



CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LUIZ EDUARDO FONSECA MARTINS DE MORAES

**FORÇA DE PREENSÃO MANUAL COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM
PACIENTES COM DOENÇAS HEPÁTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador - BA

2023

LUIZ EDUARDO FONSECA MARTINS DE MORAES

**FORÇA DE PREENSÃO MANUAL COMO PREDITOR DE MORTALIDADE EM
PACIENTES COM DOENÇAS HEPÁTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública, para aprovação parcial
no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Raimundo Paraná
Ferreira Filho

Coorientador: Dr. Rafael Pinto Lourenço

Salvador - BA

2023

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| ASHT | American Society of Hand Therapists |
| AWGS | Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) |
| BCAA | Aminoácidos de Cadeia Ramificada |
| BIA | Bioimpedância |
| CID | Código Internacional de Doenças |
| DH | Doença Hepática |
| DHC | Doença Hepática Crônica |
| DHGNA | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica |
| DXA | Raios X de dupla energia |
| EWGSOP | European Work Group on Sarcopenia in Older People |
| FPM | Força de Preensão Manual |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| KGF | Quilograma-força |
| L3 | Terceira vértebra lombar |
| LFI | Índice de Fragilidade do Fígado |
| MAMC | Circunferência muscular do braço |
| MELD | Model for End-stage Liver Disease |
| NOS | Escala de Newcastle-Ottawa |
| NR | Não Relatado |
| RM | Ressonância Magnética |
| SARC-F | Análise do risco de sarcopenia |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| TCPE | Teste de Exercício Cardiopulmonar |
| TH | Transplante Hepático |
| TPP | Teste de Preensão Palmar |
| USG | Ultrassonografia |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |

RESUMO

Esse trabalho apresenta uma revisão sistemática acerca da força de preensão manual como preditor de mortalidade em pacientes hepáticos crônicos, tendo como objetivo avaliar de forma sistemática a relação entre o declínio da força muscular e a mortalidade em portadores de doenças hepáticas. Foi realizada uma análise dos dados obtidos na literatura, que evidenciam a associação de sarcopenia com aumento da mortalidade e taxas de complicações, bem como declínio da qualidade de vida. Nesse caminho, a FPM se mostra hábil como preditora de mortalidade, sobretudo com a utilização da dinamometria, com baixo custo e fácil mobilidade, e devem fazer parte da avaliação de rotina.

Palavras-chave: Sarcopenia; Força de preensão manual; Doença hepática crônica

ABSTRACT

This work presents a systematic review of handgrip strength as a predictor of mortality in chronic liver patients, with the objective of systematically evaluating the relationship between the decline in muscle strength and mortality in patients with liver diseases. An analysis of data obtained from the literature was carried out, which show the association of sarcopenia with increased mortality and complication rates, as well as a decline in quality of life. In this way, the HGS proves to be a skillful predictor of mortality, especially with the use of dynamometry, with low cost and easy mobility, and should be part of the routine evaluation.

Keywords: Sarcopenia; Handgrip strength; Chronic liver disease

Sumário

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 2. OBJETIVO | 7 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA..... | 7 |
| 3.1. DEFINIÇÃO, HISTÓRICO E IMPACTOS DA SARCOPENIA. | 7 |
| 3.2. FISIOPATOLOGIA DA SARCOPENIA NAS DOENÇAS HEPÁTICAS. | 7 |
| 3.3. EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO..... | 8 |
| 3.4. TESTE DE PREENSÃO PALMAR..... | 9 |
| 3.5. TRATAMENTOS EXISTENTES..... | 10 |
| 4. METODOLOGIA | 10 |
| 4.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA..... | 10 |
| 4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE..... | 11 |
| 4.3. PROCESSO DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS..... | 11 |
| 4.4. ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS..... | 11 |
| 4.5. HOMOGENEIDADE DOS ESTUDOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA | 12 |
| 5. RESULTADOS | 12 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 20 |
| 7. CONCLUSÃO | 24 |

| | | |
|-------------------|--------------------------------|------------------|
| <u>8.</u> | <u>REFERÊNCIAS.....</u> | <u>24</u> |
| <u>9.</u> | <u>ORÇAMENTO.....</u> | <u>26</u> |
| <u>10.</u> | <u>CRONOGRAMA.....</u> | <u>27</u> |

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Hepáticas Crônicas (DHC) são um importante problema de saúde pública em todo o mundo, visto a elevada morbimortalidade com internações e tratamentos, que resulta em aumento do dispêndio econômico para os sistemas. No Brasil, essa realidade não é diferente. Nader et al. (1), realizaram um estudo com dados do Sistema Único de Saúde no período entre 2001 e 2010, o qual evidenciou as Doenças Hepáticas (DH) como 8ª causa de morte na população do país. Ainda no estudo em questão, dentre as patologias hepáticas, as hepatites B e C e a cirrose não viral se mostraram responsáveis pela maioria dos agravos, afetando pacientes ainda em idade produtiva (1,2).

Dentre as complicações decorrentes das Doenças Hepáticas, uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de força, função e massa muscular esquelética se destaca: a sarcopenia (3). Essa, apresenta desenvolvimento mais precoce e perdas musculares de forma mais acelerada em pacientes portadores dessa doença crônica. Adicionalmente, outras implicações desse processo podem ser observadas, sendo a perda da Força de Preensão Manual (FPM), ocorrência de quedas, aumento da morbidade e mortalidade as principais delas. (1,3)

O termo sarcopenia é relativamente novo, visto que era conhecido como atrofia muscular da senescência. (3) Foi através de um consenso de entidades europeias de 2019, o European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), que a síndrome foi recontextualizada, ganhando o status de doença muscular, inclusive com Código Internacional de Doenças (CID) (3). Quanto às causas gerais, as principais incluem o envelhecimento, secundária às doenças crônicas – sobretudo hepáticas –, má nutrição, causas inflamatórias, por medicações e outras diminutas (3,4).

Em relação à evolução da doença, é verificado prognóstico pior a pacientes sarcopênicos quando comparados aos não sarcopênicos, em especial analisando o tempo de internamento hospitalar e ocorrência de úlceras por pressão, uso prolongado de ventilação mecânica e outras complicações (3). Esses fatores culminam na associação de maior mortalidade em pacientes hepatopatas quando esses apresentam baixa FPM, um vigoroso indício de sarcopenia (3).

Em termos diagnósticos, avaliar a massa muscular esquelética é um importante limitante. O uso do Índice de Massa Corporal (IMC) no diagnóstico e acompanhamento de DHC, apesar de se mostrar uma ferramenta de fácil utilização e

baixo custo, camufla resultados através da possibilidade de superestimar os dados e categorizar pacientes com elevação da massa corporal devido à outras questões que não necessariamente percentual de gordura, tais como ascite, edema, carcinomas hepáticos etc. Dispositivos mais precisos, como a Tomografia Computadorizada (TC) – exame de imagem com melhor aporte tecnológico, realizado na porção lombar da coluna vertebral à nível de L3 – Ressonância Magnética (RM) e a absorciometria bifotônica de raio X, são custosos e exigem locomoção dos pacientes (5,6).

Como alternativas diante das limitações, métodos de triagem, como o SARC-F (sem versão em português) – composto por cinco questões, que analisam força, auxílio para deambular, levantar da cama/cadeira sem apoio, subir escadas, histórico de quedas recentes e/ou recorrentes e circunferência da panturrilha – são utilizados na identificação primária de pacientes em risco, com investigação diagnóstica completa à posteriori. Nesse âmbito, o TPP (Teste de Preensão Palmar) é um método de análise da FPM, a qual se caracteriza por detectar a perda de força e massa muscular antes de outras medidas antropométricas. Essa vantagem o torna primeiro passo para o diagnóstico da sarcopenia e, quando abaixo do valor estabelecido como referência, o indivíduo já é classificado como pré-sarcopênico, além da possibilidade de utilização para triagem de risco nos portadores de DH. Outras vantagens desse método são a praticidade, mobilidade e baixo custo do procedimento. Sua aferição é realizada através de um dispositivo denominado dinamômetro (7).

Dado que a diminuição da FPM aumenta o risco de morte dos pacientes com doenças no fígado, piora a qualidade de vida destes e ainda eleva o número de complicações da patologia, esse estudo pode contribuir para reduzir as lacunas de conhecimento que permeiam o assunto devido à insuficiência na literatura de trabalhos que abordem tal questão. Identificar precocemente a sarcopenia através da dinamometria em contraste com outros métodos antropométricos mais demorados e dispendiosos é a finalidade principal, além de analisar os benefícios da incorporação da ferramenta na prática clínica dos profissionais de saúde, vindo a possibilitar melhor prognóstico, tratamento e qualidade de vida para os pacientes.

2. OBJETIVO

Descrever nos estudos a relação entre a baixa força muscular e a mortalidade de pacientes com doenças hepáticas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Definição, histórico e impactos da sarcopenia.

Sarcopenia é um termo relativamente novo, que se refere à uma doença caracterizada pela perda de força, massa muscular e função física da musculatura estriada esquelética, a qual era conhecida como atrofia muscular da senescência. O termo sarcopenia foi utilizado em 1989 pela primeira vez, fazendo referência à perda de massa muscular associada à velhice (2). Foi no consenso de entidades europeias de 2019 (EWGSOP 2) que a sarcopenia ganhou o status de doença muscular, inclusive com Código Internacional de Doenças (CID) (3). Não obstante, pesquisas na área indicam que a perda de massa e força muscular está associada a outras causas além da idade avançada, como doenças crônicas e estados inflamatórios. As complicações são diversas, sendo as principais: O aumento do tempo de internação hospitalar, redução da qualidade de vida, desenvolvimento de complicações e aumento da mortalidade. Ainda nesse sentido, Kim et al. (2017) evidenciam a sarcopenia relacionada à DH como fator exacerbador de risco para diminuição da força de preensão manual, complicações e mortalidade.

3.2. Fisiopatologia da sarcopenia nas doenças hepáticas.

A fisiopatologia da sarcopenia inclui fatores endógenos e exógenos. Nesse sentido, há aumento do catabolismo muscular através da via da miostatina – proteína secretada pelas células musculares, que atuam sobre as mesmas como inibidoras de seu crescimento, constituindo um fator limitante ao desenvolvimento muscular normal –, aumento de degradação proteica por inibição da via mTor – proteína que atua no crescimento, proliferação e manutenção das células – e volume de gordura na musculatura, combinados com resistência insulínica, menor ingestão de proteínas e calorias de maneira geral, além do sedentarismo. Fatores esses que tornam a síndrome mais prevalente nos pacientes com doença hepática crônica e se associam ao pior prognóstico nesse grupo (8).

A DHC pode ser ocasionada por diversas patologias progressivas –hepatites virais B e C, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e consumo de bebidas alcoólicas – e tem como estágio final a fibrose hepática progressiva, com completa desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão, findando no desenvolvimento da cirrose hepática (9). Ainda nesse viés, estudos iniciais que investigaram o “turnover” proteico muscular em pacientes hepatopatas sugerem que a síntese de proteínas seja menor nesses pacientes. Uma possibilidade é que o músculo esquelético – como mecanismo de proteção – realiza captação da amônia disponibilizada de forma excessiva em pacientes portadores de injúrias hepáticas, como resultado da disfunção, desvio portossistêmico e prejuízo na ureagênese. A maior captação da amônia pelo músculo esquelético na hiperamônemia tem como objetivo prevenir a neurotoxicidade da amônia. Contudo, os estudos supracitados sugerem que o acúmulo demasiado dessa substância tóxica no interior dos músculos resulte no desenvolvimento de sarcopenia (10).

3.3. Epidemiologia e diagnóstico

A prevalência da sarcopenia em pacientes com DHC é de 25-75%, sendo a população masculina como principal alvo (11). Para avaliar a sarcopenia, são utilizados métodos de antropometria, bioimpedância, RM e TC, analisando, sobretudo, o músculo psoas, ao nível de L3 (3). Além disso, a Força de Preensão Manual (FPM) é considerada em diversos estudos, por ser um bom preditor de desempenho físico e muscular dos pacientes com doença hepática, sendo aferida através do Teste de Preensão Palmar (TPP) (3). Dessa forma, o teste em questão se mostra interessante para incorporação na prática clínica ambulatorial, tendo em vista a promoção de saúde através da prevenção, uma vez que é um exame de baixo custo agregado, além fácil aplicabilidade e possibilidade de mobilizar o aparelho utilizado, o dinamômetro. Assim, a dinamometria é feita tendo como base os parâmetros de normalidade estabelecidos pela EWGSOP 2 (maior que 27kg para indivíduos do sexo masculino e maior do que 16kg para indivíduos do sexo feminino) (3) e, tendo resultado aquém do esperado, o paciente é encaminhado para realização de exames de composição corporal de imagem - RM, TC, USG (Ultrassonografia) - a fim de analisar quantitativa e qualitativamente a musculatura esquelética, para então proceder aos testes de performance, a exemplo do teste de sentar-levantar e outros.

3.4. Teste de preensão palmar

Essa prova tem como principal objetivo estimar a função musculoesquelética por meio da boa reprodutibilidade para a medida da força de preensão manual voluntária máxima, utilizando-se um aparelho denominado dinamômetro. O TPP é bom índice para avaliar a força muscular total, podendo também refletir o comprometimento da capacidade funcional. Ademais, a FPM é uma ferramenta útil para identificar declínio da força e função muscular na prática clínica, possibilitando o estancamento e intervenções mais precoces e eficazes, a fim de obter um melhor prognóstico e redução da mortalidade (12).

A American Society of Hand Therapists (ASHT) recomenda que o avaliado esteja posicionado com o ombro levemente aduzido, cotovelo fletido a 90°, antebraço em posição neutra e com o punho em extensão de 0° a 30° (7). Assim, o avaliador solicita que o paciente aperte o dinamômetro o mais forte possível e mantenha por 3 segundos, sendo verificado o valor em Kgf (quilograma-força) atingido. Esse teste deve ser realizado 3 vezes e considerado o maior valor obtido das tentativas. Os valores de referência variam entre os sexos feminino e masculino, faixa etária, membro dominante e não dominante, além de serem variáveis de acordo com a nacionalidade do paciente avaliado. O EWGSOP2 adota como referência, diminuição da FPM valores <27Kgf para homens e <16kgf para mulheres de forma geral, tendo outras subdivisões mais específicas e precisas (3).

A sarcopenia não é exclusiva ao paciente cirrótico, podendo estar presente em pacientes idosos não cirróticos e obesos, onde há infiltração da gordura por entre as fibras musculares, ocasionando a perda do tônus. A sarcopenia causada pela idade teve seus critérios diagnósticos também atualizados em 2019 – no EWGSOP – sendo incluído a baixa força muscular como critério principal, seguido da menor quantidade de músculo e baixo desempenho físico como critério adicional de qualificação (3). Pacientes em estágios avançados de DH costumam apresentar desnutrição proteico-energética, além de perda de massa e força muscular. As alterações na composição corporal são explicadas pela redução no anabolismo celular, disfunções metabólicas, absorção inadequada de nutrientes e falta dos efeitos tróficos da atividade física, cursando – por conseguinte – com diminuição da sobrevida e aumento da morbidade (8,13). Ainda nesse sentido, apesar de existirem poucos artigos publicados acerca de um tema tão relevante quanto esse, pesquisas já consolidadas evidenciam relação impactante entre a perda de massa muscular e a mortalidade. Ademais, a medida da

função muscular se mostra muito mais efetiva, dado que representa um indicador dinâmico, enquanto a aferição da composição corpórea denota o estado nutricional de maneira quantitativa. Entre as medidas de força muscular voluntária, a FPM é uma medida validada e de prática execução que reflete a maior força originária da associação da musculatura intrínseca e extrínseca (14).

3.5. Tratamentos existentes

A sarcopenia é um importante problema de saúde pública, dado que os custos de saúde de pacientes sarcopênicos aguardando transplante hepático são muito maiores quando comparados aos não sarcopênicos (3). Apesar da expectativa ser de que os transplantes hepáticos revertam complicações importantes como a ascite e hipertensão portal, a sarcopenia pode permanecer e até piorar após o procedimento, sendo que apenas 6,1% dos pacientes conseguem reverter o quadro de sarcopenia após o transplante hepático (15). Um dos tratamentos mais difundidos atualmente consiste em estimular o anabolismo muscular através da prática de atividades físicas, intervenções nutricionais – lanches noturnos – ou até mesmo a suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) (16).

Nesse sentido, tão importante quanto tratar complicações graves em pacientes portadores de DHC, tais como a sarcopenia, é prevenir a ocorrência delas. Assim sendo, a análise da FPM pode se mostrar um excelente método preditor de mortalidade em pacientes cirróticos, sobretudo devido à praticidade de aplicação do teste, mobilidade e baixo custo agregado ao procedimento, sendo proposto, inclusive, sua utilização incorporada à prática clínica dos profissionais de saúde, ensejando um diagnóstico precoce, melhor prognóstico, possível tratamento e qualidade de vida para o paciente.

4. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em que foi utilizado o método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

4.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Todos os estudos originais que investigaram a força de pressão manual em pacientes com diagnóstico de doença hepática foram identificados por uma pesquisa sistemática. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed / MEDLINE, EMBASE e LILACS de 18 de maio até 20 de agosto de 2022. Foram utilizados os

boleadores OR e AND com as seguintes palavras chaves: *Sarcopenia, muscle mass, muscle strength, muscle strength dynamometer, liver diseases*.

4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis todos os estudos limitados a seres humanos e publicados em inglês que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- (1) desenho do estudo: observacionais;
- (2) exposição: pacientes com baixa força muscular, maiores que 18 anos com diagnóstico de doença hepática e
- (3) resultado: mortalidade e admissão em UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

Critérios de exclusão:

Os estudos foram excluídos com base nos seguintes critérios:

- (1) desenho / tipo do estudo: ensaios clínicos, artigos de revisão, editoriais, carta ao editor, revisões sistemáticas, metanálise.;
- (2) exposição: estudos que não usam dinamometria;
- (3) desfechos: estudos que não incluíram mortalidade.

4.3. PROCESSO DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS

A ferramenta Rayyan foi utilizada na triagem dos estudos angariados das bases de dados, a fim de permitir remoção de duplicidades, cegamento e seleção dos estudos a partir da leitura de títulos e resumos. Após triagem inicial, os estudos selecionados foram lidos na íntegra e as informações extraídas. Dentre elas, o desenho do estudo, país analisado, número de pacientes envolvidos, número de pacientes com baixa força muscular, aferição da força de preensão manual, desempenho físico, mortalidade e admissão em UTI. Dois avaliadores independentes (LEFMM e CNPSS) realizaram a leitura dos estudos e conduziram triagem, tendo um terceiro avaliador (RPL) ajuizado as divergências.

4.4. ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS

A qualidade de cada estudo foi avaliada de maneira individual, através da análise de risco de viés, utilizando a ferramenta de avaliação de qualidade de Newcastle-Ottawa: Escala de avaliação de qualidade (NOS), indicada para estudos coortes, que é uma escala de sistema estelar (*) classificada de 0-9, tendo 3 domínios (Seleção, Comparabilidade e Desfecho/Resultado). Escores mais elevados traduzem melhor

qualidade. Os estudos foram categorizados como baixa (até 5 estrelas), moderada (6 a 8 estrelas) e alta qualidade (9 estrelas).

4.5. HOMOGENEIDADE DOS ESTUDOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A presente revisão seguiu o modelo PRISMA e realizou a análise de heterogeneidade nos estudos após análise qualitativa.

5. RESULTADOS

Foi realizada a busca sistemática nas bases de dados PubMed / MEDLINE, EMBASE e LILACS utilizando os descritores: Sarcopenia OR muscle mass AND Muscle Strength OR Muscle Strength Dynamometer AND Liver Diseases, o que resultou em 561 artigos publicados entre os anos de 1987 e 2022 nos idiomas inglês, português e espanhol. De início, 75 estudos foram excluídos por estarem em duplicidade. Foram lidos – pelos dois avaliadores – os títulos e resumos dos demais artigos encontrados e destes, 433 foram desprezados por não estarem em conformidade com o desenho de estudo e população requerida. Os 53 artigos restantes foram lidos na íntegra e, destes, 46 foram excluídos por desconformidade com o estudo. Deste modo, 7 estudos (Alan et al. 2021; Anoop et al. 2021; Giammauro et al. 2020; Giliane et al. 2020; Giliane et al. 2017; Jennifer et al. 2019; Toshimi et al. 2016) foram selecionados para análise qualitativa (Figura 1).

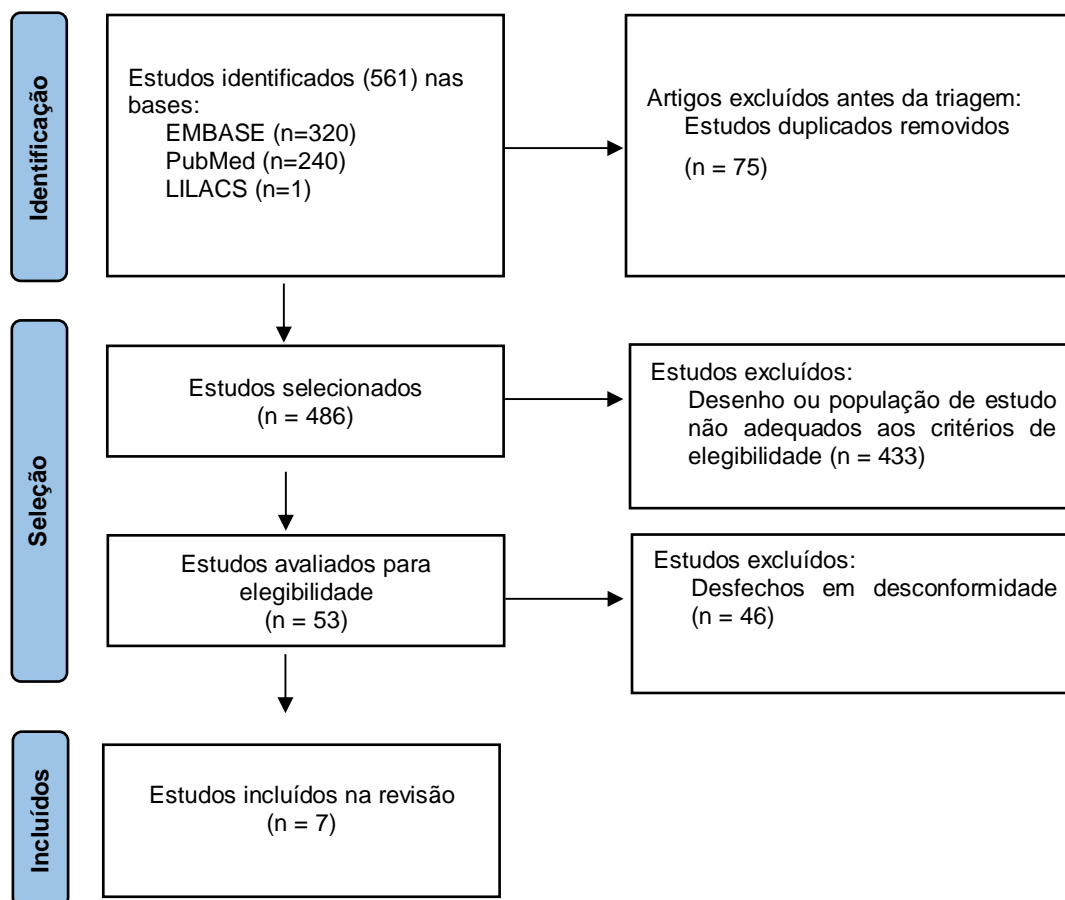


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

Foi realizada a avaliação qualitativa e do risco de viés através da escala de Newcastle-Ottawa e 100% dos estudos selecionados apresentaram qualidade moderada (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação do risco de viés dos estudos

| Estudos | Seleção | | | Comparabilidade | | Desfecho/Resultado | | | Total (0-9) | Qualidade do estudo |
|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|---|---|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|
| | Representatividade | Seleção da coorte não exposta | Determinação da exposição | Ponto final não presente no início | Ajuste para variáveis confundidoras | Avaliação do resultado | Duração do seguimento | Acompanhamento de adequação | | |
| Alan et al. 2021 | | * | * | * | * | * | * | * | 7 | Moderada |
| Anoop et al. 2021 | | * | * | * | * | * | * | * | 7 | Moderada |
| Giammauro et al. 2020 | * | * | * | | * | * | * | * | 8 | Moderada |
| Giliane et al. 2020 | | * | * | * | * | * | * | * | 7 | Moderada |
| Giliane et al. 2017 | * | | * | * | * | * | * | * | 7 | Moderada |
| Jennifer et al. 2019 | * | * | * | * | * | * | * | * | 8 | Moderada |
| Toshimi et al. 2016 | * | * | * | | * | * | * | * | 7 | Moderada |

A maioria dos estudos utilizaram o desenho do tipo coortes prospectivas (85,7%), que avaliou a relação estabelecida entre a diminuição da FPM e mortalidade em pacientes portadores de hepatopatias em populações heterogêneas de diversos países (Estados Unidos, Brasil, Itália, Índia, Austrália, Japão). Alguns dos dados presentes na tabela apresentam valores comparativos para intervalos de tempos distintos. A exemplo, Giammauro et al. utilizaram 90 dias como parâmetro para os números encontrados, enquanto Alan et al. e Anoop et al. o fizeram com 1 ano de acompanhamento (17–19) (Tabela 2).

Tabela 2. Resumo dos estudos que avaliam força de prensão manual como preditor de mortalidade em pacientes com doenças hepáticas.

| Estudos | País | Desenho do estudo | N | Parâmetro diagnóstico | Modelo equipamento/Software | N baixa força muscular | Média força muscular | N força normal | Mortalidade Geral | Mortalidade força baixa | Mortalidade força normal |
|-----------------------|-----------|----------------------|-----|---------------------------------|---|------------------------|--|----------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|
| Alan et al. 2021 | Austrália | Coorte retrospectiva | 109 | Dinamômetro de mola única, TECP | NR | NR | 33Kg | NR | 5% | NR | NR |
| Anoop et al. 2021 | Índia | Coorte prospectiva | 219 | IMC, TC, USG, dinamometria | NR/NR/DHD-1, Saehan Corporation, Coreia do Sul; software slicer versão 4.10.2. | 172 | NR | NR | NR | 20% | 8,5% |
| Giammauro et al. 2020 | Itália | Coorte prospectiva | 234 | TC, dinamometria | versão 5.0 (ToVision), NR Balança eletrônica (BOD POD®; Medição de vida Instruments/ adipômetro (Lange®, Tecnologia Beta Incorporada, Cambridge, EUA) | 68 | 30,8kg | 166 | 5% | 3% | 1% |
| Giliane et al. 2020 | Brasil | Coorte prospectiva | 124 | IMC, dinamometria, DXA | estadiômetro (Sanny, São Paulo, SP, Brasil) /Hologic Inc.®, Bedford, MA, EUA) software APEX versão 4.02. | 22 | Sarcopênicos: 18,3 ± 5,1 kg Não sarcopênicos: 30,8 ± 8,0 kg | 102 | NR | NR | NR |
| Giliane et al. 2017 | Brasil | Coorte prospectiva | 144 | DXA, dinamometria | Discovery Hologic, Bedford, MA - software APEX (versão 4.02; Hologic)/ Charder Co. | 19 | Cirróticos: 25,00 ± 8,40 Controle: 39,69 ± 6,27 | 125 | 38,89% | NR | NR |

| | | | | | Ltd., Taichung City, Taiwan). | | | | | | |
|-------------------------|-------------------|-----------------------|------|---------------------------|---|-----|------------------------|-----|-------|-----|-------|
| Jennifer et al. 2019 | Estados Unidos | Coorte prospectiva | 1108 | LFI, IMC, dinamometria | Liver frailty index (University of California San Francisco)/NR/NR. | 290 | H - 33kg M - 20kg | 818 | 15,5% | 8% | 4% |
| | | | | | | | | 62 | | | |
| Toshimi et al. 2016 | Japão | Coorte prospectiva | 72 | BIA, dinamometria | InBody 720 (InBody, Tóquio, Japão) | 10 | H - 32,2kg M - 17kg | | 9,72% | 40% | 4,83% |

NR: não relatado. LFI: Índice de Fragilidade do Fígado (força de prensão, levantar-se da cadeira e equilíbrio). DXA: Raios X de dupla energia. TC: Tomografia Computadorizada. BIA: Bioimpedância Elétrica Multifrequêncial. TECP: Teste de Exercício Cardiopulmonar.

Os estudos incluídos apresentaram diferentes padrões para classificação da sarcopenia, variando o instrumento utilizado e os valores de referência. Além do dinamômetro utilizado no TPP, mecanismos complementares foram utilizados para calcular a FPM e diagnosticar a patologia em foco, dentre estes, IMC (42,9%), DXA (28,6%), TC (28,6%), BIA (14,3%), LFI (14,3%), USG (14,3%). Quanto às referências, não há consenso em relação a esse marcador, apesar da grande maioria dos estudos existentes utilizarem o valor convencionado na EWGSOP 2010 (FPM <27 kg para homens e <16 kg para mulheres) (16–22).

6. DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou que a diminuição da FPM tem potencial aplicabilidade como preditora de mortalidade em pacientes com DHC, sendo no mínimo duas vezes maior a mortalidade em indivíduos frágeis quando comparados aos de força normal (21).

Em relação ao risco de morte, Jennifer et al. avaliaram dentre os candidatos a transplante hepático (TH) em lista de espera, um aumento de até 3 vezes em pacientes sarcopênicos obesos classes II ou superior quando comparados aos não obesos (21). A fragilidade também foi associada a um risco 2 vezes maior de mortalidade em candidatos não obesos e aqueles com obesidade classe 1. Foram excluídos do estudo os participantes com carcinoma hepatocelular. O LFI foi calculado como: $(-0,330 \times \text{sexo} - \text{comprimento ajustado da pegada}) + (-2,529 \times \text{número de apoios de cadeira por segundo}) + (-0,040 \times \text{tempo de equilíbrio}) + 6$. Para classificação, os pontos de corte definiram ausência de fragilidade (pontuação LFI <3,2), pré-fragilidade (pontuação LFI de 3,2 a <4,5) e fragilidade (pontuação LFI $\geq 4,5$). Com relação ao IMC, 22,2% apresentavam obesidade grau 1 e 17,3% obesidade grau 2 ou maior (21). Apesar disso, o índice não deve ser tomado como parâmetro absoluto quando utilizado de maneira isolada, uma vez que pode representar um aumento de peso em decorrência de ascite e não apenas por gordura ou massa muscular esquelética, sobretudo em pacientes portadores de hepatopatias.

Outro importante fator que pode explicar o achado de Jennifer et al. é o fato de que candidatos com obesidade classe 1 e classe 2 ou superior eram mais propensos a serem mais velhos (classe 1, 57,3 anos; classe 2, 55,8 anos; não obesos, 54,6 anos) e mais propensos a ter esteato-hepatite não alcoólica (classe 1, 23,6%; classe 2 ou superior, 29,2%; não obesos, 11,9%) do que candidatos não obesos. Essa conjectura se respalda no fato de que a prevalência de fragilidade foi semelhante entre os candidatos não obesos, com obesidade classe 1 e obesidade classe 2 ou superior (não obesos, 25,4%; classe 1, 26,0%; classe 2 ou superior, 29,2%) (21).

A FPM e TCPE (Teste de Exercício Cardiopulmonar) foram capazes de identificar candidatos com alto risco de resultados adversos após transplante hepático no estudo de Alan et al. Diferentemente, Toshimi et al. investigaram de maneira prospectiva os efeitos da sarcopenia pré transplante na sobrevida e examinaram as mudanças sequenciais nos parâmetros sarcopênicos após Transplante de Fígado de Doador Vivo (TFDV). Informações sobre avaliações de reservas fisiológicas, bioquímica, modelo para Doença Hepática em Estágio Final (MELD) e pontuações de Child-Pugh foram registradas no momento da avaliação do transplante e coletadas através de prontuários em papel e eletrônicos no estudo de Alan et al. (17).

Os pacientes candidatos a transplante eram predominantemente do sexo masculino (66%) e com idade média de 57 anos (50-63) e pontuação MELD mediana de 16 (10-20). Quanto à etiologia da DH, a mais prevalente foi a combinação de vírus da hepatite C e carcinoma hepatocelular (19,6%), seguida de hepatopatia alcoólica (17,0%). Durante o acompanhamento de 12 meses do estudo, 6 óbitos foram registrados (5%) e as causas incluem, em sua maioria, patologias prévias (insuficiência cardíaca, microangiopatia trombótica progressiva, glioblastoma etc.), resultando que nem a FPM nem a MAMC (Circunferência muscular do braço) fossem associadas à mortalidade na análise univariada ou multivariada, apesar da FPM ter sido associada ao tempo de permanência hospitalar quando ajustada para idade e sexo (17). A MAMC não foi um instrumento útil neste estudo e não se associou a nenhum dos desfechos clínicos avaliados. A baixa FPM foi associada à sepse pós transplante hepático precoce e permanência hospitalar prolongada na análise totalmente ajustada. Houve um baixo número de óbitos durante o primeiro ano pós-transplante e, por conseguinte, poder estatístico limitado para detectar associações de nossas medidas de reserva fisiológica com mortalidade em 1 ano (17).

Dos 72 pacientes participantes do estudo de Toshimi et al., 10 (14%) eram sarcopênicos antes do transplante e os outros 62 pacientes (86%) eram não sarcopênicos(16). Os candidatos frágeis apresentaram taxas de Sobrevida Global (SG) significativamente menores quando comparados àqueles sem sarcopenia ($P < 0,001$), sendo a SG para todos os pacientes no período de 1 ano de 94%(16). O estudo japonês sugere então, que a sarcopenia pré-transplante está concernente com o aumento da mortalidade, visto que a taxa de mortalidade foi consideravelmente maior para os sarcopênicos (40%) quando comparados aos não sarcopênicos (4,84%) (16).

Quanto ao diagnóstico, Giliane et al. avaliaram a eficácia de métodos aditivos na identificação da sarcopenia em pacientes cirróticos de forma mais prática, além de estimar o risco de mortalidade quando outros dispositivos de referência não estão disponíveis, através de análise post-hoc de dados de um estudo prospectivo principal (22). A baixa massa muscular esquelética foi definido como DXA-ASMI $\leq 7 \text{ kg/m}^2$ e a baixa força muscular esquelética foi definida como FPM não dominante $\leq 25 \text{ kg}$. A análise com apenas variáveis bioquímicas mostrou significância a partir dos níveis de globulina ($\geq 4,8 \text{ g/dL}$) e sódio ($< 132 \text{ mEq/L}$), sendo encontrado que 15% dos pacientes tinham baixa massa muscular esquelética, enquanto 85% dos pacientes não apresentavam. O uso de variáveis antropométricas, circunferência da panturrilha $< 33,0 \text{ cm}$, músculo do braço circunferência $< 23,0 \text{ cm}$ e valor da dobra cutânea tricípital $< 8,8 \text{ mm}$ em conjunto, determinaram que 29% dos pacientes tinham baixa da massa muscular esquelética e 71% não apresentavam. A prevalência de massa muscular baixa e adequada pelo método de referência são de 30% e 70%, respectivamente. Ambos os modelos mostraram excelente precisão (0,94 [0,89; 0,98], boa sensibilidade (0,68 [0,45; 0,86]) e excelente especificidade (1,00 [0,96; 1,00]).

De acordo com ambos os modelos, o risco predito de morte para um indivíduo com sarcopenia foi cerca de seis vezes maior do que para pacientes não sarcopênicos, levando em consideração que apenas os óbitos relacionados diretamente às complicações da cirrose foram contabilizados(22).

Ainda quanto ao diagnóstico, ambos os estudos de Giliane et al. utilizaram pacientes do sexo masculino, valendo-se de técnicas existentes que foram aplicadas de maneira inovadora para estimar a massa muscular esquelética(20,22). Analisaram a interferência da ascite em pacientes cirróticos quanto a avaliação precisa do músculo esquelético no diagnóstico de sarcopenia, além de hipotetizarem que a

medição do índice do músculo esquelético apendicular (ASMI) com absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) melhora o diagnóstico de sarcopenia em pacientes cirróticos, pois o ASMI não inclui o compartimento abdominal cheio de líquido(22). Além disso, avaliaram se a ASMI é influenciada por ascite, edema de membros inferiores e prediz mortalidade isoladamente ou combinada com a FPM em pacientes cirróticos (20). Os modelos antropométricos foram combinados com variáveis bioquímicas, obtendo boa sensibilidade e especificidade, ao prever mortalidade 6 vezes maior em pacientes com sarcopenia em relação aos pacientes não sarcopênicos, utilizando ASMI e FPM, práticas simples e baratas para tal feito(22).

No estudo publicado em 2020, Giliane et al. propuseram ponto de corte próprios para analisar os pacientes e os estabelecidos pela EWGSOP, em que encontraram valores discrepantes quanto à mortalidade em indivíduos de força normal quando comparados aos de força baixa, sendo de 73,70% para o ponto de corte próprio e 54,80% pelo ponto de corte do EWGSOP, representando um aumento de 34,49% na letalidade quando utilizam os meios propostos em seu estudo(22). Foram utilizados, além da dinamometria, meios antropométricos (peso, estatura, dobras cutâneas bíceps, tríceps, subescapular e suprailíaca, circunferências musculares da panturrilha, cintura, quadril e braço), bioquímicos (Bilirrubina e suas frações; o tempo de protrombina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, alfa-fetoproteína, sódio, albumina, creatinina, proteína total, globulina, hemoglobina, glicemia de jejum, os níveis de potássio e ureia no plasma, contagem de plaquetas e hematócrito) e massa muscular esquelética com absorciometria de raios x de dupla energia (DXA)(20,22).

Diferentemente de Giliane et al, 2020 e Anoop et. al, 2021 que trouxeram o EWGSOP como referência principal em seu estudo - grupo apresentou o primeiro e mais amplamente utilizado consenso que recomendou pontos de corte de massa muscular, força muscular e desempenho físico para diagnosticar e avaliar a sarcopenia - o estudo de Chen et al, 2016 analisou a patologia com base no Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS), o qual foi criado por especialistas e pesquisadores de países asiáticos que viram a necessidade de adaptar os critérios à tal população, devido às diferenças de etnia, antecedentes genéticos e tamanho corporal (18,22,23).

Nesse sentido, os resultados dos trabalhos evidenciaram que a utilização da FPM inferior a 26kg para homens e 18kg para mulheres como referência para critério de baixa força muscular, as taxas de prevalência de sarcopenia em 949 idosos

selecionados aleatoriamente no Japão foi 9,6% para homens e 7,7% para mulheres (23). Contudo, utilizando os critérios propostos do EWGSOP no mesmo grupo, essas taxas se tornaram mais altas e mais próximas entre ambos os sexos, sendo de 13,8% em homens e 12,4% em mulheres (23). A importância dessa variação é analisar, sobretudo, como a utilização de diferentes critérios diagnósticos podem produzir resultados marcadamente divergentes, de acordo com as particularidades de cada região do globo.

Algumas limitações existiram no estudo, dentre elas a ausência de um valor de referência universal para a FPM, sendo por isso, empregados diversos valores de corte a depender do autor dos trabalhos e dos países de origem, além de haver diversidade quanto ao tempo de acompanhamento dos estudos, sendo bastante discrepante em determinados estudos, o que impacta diretamente nos valores obtidos ao final desses trabalhos e que devem ser levados em consideração.

7. CONCLUSÃO

Muitas discussões cercam a utilização de métodos diagnósticos e a heterogeneidade dos valores de referência para definição da sarcopenia em pacientes com doenças hepáticas crônicas (DHC). Nessa perspectiva, a FPM se mostra eficiente como preditora de mortalidade nesses pacientes, sobretudo com a utilização da dinamometria, que apresenta baixo custo e fácil mobilidade, e devem fazer parte da avaliação de rotina.

8. REFERÊNCIAS

1. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GAN. Burden of liver disease in Brazil. *Liver International*. 2014;34(6):844–9.
2. Rosenberg IH. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1 [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/127/5/990S/4724144>
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Vol. 48, *Age and Ageing*. Oxford University Press; 2019. p. 16–31.

4. Campos MTF de S, Monteiro JBR, Ornelas APR de C. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. *Revista de Nutrição* [Internet]. 2000 Dec [cited 2022 Jun 4];13(3):157–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732000000300002&lng=pt&tlng=pt
5. Silva T, Menezes A, Gonzalez M. Otimização de ferramentas de baixo custo para triagem e diagnóstico da sarcopenia. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. 2019;
6. Romagna ES. Sarcopenia avaliada através de Tomografia Computadorizada em Pacientes com Cirrose. 2019.
7. De A, Fernandes A, Carlos J, Marins B. Teste de força de preensão manual: análise metodológica e dados normativos em atletas. *Fisioter Mov.* 2011;24(3):567–78.
8. Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. Vol. 20, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2004. p. 61–86.
9. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. Vol. 93, *Medical Clinics of North America*. 2009. p. 787–99.
10. Olde Damink SWM, Deutz EP, Dejong HC, Soeters PB, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. Vol. 41, *Neurochemistry International*. 2002.
11. 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 Oct 1;12(10).
12. Mendes J, Azevedo A, Amaral TF. Força de preensão da mão: quantificação, determinantes e utilidade clínica. *Arq Med, Porto*, v 27, n 3. 2013 Jun;115–20.
13. Allen SL, Quinlan JI, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA, et al. Sarcopenia na doença hepática crônica: mecanismos e contramedidas.
14. Maria D, Gonzalez C, Zambrano D. Prevalência de sarcopenia e seus fatores associados em pacientes com cirrose hepática. 2018.
15. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Egtesad B, et al. post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2014;29(6):1250–7.
16. Kaido T, Tamai Y, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, et al. Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic

- parameters after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 2017 Jan 1;33:195–8.
17. Kimber JS, Woodman RJ, Narayana SK, John L, Ramachandran J, Schembri D, et al. Association of physiological reserve measures with adverse outcomes following liver transplantation. *JGH Open*. 2022 Feb 1;6(2):132–8.
 18. Anand A, Mohta S, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Gunjan D, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) Criteria With Population-Based Skeletal Muscle Index Best Predicts Mortality in Asians With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jan 1;12(1):52–60.
 19. Berardi G, Antonelli G, Colasanti M, Meniconi R, Guglielmo N, Laurenzi A, et al. Association of Sarcopenia and Body Composition with Short-term Outcomes after Liver Resection for Malignant Tumors. *JAMA Surg*. 2020 Nov 1;155(11).
 20. Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, Torrinhas RS, Andraus W, D’Albuquerque LAC, et al. Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018 Jan 1;42(1):24–36.
 21. Haugen CE, McAdams-Demarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn MA, et al. Association between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surg*. 2019 Dec 1;154(12):1103–9.
 22. Belarmino G, Torrinhas RS, Magalhães N V., Heymsfield SB, Waitzberg DL. New anthropometric and biochemical models for estimating appendicular skeletal muscle mass in male patients with cirrhosis. *Nutrition*. 2021 Apr 1;84.
 23. Chen LK, Lee WJ, Peng LN, Liu LK, Arai H, Akishita M. Recent Advances in Sarcopenia Research in Asia: 2016 Update From the Asian Working Group for Sarcopenia. Vol. 17, *Journal of the American Medical Directors Association*. Elsevier Inc.; 2016. p. 767.e1-767.e7.

9. ORÇAMENTO

Todo custo do estudo foi fruto de financiamento próprio, o qual dispôs de máquina de computador (MacBook Air 2021 – R\$ 12.000,00), custos de impressão (1 pacote papel sulfite A4 – R\$ 21,00 Cartucho de tinta HP Ink tank – R\$ 89,50).

10. CRONOGRAMA

| PERÍODO 2021-2023 | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 2021 | | | | | | | | | | | | |
| | JAN | FEV | MAR | ABR | MAI | JUN | JUL | AGO | SET | OUT | NOV | DEZ |
| ATIVIDADES | | | | | | | | | | | | |
| PROJETO | | | | | | | | | | | X | X |
| 2022 | | | | | | | | | | | | |
| REVISÃO DA LITERATURA | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| SELEÇÃO DOS ARTIGOS | | | | X | X | X | X | | | | | |
| COLETA DE DADOS | | | | | | | X | X | | | | |
| ANÁLISE DOS DADOS | | | | | | | | X | X | | | |
| ESCRITA DA REVISÃO | | | | | | | | | X | X | X | |
| 2023 | | | | | | | | | | | | |
| DEFESA DO TCC | | | | X | X | X | | | | | | |