZANI, M. Now there are many stages where before there was one: in search of pathophysiological classification of cirrhosis. **Hepatology**, n. 51, p. 1445–9, 2010. doi: 10.1002/hep.23478.

GE, P. S.; RUNYON, B. A. Treatment of Patients with Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, n. 375, v. 8, p. 767-77, 2016. doi: 10.1056/NEJMra1504367.

GEERTS, A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. **Seminars in Liver Disease**, n. 21, p. 311–335, 2001.

GEONG, G. Y.; KANG, S. H.; LEE, C. M. An updated review on the epidemiology, pathophysiology, etiology and diagnosis of liver cirrhosis. **Preprints**, 2019. doi: 10.20944/preprints201903.0128.v1

GILLESSEN, A.; SCHMIDT, H. H. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. **Adv Ther**. 2020;37(4):1279-1301. doi:10.1007/s12325-020-01251-y

GINÈS, P.; KRAG, A.; ABRALDES, J. G.; SOLÀ, E.; FABRELLAS, N.; KAMATH, P. S. Liver cirrhosis. **Lancet**, n. 398, v. 10308, p. 1359-1376, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.

- GINÉS, P.; QUINTERO, E.; ARROYO, V.; TERÉS, J.; BRUGUERA, M.; RIMOLA, A.; CABALLERÍA, J.; RODÉS, J.; ROZMAN, C. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. **Hepatology**, n. 7, p. 122–8, 1987. doi: 10.1002/hep.1840070124.
- GOLSE, N.; BUCUR, PO.; CIACIO, O.; PITTAU, G.; SA CUNHA, A.; ADAM, R.; CASTAING, D.; ANTONINI, T.; COILLY, A.; SAMUEL, D.; CHERQUI, D.; VIBERT, E. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. **Liver Transplantation**. 2017 Feb;23(2):143-154. doi: 10.1002/lt.24671. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28061014.
- GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: 12 preparing summary of findings tables binary outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 66, n. 2, p. 158-172, 2013.
- HAMMAD, A.; KAIDO, T.; HAMAGUCHI, Y.; OKUMURA, S.; KOBAYASHI, A.; SHIRAI, H.; KAMO, N.; YAGI, S.; UEMOTO, S. Impact of sarcopenic overweight on the outcomes after living donor liver transplantation. *Hepatobiliary*. **Surg Nutr**. 2017 Dec;6(6):367-378. doi: 10.21037/hbsn.2017.02.02. PMID: 29312971; PMCID: PMC5756775.
- IIDA, V. H.; DA SILVA, T. J. A.; DA SILVA, A. S. F.; DA SILVA, L. F. F., ALVES, V. A. F. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, n. 41, v.1, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000100008>
- JEON, JY.; WANG, H. J.; OCK, SY.; XU, W.; LEE, JD.; LEE, JH.; KIM, HJ.; KIM, DJ.; LEE, KW.; HAN, SJ. Newly Developed Sarcopenia as a Prognostic Factor for Survival in Patients who Underwent Liver Transplantation. **PLoS One**. 2015 Nov 30;10(11):e0143966. doi: 10.1371/journal.pone.0143966. PMID: 26619224; PMCID: PMC4664264.
- KAMATH, P. S.; KIM, W. R. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). **Hepatology**, n. 45, v.3, p. 797-805, 2007. doi: 10.1002/hep.21563.
- KAPPUS, M. R.; WEGERMANN, K.; BOZDOGAN, E.; PATEL, Y.A; JANAS, G.; SHROPSHIRE, E.; PARISH, A.; NIEDZWIECKI, D.; MUIR, A. J.; BASHIR, M. Use of Skeletal Muscle Index as a Predictor of Wait-List Mortality in Patients With End-

Stage Liver Disease. **Liver Transplantation**. 2020 Sep;26(9):1090-1099. doi: 10.1002/lt.25802. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32433802.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. Berne e Levy: Fisiologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins Basic Pathology, 9th Edition, Elsevier - Saunders, Chapter 15 Liver, Gallbladder and Biliary Tract, The Liver, Clinical Syndromes, Table 15.1 and 15.2, Page 604.

KUMAR, V.; BENJAMIN, J.; SHASTHRY, V.; SUBRAMANYA B. K. G.; SINHA P. K.; KUMAR, G.; PAMECHA, V. Sarcopenia in Cirrhosis: Fallout on Liver Transplantation. **J Clin Exp Hepatol**. 2020 Sep-Oct;10(5):467-476. doi: 10.1016/j.jceh.2019.12.003. Epub 2019 Dec 31. PMID: 33029056; PMCID: PMC7527849.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D. G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GÖTZSCHE, P.; IOANNIDIS, J. P. A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med**. 2009 Jul;6(7):e1000100.

LIBERATI, A.; ALTMAN, DG.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GÖTZSCHE, P.; IOANNIDIS, J. P. A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med**. 2009 Jul;6(7):e1000100.

LIU, Y., NEUMANN, D.; GLATZ, J. F. C., LUIKEN, J. J. F. P. Molecular mechanism of lipid-induced cardiac insulin resistance and contractile dysfunction. **Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids**. 136:131–141, 2018. doi: 10.1016/j.plefa.2016.06.002.

LOPES, G.G.; FONTES, J. V. M.; DORNELLAS, I. P. D.; DE OLIVEIRA, J. M.; RIBEIRO, T. C. R. Manual De Gastroenterologia E Hepatologia: Manejo do paciente com alterações de enzimas hepáticas. São Paulo: Sanar, 2021.

MALINCHOC, M.; KAMATH, P. S.; GORDON, F. D.; PEINE, C. J.; RANK, J.; TER BORG, P. C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, n. 31, v.4, p. 864-71, 2000. doi: 10.1053/he.2000.5852.

MALLORY, F. B. Chronic Passive Congestion of the Liver. **The Journal of Medical Research**, v. 24, n. 2, p. 455-462, 1911. PMID: 19972005; PMCID: PMC2099013.

MASUDA, T.; SHIRABE, K.; IKEGAMI, T.; HARIMOTO, N.; YOSHIKAWA, T.; SOEJIMA, Y.; UCHIYAMA, H.; IKEDA, T.; BABA, H.; MAEHARA, Y. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. **Liver Transplantation**. 2014 Apr;20(4):401-7. doi: 10.1002/lt.23811. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24357065.

MERLI, M.; GIUSTO, M.; GENTILI, F.; NOVELLI, G.; FERRETTI, G.; RIGGIO, O. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. **Liver Int**. 2010;30:208–214.

MERLI, M.; GIUSTO, M.; GIANNELLI, V.; LUCIDI, C.; RIGGIO, O. Nutritional status and liver transplantation. **J Clin Exp Hepatol**. 2011;1:190–198.

MONTANO-LOZA, A. J.; MEZA-JUNCO, J.; BARACOS, VE.; PRADO, CM.; MA, M.; MEEBERG, G.; BEAUMONT, C.; TANDON, P.; ESFANDIARI, N.; SAWYER, MB.; KNETEMAN, N. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. **Liver Transplantation**. 2014 Jun;20(6):640-8. doi: 10.1002/lt.23863. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24678005.

MONTANO-LOZA, A. J.; MEZA-JUNCO, J.; PRADO, C. M.; LIEFFERS, J. R.; BARACOS, V. E.; BAIN, V. G. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 10 (2012), pp. 166-173, Article 173 e161.

NISHIKAWA, H.; ENOMOTO, H.; NISHIGUCHI, S.; IJIMA, H. Sarcopenic Obesity in Liver Cirrhosis: Possible Mechanism and Clinical Impact. **Int J Mol Sci**. 2021;22(4):1917. Published 2021 Feb 15. doi:10.3390/ijms22041917

NORTON, N. S.; NETTER, F. H. Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry: Chapter 22 Introduction to the Upper Limb, Back, Thorax and Abdomen. 2^o Edition. Elsevier Saunders, Page 3 nov. 2011. p.593 to 594.

O' GRADY, J. G.; PLOSON, E. J.; ROLLES, K. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. **Annals of Surgery**, n. 207, p. 373-9, 1988.

O'BRIEN, A.; WILLIAMS, R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. **Gastroenterology**. 2008 May;134(6):1729-40. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.001. Epub 2008 Mar 8. PMID: 18471550.

OLAVE, M. C.; GURUNG, A.; MISTRY, P. K.; KAKAR, S.; YEH, M.; XU, M.; WU, T. T.; TORBENSON, M.; JAIN, D. Etiology of cirrhosis in the young. **Human**

- pathology**, n. 96, p. 96–103, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.015>
- PELLICORO, A.; RAMACHANDRAN, P.; IREDALE, J. P. FALLOWFIELD, J. A. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. **Nature Reviews Immunology**, n. 14, pp. 181-194, 2014.
- PENG, Y.; QI, X.; GUO, X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine (Baltimore)**, n. 95, v. 8, p.e2877, 2016. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
- PERIYALWAR, P; DASARATHY, S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. **Clin Liver Dis**. 2012;16:95–131.
- PUGH, R. N.; MURRAY-LYON, I. M.; DAWSON, J. L.; PIETRONI, M. C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, n. 60, v. 8, p. 646-9, 1973. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
- RINGE, B.; QUADRENNI, A. L. Review on liver transplantation. **The American Journal of Gastroenterology**, n. 89, v. 8, p. 518-26, 1994.
- ROLANDO, N.; HARVEY, F.; BRAHM, J. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. **Hepatology**, n. 11, p. 49-53, 1990.
- SAIMAN, Y.; SERPER, M. Frailty and Sarcopenia in Patients Pre- and Post-Liver Transplant. **Clin Liver Dis**. 2021 Feb;25(1):35-51. doi: 10.1016/j.cld.2020.08.004. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33978582.
- SAUNDERS, J. B.; WALTERS JRF, DAVIES, P. A 20-year prospective study of cirrhosis. **Brit Med J** 1981; 282: 263–36.
- SAUNDERS, J. B.; WALTERS, J. R.; DAVIES, A. P.; PATON, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. **British Medical Journal**, n. 282, p. 263–36, 1981. doi: 10.1136/bmj.282.6260.263.
- SCHUPPAN, D.; NEZAM, H. A. Liver Cirrhosis. **Lancet**. 2008; 371(9615):838-851.
- SMITH, A.; BAUMGARTNER, K.; BOSITIS, C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. **American Family Physician**, v. 100, n. 12, p. 759-770, 2019. PMID: 31845776.

SØRENSEN, H. T.; THULSTRUP, A. M.; MELLEMKJAR, L.; JEPSEN, P.; CHRISTENSEN, E.; OLSEN, J. H.; VILSTRUP, H. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 56, n.1, p. 88-93, 2003. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00531-0. PMID: 12589875.

STANG, A. (2010) Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. **European Journal of Epidemiology**, 25, 603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>

Stang, A. (2010) Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. **European Journal of Epidemiology**, 25, 603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>

STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; VONKAULLA, K. N.; HERMANN, G.; BRITAIN, R. S.; WADDELL, W. R. Homotransplantation of the liver in humans. **Surgery, gynecology and obstetrics**, n. 117, p. 659-76, 1963.

STASI, C.; SILVESTRI, C.; VOLLER, F.; CIPRIANI, F. Epidemiology of liver cirrhosis. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**. 2015;5(3):p. 272. doi: 10.1016/j.jceh.2015.06.002.

TAN, Y.; DUAN, T.; LI, B.; ZHANG, B.; ZHU, Y.; YAN, K.; SONG, J.; LV, T.; YANG, J.; JIANG, L.; YANG, J.; WEN, T.; YAN, L. Sarcopenia defined by psoas muscle index independently predicts long-term survival after living donor liver transplantation in male recipients. **Quant Imaging Med Surg**. 2021 Jan;12(1):215-228. doi: 10.21037/qims-21-314. PMID: 34993073; PMCID: PMC8666738.

TANDON, P.; ISMOND, K. P.; RIESS, K.; DUARTE-ROJO, A.; AL-JUDAIBI, B.; DUNN, M. A.; HOLMAN, J.; HOWES, N.; HAYKOWSKY, M. JF.; JOSBENO, DA.; MCNEELY, M. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. **Journal of Hepatology**. 2018 Nov;69(5):1164-1177. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.017. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29964066.

TANDON, P.; MONTANO-LOZA, A. J.; LAI, JC.; DASARATHY, S.; MERLI, M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S147-S162. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.025. PMID: 34039486; PMCID: PMC9125684.

- TANDON, P.; NEY, M.; IRWIN, I.; MA, M. M.; GRAMLICH, L.; BAIN, V. G.; Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. **Liver Transplantation**. 2012;18:1209–1216.
- TANTAI, X.; LIU, Y.; YEO, YH.; PRAKTIKNJO, M.; MAURO, E.; HAMAGUCHI, Y.; ENGELMANN, C.; ZHANG, P.; JEONG, J. Y.; VAN V. J. L. A.; XIAO, H.; DENG, H.; GAO, X.; YE, Q.; ZHANG, J.; YANG, L.; CAI, Y.; LIU, Y.; LIU, N.; LI, Z.; HAN, T.; KAIDO, T.; SOHN, JH.; STRASSBURG, C.; BERG, T.; TREBICKA, J.; HSU, Y. C.; IJZERMANS, J. N. M.; WANG, J.; SU, G. L.; JI, F.; NGUYEN, M. H. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. **Journal of Hepatology**. 2022 Mar;76(3):588-599. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.006. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34785325.
- TOKUMOTO, Y.; HIASA, Y. Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi. **The Japanese journal of gastro-enterology**, n. 118, v. (1), p. 30–40, 2021. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi.118.30>
- TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The liver. **Current Biology**, v. 27, n. 21, p. R1147-R1151, 2017. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- VARELLA, D. Esteatose hepática. Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), 2016. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/esteatose-hepatica/>. Acesso em: 14, out. 2022.
- VERNON, G.; BARANOVA, A.; YOUNOSSI, Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 34, n.3, p.274-85, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
- WELCH, C. S. [Liver graft]. **Maroc Médical**, n. 34, v. 359, p. 514-5, 1955.
- XIONG, J.; HU, H.; KANG, W.; LI, Y.; JIN, P.; SHAO, X.; LI, W.; TIAN, Y. Peking Prognostic Score, Based on Preoperative Sarcopenia Status, Is a Novel Prognostic Factor in Patients With Gastric Cancer. **Front Nutr**. 2022 Jun 6;9:910271. doi: 10.3389/fnut.2022.910271. PMID: 35747263; PMCID: PMC9210445.
- YANG, M.; LIU, Y.; ZUO, Y.; TANG, H. Sarcopenia for predicting falls and hospitalization in community-dwelling older adults: EWGSOP versus EWGSOP2. **Scientific Reports**, n. 9, p. 17636, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53522-6>

ZHAI, M.; LONG, J.; LIU, S.; LIU, C.; LI, L.; YANG, L.; LI, Y.; SHU, B. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. **Aging**, n. 13, v. 1, p. 279–300, 2021. <https://doi.org/10.18632/aging.104127>

ZHANG, R.; TIAN, X.; QIN, L.; WEI, X.; WANG, J.; SHEN, J. Factors predicting abnormal liver function tests induced by Graves' disease alone: a retrospective cohort study. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n.19, p. e839, 2015. doi: 10.1097/MD.0000000000000839.