



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO MEDICINA**

**IVAN SARDI CAMPOS**

**PREVALÊNCIA DA SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA GORDUROSA  
NÃO ALCOÓLICA DO FÍGADO - REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Salvador – Bahia**

**2022**

**IVAN SARDI CAMPOS**

**PREVALÊNCIA DA SARCOPENIA EM PACIENTES COM DOENÇA GORDUROSA  
NÃO ALCOÓLICA DO FÍGADO - REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

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 de Medicina.

Orientador: Prof.Dr. André Lyra

Co-orientador: Claudio Paz

**Salvador – Bahia**

**2022**

## RESUMO

**Introdução:** A sarcopenia pode ser definida com o uma síndrome caracterizada por perda generalizada e progressiva da força e massa dos músculos esqueléticos. A prevalência da sarcopenia em adultos com cirrose hepática é comum, ocorrendo em cerca de 30-70% dos pacientes dos pacientes com estágio terminal da doença crônica do fígado. Atualmente existem diferentes diretrizes para diagnosticar a sarcopenia, dentre elas: EWGSOP, AWGS, FNIH e Janssen. Doença hepática gordurosa não alcoólica é uma condição decorrente do acúmulo de gordura no fígado, esta patologia é a causa mais comum de doença crônica do fígado no mundo inteiro. A sarcopenia e a doença hepática gordurosa não alcoólica apresentam fatores de risco em comum como obesidade, resistência insulínica, estresse oxidativo, dentre outros. Isso levantou a hipótese se faz importante avaliar a prevalência da sarcopenia em pacientes com NAFLD como forma de conhecer melhor seu perfil epidemiológico, gerando impactos positivos na condução dos casos e nos seus desfechos. **Objetivo:** Avaliar prevalência da sarcopenia em pacientes com doença gordurosa não alcoólica do fígado. **Metodologia:** é uma revisão sistemática com metanálise da literatura guiada pelo protocolo PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *LILACS* e *EMBASE*. Foram incluídos estudos transversais e coortes, com pacientes quer apresentam a sarcopenia e a doença hepática. O risco de viés foi obtido por meio do *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* e *Newcastle-Ottawa Scale*. **Resultados:** foram identificados 1075 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 14 estudos na presente revisão. O número de pacientes analisados foi de 5611 diagnosticadas com sarcopenia e doença hepática gordurosa não alcoólica. A prevalência média da sarcopenia nesses pacientes variou de 9% - 33%. **Conclusão:** os resultados analisados demonstraram a presença cada vez maior da sarcopenia na Doença hepática gordurosa não alcoólica, as evidências são robustas para corroborar esse achado. Ainda há divergências entre os resultados dos estudos feitos sobre o tema, bem como as diferentes diretrizes/referências utilizadas para realizar o diagnóstico da sarcopenia, haja vista a falta de uma análise mais profunda da etnia estudada.

**Palavras-chave:** Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. Sarcopenia. Fígado gorduroso. Prevalência

## ABSTRACT

**Introduction:** Sarcopenia can be defined as a syndrome characterized by generalized and progressive loss of strength and mass of skeletal muscles. The prevalence of sarcopenia in adults with liver cirrhosis is common, occurring in about 30-70% of patients with end-stage chronic liver disease. Currently, there are different guidelines for diagnosing sarcopenia, including: EWGSOP, AWGS, FNIH and Janssen. Non-alcoholic fatty liver disease is a condition resulting from the accumulation of fat in the liver, this pathology is the most common cause of chronic liver disease worldwide. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease have common risk factors such as obesity, insulin resistance, oxidative stress, among others. This raised the hypothesis that it is important to assess the prevalence of sarcopenia in patients with NAFLD as a way to better understand their epidemiological profile, generating positive impacts on the management of cases and their outcomes. **Objective:** To assess the prevalence of sarcopenia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Methodology:** it is a systematic review with meta-analysis of the literature guided by the PRISMA protocol. Searches were performed in PubMed, LILACS and EMBASE databases. Cross-sectional and cohort studies were included, with patients with both sarcopenia and liver disease. The risk of bias was obtained using the JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies and the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** 1075 articles were identified and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 14 studies were included in this review. The number of patients analyzed was 5611 diagnosed with sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease. The mean prevalence of sarcopenia in these patients ranged from 9% - 33%. **Conclusion:** the analyzed results demonstrated the increasing presence of sarcopenia in Non-alcoholic fatty liver disease, the evidence is robust to corroborate this finding. There are still discrepancies between the results of studies carried out on the subject, as well as the different guidelines/references used to diagnose sarcopenia, given the lack of a deeper analysis of the ethnic group studied.

**Key words:** Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Sarcopenia. Fatty Liver.

Prevalence

## Sumário

1 Introdução.....	6
2 Objetivos.....	7
2.1 Objetivo geral.....	7
3 Revisão de literatura.....	7
3.1 Sarcopenia.....	7
3.2 Diagnóstico da sarcopenia.....	8
3.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica.....	10
3.4 Diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica.....	11
3.5 NAFLD e Sarcopenia.....	11
4 Metodologia.....	12
4.1 Desenho de estudo.....	12
4.2 Fonte de dados.....	12
4.2 Estratégia de busca.....	12
4.3 Seleção de artigos.....	16
4.3.1 Critérios de elegibilidade.....	16
4.4 Obtenção de dados.....	17
4.6 Avaliação do risco de viés.....	17
4.7 Avaliação estatística.....	18
5 Considerações éticas.....	18
6 Resultados.....	18
6.1 Seleção dos estudos.....	18
6.2 Características dos estudos incluídos.....	19
6.3 Risco de vieses nos estudos.....	23
6.4 Resultado individual dos estudos.....	26
6.5 Síntese Quantitativa.....	29
7 Discussão.....	33
8 Conclusão.....	36
Referências.....	36

## 1 Introdução

No mundo a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD, do inglês *non-alcoholic fatty liver disease*) apresenta prevalência em torno de 20-30% na população adulta, enquanto na sarcopenia esses valores variam entre 0,2% e 86,5% a depender da classificação utilizada.<sup>1,2</sup>

A sarcopenia pode ser definida com o uma síndrome caracterizada por perda generalizada e progressiva da força e massa dos músculos esqueléticos, com prevalência em adultos com doenças debilitantes como o câncer e doenças crônicas, incluindo a hepática.<sup>3</sup> Essa síndrome é reflexo de um desequilíbrio protéico-energético que, determina o estado nutricional dos pacientes, podendo ser encontrado em diversas doenças do fígado, incluindo a doença gordurosa não alcoólica do fígado.<sup>4</sup>

NAFLD é uma condição decorrente do acúmulo de gordura no fígado, inserida dentro de um contexto de outras doenças metabólicas como dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade e *diabetes mellitus*. A doença pode se apresentar em dois espectros: a esteatose hepática (NAFL, do inglês *non-alcoholic fatty liver*), na qual ocorre apenas a deposição de gordura no órgão e a esteato-hepatite (NASH, do inglês *non-alcoholic steatohepatitis*) quando já há inflamação hepatocitária sobrejacente, podendo progredir para graus avançados de fibrose hepática e cirrose.<sup>5</sup>

O padrão-ouro para o diagnóstico da NAFLD é a biópsia hepática. No entanto, devido à invasividade do procedimento, na prática, frequentemente, são utilizados critérios clínicos, laboratoriais e de imagem. A sarcopenia apresenta diferentes diretrizes para garantir seu diagnóstico a depender da população analisada, o que dificulta padronizar um tratamento para o quadro clínico.<sup>6</sup>

Nesse sentido, considerando a literatura científica presente sobre sarcopenia e doença gordurosa não alcoólica do fígado, é possível observar que as revisões sistemáticas publicadas não apresentam, de forma bem definidas as populações acometidas por essas patologias. O presente estudo se torna relevante para suprir

essa questão científica relacionada à prevalência da sarcopenia em pacientes com NAFLD.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar prevalência da sarcopenia em pacientes com doença gordurosa não alcoólica do fígado.

## **3 Revisão de literatura**

### **3.1 Sarcopenia**

De acordo com European Working Group on Sarcopenia, esta condição pode ser definida como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado associado a um aumento da probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade e mortalidade.<sup>7</sup> De um modo geral, a prevalência da sarcopenia em adultos com cirrose hepática é comum, ocorrendo em cerca de 30-70% dos pacientes dos pacientes com estágio terminal da doença crônica do fígado.<sup>8</sup> A sarcopenia tem sido associada com diferentes etiologias da cirrose hepática. O consumo excessivo de álcool está associado à alta prevalência desta condição, que pode afetar 80% dos pacientes com cirrose hepática descompensada, além disso, em torno de 60% dos pacientes com cirrose de origem não alcoólica, hepatite C e doença autoimune do fígado, apresentaram sintomas da sarcopenia.<sup>9</sup>

O tecido muscular esquelético apresenta alta suscetibilidade no processo de envelhecimento, de forma que o seu volume diminui em torno de 40% entre 20 – 60 anos de idade.<sup>10</sup> A prevalência dessas mudanças no organismo é mais encontrada na população idosa, mesmo em indivíduos saudáveis e fisicamente ativos, no qual a taxa de perda muscular está entre 1-2% ao ano após 50 anos de idade.<sup>10</sup>

Existem vários mecanismos que participam da fisiopatologia da sarcopenia, incluindo o prejuízo à síntese proteica, proteólise muscular, integridade neuromuscular e a presença de gordura intramuscular.<sup>3</sup>

A base etiológica primária da sarcopenia está no avanço da idade, a qual provoca uma perda acelerada de miócitos, representando o início e a progressão da perda muscular, e esta condição é ampliada, principalmente, por alterações endócrinas e neuromusculares.<sup>10</sup>

### **3.2 Diagnóstico da sarcopenia**

Os parâmetros para diagnosticar a sarcopenia são a quantidade de músculo estriado esquelético presente no organismo e sua capacidade de exercer suas funções. As variáveis que podem ser mensuradas são a massa muscular, força e performance física.<sup>7</sup>

A massa muscular pode ser mesurada por várias técnicas, como exames de imagem, bioimpedância, medidas antropométricas e quantidade de potássio corporal total ou parcial por tecido mole sem gordura.<sup>3,7</sup>

Existem três exames de imagens para estimar a quantidade de músculo presente no corpo: tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), absorciometria de raio-x de dupla energia (DXA) e a quantidade total de potássio no corpo (TBK). Dentre estes métodos, a TC e RM são consideradas padrão ouro por serem precisas em delimitar a gordura e tecidos moles do corpo.<sup>3,7,11</sup> DXA é um método alternativo para fins clínicos e de pesquisa por diferenciar gordura, ossos e massa magra, no entanto não é amplamente usada devido à falta de disponibilidade do equipamento.<sup>3</sup> Outro método para estimar a quantidade de músculo esquelético é através da TBK (potássio corporal total, do inglês total body potassium), em que o músculo estriado esquelético apresenta mais de 50% de potássio total do corpo, porém não é utilizado com frequência.<sup>7,12</sup>

A bioimpedância estima o volume de gordura e massa magra no corpo através de uma pequena corrente elétrica transmitida pelos eletrólitos contidos nos tecidos<sup>11</sup>, sendo uma alternativa à DXA pelo seu manuseio simples, baixo custo e fácil execução.<sup>3</sup> As medidas antropométricas são calculadas com base na circunferência do braço e da espessura da prega para determinar a massa muscular em ambiente

ambulatorial, no entanto devido à grande possibilidade de erros durante as medidas, pode provocar um diagnóstico equivocado da sarcopenia.<sup>3,7,13</sup>

Para determinar a força muscular, existem poucos exames validados para serem utilizados, tais como força de preensão manual, flexão/ extensão de joelho e fluxo expiratório máximo.<sup>7</sup>

A força de preensão da mão isométrica é um exame simples e de baixo custo. Está intimamente relacionada com a força muscular dos membros inferiores, o torque de extensão do joelho e a área transversal do músculo da panturrilha, sendo que esse exame é um melhor preditor de desfechos clínicos quando comparado com a massa muscular.<sup>3,7</sup>

A Flexão/ extensão dos joelhos, é uma manobra mais comumente utilizada no âmbito da pesquisa, pois seu uso na prática médica é limitada devido à necessidade de materiais especiais e profissional treinado para realiza-la.<sup>7</sup>

O fluxo expiratório máximo é um exame que avalia a força dos músculos respiratórios. Simples, de baixo custo e tem um alto valor prognóstico em diversas situações, no entanto seu uso para pacientes com sarcopenia é limitado, devido ao fato deste exame realizar uma avaliação isolada da força muscular. Portanto não é adequado usar os resultados seus de forma isolada para determinar o diagnóstico.<sup>7</sup>

Para avaliar a performance física, pode-se utilizar de algumas avaliações como short physical performance battery (SPPB), velocidade normal de marcha, timed get-up-and-go (TGUG) e teste de potência de subida de escada.<sup>7</sup>

SPPB é uma sequência sistematizada de exames que avaliam a marcha, força e resistência, através da avaliação do tempo para caminhar 2,5 metros e para levantar de uma cadeira e retornar a mesma posição cinco vezes, da capacidade do indivíduo de ficar em pé nas posições: pés alinhados aos ombros, pés próximos uns aos outros e pés totalmente.<sup>7</sup> Este exame é recomendado para a prática médica em triagem de pacientes idosos com suspeita de sarcopenia.

A velocidade normal da marcha, está inclusa no SPPB, mas pode ser usado como um parâmetro de destaque para a prática médica e razões de pesquisa. A avaliação indica como pequenas mudanças fisiológicas podem provocar mudanças significativas a longo prazo.<sup>7</sup>

TGUG é um exame habitualmente utilizado em pacientes idosos. Sua avaliação consiste em uma sequência de exercícios, de modo que o tempo necessário para completar as atividades é preditor da condição da performance física.<sup>7</sup>

Teste de potência de subida de escada, apresenta grande relevância para determinar a forças dos membros inferiores, apesar de não ser muito utilizado na prática médica e mais em razões de pesquisa.<sup>7</sup>

### **3.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica**

Doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD do inglês *non-alcoholic fatty liver disease*) é uma condição decorrente do acúmulo de gordura no fígado, estando geralmente inserida dentro de um perfil dismetabólico associado à hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade e dislipidemia. A NAFLD abrange a esteatose hepática (NAFL, do inglês *non-alcoholic fatty liver*) e a esteato-hepatite (NASH, do inglês *non-alcoholic steatohepatitis*).<sup>2,5</sup> A doença pode, ainda progredir para fibrose e cirrose hepática.<sup>2,5,6</sup> Esta patologia é a causa mais comum de doença crônica do fígado no mundo inteiro, com uma prevalência de 25%.<sup>14</sup>

A NAFLD apresenta taxas de progressão variadas entre os pacientes o quadro clínico pode variar entre os indivíduos.<sup>14</sup> Por esse mesmo motivo, a história natural da doença é variável, envolve fatores epigenéticos, metabólicos, associação com outras comorbidades, dentre outros.<sup>14</sup> A maioria dos pacientes é assintomático, apresentando achado incidental de esteatose hepática em exame de imagem.<sup>14</sup> Pacientes com NASH progridem um estágio de fibrose a cada 7 anos, enquanto aqueles com NALF avançam em menor velocidade.<sup>14</sup>

Vários mecanismos explicam a fisiopatologia da NAFLD, sendo que, de um modo geral, o paciente tem o fígado sobrecarregado para lidar com os substratos primários de energia metabólica, como carboidratos e ácidos graxos, de modo que ocorre um

aumento do acúmulo de substratos lipídicos tóxicos nos hepatócitos.<sup>14</sup> A presença de estruturas lipídicas nessas células é uma das características definidora da NAFLD.<sup>14</sup> Esses metabólicos, provocam respostas inflamatórias hepatocelulares, de modo que pode evoluir para a lesão e morte celular.<sup>14</sup>

### **3.4 Diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica**

O diagnóstico de NAFLD necessita da presença de esteatose hepática confirmada por exames de imagem, avaliação histológica e a ausência de consumo significativo de álcool.<sup>2,15</sup>

Inicialmente, o exame de primeira escolha para avaliar a esteatose hepática é o ultrassom de abdome, devido a sua alta sensibilidade, especificidade e baixo custo.<sup>15</sup> Neste método, esteatose se classifica a partir de três parâmetros: aumento da ecogenicidade do fígado; o fígado ecogênico obscurecendo as paredes ecogênicas dos ramos venosos portais; o fígado ecogênico obscurece o contorno diafragmático.

15

A tomografia computadorizada(CT) é um método mais objetivo e sensível para quantificar a esteatose hepática.<sup>16,17</sup> Para o seu diagnóstico deve ser feito a razão de atenuação do fígado para o baço e quando esta relação é menor que 0,9 pode-se confirmar a suspeita da esteatose.<sup>16</sup>

A biopsia hepática é o exame padrão-ouro para pacientes com NAFLD.<sup>17</sup> Os achados histológicos mais comuns na doença são a presença de esteatose macrovesicular, degeneração dos hepatócitos e inflamação lobular mista.<sup>16</sup> Devido à invasividade deste método e risco de complicações, ele deve ficar reservado para pacientes com NASH nos quais haja suspeita de fibrose avançada ou se houver a necessidade de afastar outras hepatopatias.<sup>15-17</sup>

### **3.5 NAFLD e Sarcopenia**

NAFLD e sarcopenia compartilham alguns fatores de risco tais como obesidade, resistência insulínica, estresse oxidativo, dentre outros. Estes fatores, em sinergia atuam levando à perda da função e composição muscular<sup>1,18,19</sup>

Os desafios surgem quando a extensão da sarcopenia pode ser mascarada pela coexistência da obesidade, que esta é mais presente em pacientes com NAFLD.<sup>19</sup> A sarcopenia e obesidade sarcopenica estão associadas a formas mais avançadas de NAFLD, incluindo NASH e fibrose avançada. Além disso, a sarcopenia é um indicador chave de resultados adversos em pacientes com cirrose de qualquer causa, como descompensação, má qualidade de vida e mortalidade em pacientes que aguardam transplante de fígado (TH).<sup>19</sup> De fato, esses pacientes pós-TH apresentam mais infecções, internações mais longas no hospital/unidade de terapia intensiva e maior carga geral de custos no serviço de saúde.<sup>19</sup>

Assim, se faz importante avaliar a prevalência da sarcopenia em pacientes com NAFLD como forma de conhecer melhor seu perfil epidemiológico, gerando impactos positivos na condução dos casos e nos seus desfechos.

## **4 Metodologia**

### **4.1 Desenho de estudo**

A presente revisão foi realizada conforme a versão atualizada da declaração de relatórios preferenciais para protocolos de revisão sistemática e meta-análise (PRISMA-P 2020).

### **4.2 Fonte de dados**

As seguintes bases de dados foram consultadas: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via periódicos capes) e LILACS (via biblioteca virtual de saúde - BVS). Ademais, as listas de referências dos artigos incluídos foram selecionadas manualmente para identificar estudos adicionais.

### **4.2 Estratégia de busca**

O processo de desenvolvimento da estratégia de busca foi baseado na identificação de cinco estudos relevantes selecionadas nos registros dos bancos de dados. Os termos de pesquisa foram identificados observando-se as palavras nos títulos, resumos e indexação de assuntos desses registros. Uma estratégia de pesquisa preliminar foi desenvolvida usando esses termos e termos adicionais que forem identificadas usando a ferramenta de análise de frequência de palavras PubMed PubReMiner.

A estratégia de busca foi validada testando se poderá identificar os cinco estudos relevantes conhecidos como parte do processo de desenvolvimento da estratégia. A estratégia foi desenvolvida por um membro experiente em condução de revisões sistemáticas e a estratégia final foi revisada pelos demais membros experientes em RS dentro de nossa equipe utilizando a lista de verificação da PRESS.

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas, anteriormente citadas, com termos evidenciados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e Medical Subject Headings (MeSH).

**Quadro 1** - Estratégia de busca nas bases de dados.

Bases de dados	Estratégia
Pubmed e Lilacs	<p>((("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR ("Non alcoholic Fatty Liver Disease"[Title/Abstract]) OR (NAFLD[Title/Abstract]) OR ("Nonalcoholic Fatty Liver Disease"[Title/Abstract]) OR ("Nonalcoholic Fatty Liver*" [Title/Abstract]) OR ("Nonalcoholic Steatohepatiti*" [Title/Abstract])) OR ("Fatty Liver"[Mesh] OR ("Steatohepatiti*" [Title/Abstract]) OR ("Steatosis of Liver"[Title/Abstract]) OR ("Visceral Steatos*" [Title/Abstract]) OR ("Liver Steatos*" [Title/Abstract]))) AND (((("Muscle Weakness"[Mesh] OR ("Muscle Weakness*" [Title/Abstract]) OR ("Muscular Weakness*" [Title/Abstract])) OR ("Hand Strength"[Mesh] OR ("Grip Strength"[Title/Abstract]) OR ("Hand Grip Strength"[Title/Abstract]) OR ("low muscle strength"[Title/Abstract]))) AND ("Muscular Atrophy"[Mesh] OR ("muscle atrophy"[Title/Abstract]) OR ("muscular atrophy"[Title/Abstract]) OR ("muscle loss"[Title/Abstract]) OR ("muscle depletion"[Title/Abstract]) OR ("muscle wasting"[Title/Abstract]) OR ("muscle reduction"[Title/Abstract]) OR ("reduced muscle"[Title/Abstract]) OR ("depleted muscle"[Title/Abstract]) OR ("muscle attenuation"[Title/Abstract]) OR ("muscle alteration"[Title/Abstract]) OR ("loss of muscle"[Title/Abstract]) OR ("low muscle mass"[Title/Abstract]))) OR ("Sarcopenia"[Mesh] OR (Sarcopenias[Title/Abstract])))</p>
Embase	<p>('nonalcoholic fatty liver'/exp OR (NAFLD) OR ('non alcoholic fatty liver disease') OR ('non alcoholic hepato-steatosis') OR ('non alcoholic hepatosteatois') OR ('non alcoholic liver steatosis') OR ('non alcoholic steatotic hepatopathy') OR ('non-alcoholic fatty liver') OR ('non-alcoholic fatty liver disease') OR ('non-alcoholic FLD') OR ('non-alcoholic hepatic steatosis') OR ('nonalcoholic fatty liver disease') OR ('nonalcoholic FLD') OR ('nonalcoholic hepatic steatosis') OR ('nonalcoholic hepatosteatois') OR ('nonalcoholic liver steatosis')) OR ('fatty liver'/exp OR ('fatty change in liver') OR ('fatty infiltration of liver') OR ('fatty liver disease') OR ('fatty liver infiltration') OR ('fatty liver syndrome') OR ('fatty metamorphosis of the liver') OR ('hepatic lipidosis') OR ('hepatic steatosis') OR ('hepato-steatosis') OR ('hepatolipidosis') OR ('hepatosteatois') OR ('liver fatty change') OR ('liver fatty infiltration') OR ('liver lipidosis') OR ('liver steatosis') OR ('liver, fatty') OR ('steato-hepatosis') OR ('steatohepatopathy') OR ('steatohepatosis') OR ('steatotic hepatopathy') OR ('steatotic liver')) AND (((('muscle weakness'/exp OR ('muscle strength loss') OR ('muscle weakening') OR ('muscular insufficiency') OR ('muscular weakness') OR ('neuromuscular fatigue')) OR ('hand strength'/exp OR 'grip strength'/exp OR ('grasp force*') OR ('grasp strength') OR ('grasping strength') OR ('gripping force') OR ('gripping power')))) AND ('muscle atrophy'/exp OR ('amyotrophia') OR ('amyotrophy') OR ('atrophic muscular disorders') OR ('atrophy, muscle') OR ('muscle atrophia') OR ('muscle degeneration') OR ('muscle fiber atrophy') OR ('muscle fiber degeneration') OR ('muscle recession') OR ('muscle</p>

**Quadro 2** – Estratégia de busca nas bases de dados (continuação)

<b>Bases de dados</b>	<b>.Estratégia</b>
Embase	wasting') OR ('muscular atrophy') OR ('muscular degeneration') OR ('muscular disorders') OR ('atrophic') OR ('myoatrophy') OR ('myodegeneration') OR ('myofibrillar degeneration') OR ('myophagism') OR ('depleted muscle') OR ('muscle attenuation') OR ('muscle alteration') OR ('loss of muscle') OR ('low muscle mass')) OR ('sarcopenia/exp OR ('Sarcopenias'))

### **4.3 Seleção de artigos**

As citações identificadas nas pesquisas das bases de dados e na verificação das listas de referências foram importadas para o EndNoteweb e as duplicatas foram removidas pelo sistema automatizado da ferramenta e, em seguida, verificadas manualmente para eliminação de qualquer duplicata ainda existente. As buscas foram realizadas por I.S.

Após a remoção das duplicatas, os registros permanentes foram importados ao aplicativo web de gerenciamento de seleção Rayyan, onde, dois avaliadores independentemente, C.P. e I.S., conduziram a seleção dos artigos pelos títulos e resumos, selecionando assim, estudos elegíveis para leitura completa. As possíveis divergências foram resolvidas em discussão entre os avaliadores.

#### **4.3.1 Critérios de elegibilidade**

Os critérios de elegibilidade para esta revisão foram baseados no acrônimo PEOS, onde:

**População:** foram incluídos estudos que investigaram pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), sem restrição ao gênero ou etnia, e foram diagnosticadas por exames de imagens e/ou por biópsia. Foram excluídos estudos com pacientes com idade inferior a 18 anos e/ou que tenha associada o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

**Exposição:** Foram incluídos estudos que investigaram a sarcopenia, nesta, sendo está classificada como baixa massa muscular e da força ou função, no seu diagnóstico. Para os diferentes pontos de cortes para a classificação de baixa massa e força muscular foram incluídos todos os estudos que atenderem aos critérios das diretrizes EWGSOP1, EWGSOP2, AWGS2014, AWGS2019, ou, IWGS2011. Estudos que fecharem o diagnóstico de sarcopenia apenas pela classificação de baixa massa muscular, foram excluídos.

**Tipo de estudos:** Estudos transversais e coortes serão selecionados. Os estudos que não estiveram nos idiomas português, inglês e espanhol foram excluídos, bem como foram excluídos artigos de revisão, resumos e não encontrados nas bases de dados.

#### **4.4 Obtenção de dados**

Os trabalhos foram identificados por dois autores que, de forma independente, avaliaram seus títulos e resumos, triando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos com resumo insuficiente para avaliação, também foram triados para leitura do texto completo. Cada autor avaliou separadamente os textos completo, para inclusão nesta revisão sistemática. A busca manual seguiu o mesmo princípio de seleção. Nos casos de divergências, um terceiro foi consultado. Os estudos selecionados tinham como desfecho a prevalência da sarcopenia em pacientes com NAFLD.

Foram coletados os seguintes dados dos artigos selecionados: título; autor(es); ano de publicação; país de origem; revista científica de publicação; idioma; palavras-chave; objetivo(s); desenho de estudo; método; período de realização; critérios de inclusão e exclusão.

A extração dos dados será tabulada em uma planilha eletrônica no Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2019) padronizada. Foram extraídas as informações pertinentes a identificação do estudo (autor, ano, local de publicação, país), características dos participantes (Sexo, idade, etnia), da exposição (diagnóstico de sarcopenia e NAFLD), dos desfechos (frequência da sarcopenia em pacientes com NAFLD) e possíveis efeitos adversos.

Quando as informações sobre qualquer um dos itens acima não estiveram claras, tentaremos entrar em contato com os autores dos estudos para fornecerem mais detalhes. A fim de evitar viés no processo de obtenção dos dados, a extração foi realizada por dois avaliadores de forma independente I.S e C.P.

#### **4.6 Avaliação do risco de viés**

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada pela lista de verificação de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos transversais analíticos (JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies). O checklist consistiu em oito perguntas podendo ser respondidas com: Sim, Não, Não Claro e Não aplicado. Os estudos foram classificados, em relação ao seu risco de viés, da seguinte forma: alto risco de viés ( $\leq 3$  respostas “sim”), moderado risco de viés (4 a 6 respostas “sim”) e baixo risco de viés ( $\geq 7$  respostas “sim”).

Para os estudos de coortes foi adotada a escala Newcastle-Ottawa. A ferramenta consiste no julgamento de 8 perguntas em três domínios: seleção, comparabilidade e desfecho. Sua pontuação foi adotada o sistema de “estrela”, onde, cada estudo pontua com no máximo 1 estrela para cada pergunta nas categorias seleção e desfecho. Exceto, para o domínio comparabilidade, quando eram pontuadas até 2 estrelas.

#### **4.7 Avaliação estatística**

Uma síntese quantitativa foi usada se os estudos incluídos forem suficientemente homogêneos. A homogeneidade será avaliada de forma semelhante ao desenho do estudo, população e estatísticas dirigidas aos estudos.

Se apropriado, as meta-análises serão conduzidas, para o desfecho principal, extraindo dados para o número de eventos e total de pacientes para realizar meta-análise de proporção usando o software R, com o pacote "meta" (versão 4.9-6), a função "metaprop" para dados de proporção. Apresentaremos resultados combinados de proporção com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% pelo método de variância inversa com um modelo de efeitos aleatórios, usando o estimador DerSimonian-Laird para  $\tau^2$ . Os dados serão ajustados pela transformação de arco duplo de Freeman – Tukey e os intervalos de confiança serão calculados pelo método Clopper – Pearson para estudos individuais.

Para avaliar a estabilidade dos resultados agrupados, realizaremos uma análise de sensibilidade, através do método leave-one-out e pelo nível do risco de viés dos estudos incluídos. Além disso, faremos análises de subgrupos

### **5 Considerações éticas**

O estudo consiste em uma revisão sistemática com metanálise, portanto não será necessária a avaliação do comitê de ética

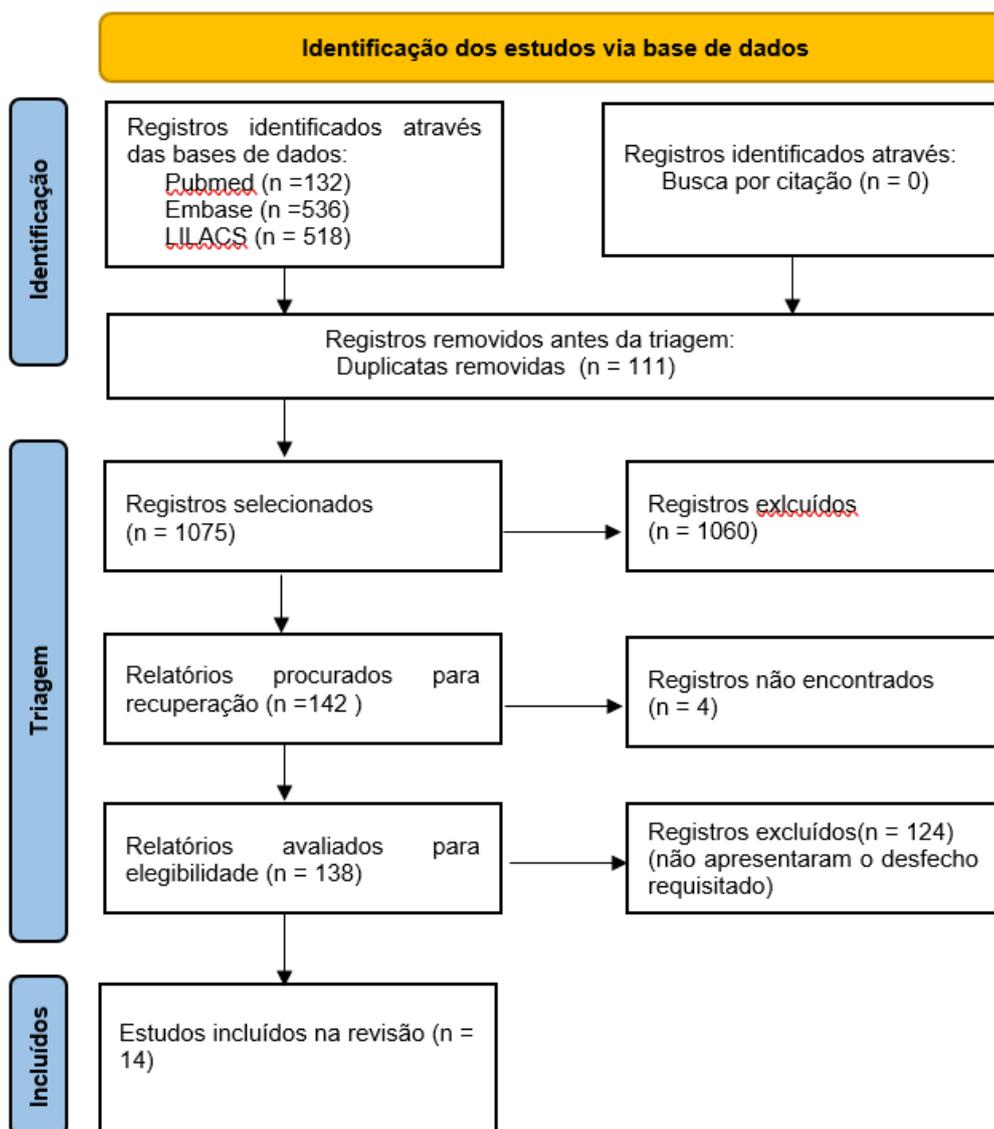
## **6 Resultados**

### **6.1 Seleção dos estudos**

Inicialmente foi identificado um total de 1186 registros nas bases de dados, consultados até 17/06/2022. Desses, 9,3% (111/1186) foram excluídos por serem

duplicatas. Após a leitura do título e resumo, 142 foram selecionados para leitura na íntegra, contudo, 4 relatórios não foram possíveis serem encontrados por ser necessário comprar o artigo. Dos restantes, apenas 14 estudos atenderam os critérios de inclusão e foram incluídas na revisão, conforme visto na figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos



## 6.2 Características dos estudos incluídos

Os 15 estudos incluídos são estudos coortes, transversais, retrospectivos e prospectivos cujo objetivo é analisar a porcentagem de pacientes que apresentaram sarcopenia e NAFLD concomitantemente. As características de todos os estudos incluídos estão presentes na TABELA 1.

Dentre os estudos, a etnia asiática foi frequente. As comorbidades mais comuns foram o diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. O diagnóstico da NAFLD foi feito através de métodos invasivos (biópsia) e não invasivos (TC, USG, RMN, elastografia e index de gordura hepática). Dentre os exames mais utilizados a ultrassonografia se apresentou mais presentes dentre os estudos (42% de frequência dentre os artigos). O diagnóstico da sarcopenia apresentou parâmetros diferentes a depender da diretriz utilizada, em que a referência Janssen foi a mais usada, além disso a bioimpedância foi o exame mais utilizado para diagnosticar a sarcopenia (42% de frequência dentre os artigos).

**Tabela 1** – Estratégia de busca nas bases de dados.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Continente</b>	<b>Diretriz sarcopenia</b>	<b>Desenho de estudo</b>	<b>Número total de pacientes com NAFLD e sarcopenia</b>	<b>Formas de diagnóstico da sarcopenia</b>	<b>Formas de diagnóstico de NAFLD</b>	<b>Prevalência da sarcopenia em NAFLD</b>
Alferink et al <sup>20</sup>	2019	Europa	EWGSOP1	Transversal	48	DXA	USG	3,0%
Bhanji et al <sup>21</sup>	2018	América do Norte	AASLDILTS	Retrospectivo	30	TC	NR	22,1%
Chung et al <sup>22</sup>	2019	Asia	Janssen	Retrospectivo	219	BIA	USG	9,6%
Golabi et al <sup>23</sup>	2020	América do Norte	FNIH	Retrospectivo	239	DXA	Index de gordura hepática	17,7%
Kim et al <sup>24</sup>	2020	Asia	FNIH	Transversal	123	BIA	Elastografia	12,9%
Kim et al <sup>25</sup>	2021	América do Norte	Janssen	Retrospectivo	1822	BIA	USG	48,3%
Koo et al <sup>26</sup>	2016	Asia	Janssen	Retrospectivo	21	BIA	Biopsia	11,9%
Linge et al <sup>27</sup>	2020	Europa	EWGSOP2	Retrospectivo	19	MRI	RM	1,6%
Moon et al <sup>28</sup>	2021	Asia	FNIH	Retrospectivo	1019	DXA	Index de gordura hepática	15,7%
Petta et al <sup>29</sup>	2016	Europa	Janssen	Retrospectivo	98	BIA	Biopsia	43,6%
Wang et al <sup>30</sup>	2021	Asia	AWGS	Transversal	25	DXA	USG	16,2%

**Tabela 2** – Estratégia de busca nas bases de dados. (Continuação)

Autor	Ano	Continente	Diretriz sarcopenia	Desenho de estudo	Número total de pacientes com NAFLD e sarcopenia	Formas de diagnóstico da sarcopenia	Formas de diagnóstico de NAFLD	Prevalência da sarcopenia em NAFLD
Welch et al <sup>31</sup>	2020	América do Norte	Psoas muscle area	Retrospectivo	13	TC	NR	50,0%
Wijarnpreecha et al <sup>32</sup>	2019	América do Norte	Janssen	Transversal	2023	BIA	USG	48,3%
Zhai et al <sup>33</sup>	2018	Asia	AWGS	Transversal	35	DXA	USG	21,9%

**Legenda:** BIA= Bioimpedância; TC: Tomografia computadorizada; DXA= Avaliação da Composição Corporal; MRI= Ressonância magnética; USG= Ultrassonografia; NR= Não relatado; AWGS: Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia (Asian Working Group for Sarcopenia); EWGSOP: Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosa (European Working Group on Sarcopenia in Older People); FNIH: Fundação para os Institutos Nacionais de Saúde (The Foundation for the National Institutes of Health). AASLDILTS: Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado e a Sociedade Internacional de Transplante de Fígado.

### **6.3 Risco de vieses nos estudos**

A qualidade dos estudos incluídos nessa revisão sistemática foi alta. Os estudos de coortes foram avaliados pela escala Newcastle-Ottawa (Quadro 2). Os estudos transversais analíticos foram analisados através da escala JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies (Quadro 3).

Cinco estudos de coorte foram investigados pela ferramenta NOS, no domínio seleção, quatro estudos apresentaram pontuação baixa (1 estrela) devido ao fato de apresentar a fonte de dados por uma fonte segura de registros médicos. No domínio da comparabilidade, três artigos receberam a pontuação máxima (2 estrelas), estes estudos descreveram os fatores de controle principais e secundários da população em análise. No domínio do desfecho os cinco estudos apresentaram pontuação máxima (3 estrelas) , os registros foram analisados cegamente e a população teve um acompanhamento significativo com pouca e/ou nenhuma perda durante o processo.

Nove artigos foram investigados através da escala JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Um artigo apresentou a máxima da escala (8 pontos) classificado como baixo risco de viés. Oito artigos apresentaram a pontuação intermediária (4-6 pontos) classificado como intermediário risco de viés, estes estudos não relataram os fatores de confusão, e destes apenas um afirma ter apresentado estratégias para lidar com esses fatores.

**Quadro 3** - Risco de viés pela escala Newcastle-Ottawa

<b>Autor</b>	<b>Seleção</b>	<b>Comparabilidade</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Total</b>
Kim et al <sup>25</sup>	1	2	3	6
Welch et al <sup>31</sup>	1	2	3	6
Zhai et al <sup>33</sup>	2	1	3	6
Golabi et al <sup>23</sup>	1	2	3	6
Wijarnpreecha et al <sup>32</sup>	1	1	3	5



#### 6.4 Resultado individual dos estudos

Os 14 artigos selecionados apresentaram a prevalência da sarcopenia em pacientes com NAFLD. Seis artigos tiveram a população asiática em análise, cinco artigos a população da América do Norte, três artigos a população europeia.

Os artigos mais atuais, publicados em 2021, são Kim et al<sup>25</sup>, Moon et al<sup>28</sup>, Wang et al<sup>30</sup>. Kim et al et al utilizaram o centro de dados NHANES, tendo apresentado 3773 pacientes com NAFLD diagnosticado por ultrassonografia de abdome, com uma prevalência de sarcopenia de 48,3%. A diretriz utilizada para definir a sarcopenia foi a Janssen, a qual utilizou o método de bioimpedância para identificar os pacientes com a doença.

No estudo de Moon et al<sup>28</sup>, 6488 pacientes foram diagnosticados com NAFLD, apresentando uma prevalência da sarcopenia em 15,7%. O índice de esteatose hepática foi utilizado para determinar os pacientes com NAFLD, a sarcopenia foi diagnosticada através da Avaliação da Composição Corporal (DXA), tendo como parâmetro a diretriz FNIH. O centro de dados utilizado foi o KHANES, o financiamento para a pesquisa foi realizado pelo governo vigente na época do estudo.

Em Wang et al<sup>30</sup>, a prevalência foi de 16,2% da sarcopenia dentre os 152 pacientes com NAFLD. A ultrassonografia foi utilizada para o diagnóstico da doença hepática, enquanto na sarcopenia Avaliação da Composição Corporal (DXA). A diretriz AWGS foi utilizada para os pontos de corte da avaliação muscular na sarcopenia. O centro de dados foi First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, o financiamento foi governamental.

No estudo de Golabi et al (2020)<sup>23</sup>, 1351 pacientes com NAFLD foram incluídos, com prevalência de sarcopenia de 17,7%. A esteatose hepática foi diagnosticada através do índice de gordura no fígado, enquanto a sarcopenia pela DXA utilizando a diretriz FNIH. Não foi relatado a presença de financiamento. O centro de dados utilizado foi a NHANES.

Kim et al (2020)<sup>24</sup>, apresentou uma prevalência da sarcopenia com NAFLD (957 pacientes) de 12,9%. O exame utilizado para diagnosticar a esteatose hepática foi a

elastografia, a bioimpedância foi utilizada para a sarcopenia, a qual teve seus parâmetros definidos pela diretriz FNIH. O financiamento foi feito pela National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science, sendo que o centro de dados foi Yonsei Liver Center, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine.

Linge et al (2020)<sup>27</sup>, detectaram uma prevalência de 1,6% da sarcopenia dentre os 1204 pacientes com NAFLD. O diagnóstico da sarcopenia foi feito pela ressonância magnética, utilizando os parâmetros da diretriz EWGSOP2. A NAFLD foi identificada através da ressonância magnética. O financiamento foi feito pela indústria farmacêutica, Pfizer Inc. O centro de dados foi a UK Biobank.

Welch et al (2020)<sup>31</sup>, encontraram frequência de 50% de sarcopenia dentre os 26 pacientes com NAFLD. sarcopenia foi diagnosticada através da tomografia computadorizada com análise do musculo psoas. O financiamento foi governamental e o centro de dados foi a Cleveland Clinic.

Em Alferink et al (2019)<sup>20</sup>, 1623 pacientes apresentaram NAFLD, sendo que a prevalência da sarcopenia foi de 3%. O diagnóstico da esteatose hepática foi através da ultrassonografia e a diretriz utilizada para a sarcopenia foi a EWGSOP1 com o uso do exame DXA. O financiamento foi feito por instituições educacionais, tais como the Erasmus MC University Medical Centre and Erasmus University Rotterdam, the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO), the Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMw), the Research Institute for Diseases in the Elderly (RIDE), the Ministry of Education, Culture and Science, the Ministry of Health, Welfare and Sports, the European Commission. O centro de dados foi a The Rotterdam Study.

Chung et al (2019)<sup>22</sup>, avaliaram 2290 pacientes com NAFLD com uma prevalência de 9,6% de pacientes com sarcopenia. O diagnóstico de sarcopenia foi feito pela bioimpedância utilizando os parâmetros da diretriz Janssen e a NAFLD foi identificada pela ultrassonografia. O financiamento foi feito por instituições educacionais Seoul

National University College of Medicine Research Foundation, utilizando o centro de dados Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center.

Na investigação de Wijarnpreecha et al (2019)<sup>32</sup>, 4188 pacientes apresentaram NAFLD, com uma prevalência de 48,3% da sarcopenia. O diagnóstico de sarcopenia foi feito pela bioimpedância utilizando os parâmetros da diretriz Janssen e da NAFLD pela ultrassonografia. O financiamento foi feito por instituição educacional Bassett Research Institute. O centro de dados foi o NHANES.

Bhanji et al (2018)<sup>21</sup> mostraram que 22,1% dos pacientes com NAFLD apresentavam sarcopenia. A sarcopenia foi diagnosticada através da tomografia computadorizada, utilizando os parâmetros da diretriz da AASLDILTS. O financiamento foi governamental, NIH (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE), e o centro de dados foi a Mayo Clinic.

Em Zhai et al (2018)<sup>33</sup>, 22,9% dos pacientes que apresentam NAFLD tinham a sarcopenia. A sarcopenia foi diagnosticada através da DXA, utilizando os parâmetros da diretriz da AWGS. A patologia NAFLD foi identificada pelo exame de ultrassonografia. O financiamento foi governamental National Key Clinical Specialties Construction Program of China. O centro de dados utilizado foi First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University.

Koo et al (2016)<sup>26</sup>, evidenciaram que 11,9% dos pacientes com NAFLD tinham a sarcopenia. O diagnóstico de sarcopenia foi feito pela bioimpedância utilizando os parâmetros da diretriz Janssen e da NAFLD pela biópsia hepática. O financiamento foi governamental Seoul Metropolitan Government Seoul National University, e Boramae Medical Center. O centro de dados utilizado foi Boramae NAFLD registry.

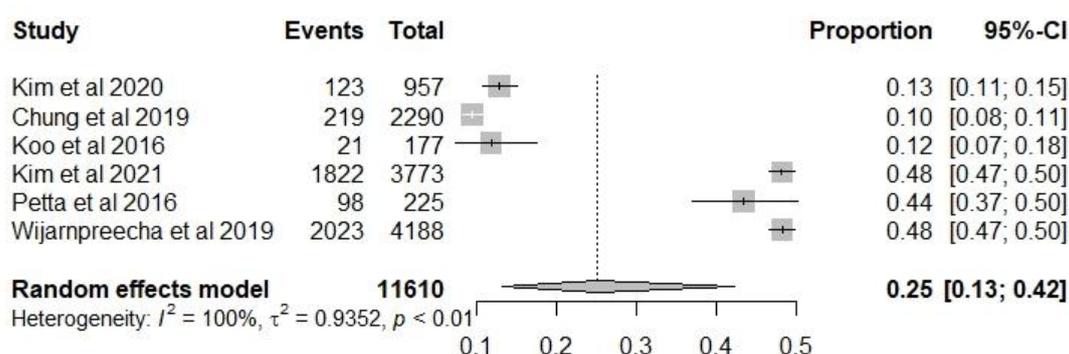
No trabalho de Petta et al (2016)<sup>29</sup>, 43,6% dos pacientes com NAFLD apresentavam também sarcopenia, cujo diagnóstico foi feito pela bioimpedância utilizando os parâmetros da diretriz Janssen e da NAFLD pela biópsia de fígado. O financiamento foi feito por instituição educacional PRIN - Research Projects of National Relevance. Centro de dados utilizado foi a Gastrointestinal & Liver Unit of Palermo University Hospital.

## 6.5 Síntese Quantitativa

### PREVALÊNCIA DA SARCOPENIA ATRAVÉS DO INSTRUMENTO BIOIMPEDÂNCIA

Seis estudos foram agrupados para análise da prevalência de sarcopenia em NAFLD através do instrumento bioimpedância. Um total de 11610 pacientes foram avaliadas, e a prevalência média da sarcopenia foi 25% (IC95% 13% a 42%). Contudo, uma heterogeneidade alta foi observada ( $\tau^2 = 0,9352$ ,  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 100\%$ ), conforme demonstrado na Figura 2.

**Figura 2** – Prevalência da sarcopenia através do instrumento bioimpedância



**Legenda:** Study: Estudo; Events: População com sarcopenia e NAFLD; Porportion: Proporção; Heterogeneity: heterogeneidade; Random effects model: Modelo de efeitos aleatórios

As investigações da heterogeneidade por análise de subgrupo são demonstradas na Tabela 2. Ao se observar os índices para diagnósticos de baixa massa muscular, a heterogeneidade foi reduzida para baixa ( $\tau^2 = 0$ ,  $p < 0,32$ ;  $I^2 = 0\%$ ; e;  $\tau^2 = 0$ ,  $p < 0,37$ ;  $I^2 = 0\%$ , para  $ASM/Weight*100$  e  $SMM/Weight*100$  respectivamente), com maior prevalência para o index  $SMM/Weight*100$ .

Semelhantemente, observou-se quando investigado pelas diferentes populações (asiáticos x não-asiáticos), no qual, houve redução da heterogeneidade e modificação da prevalência para os não-asiáticos (48%; IC95%: 47% a 49%;  $I^2 = 0\%$ ), enquanto, na população asiática, uma redução foi observada para 11% (IC95% 9% a 13%),

contudo, uma alta heterogeneidade foi relatada. Já para as diferentes diretrizes, os valores mantiveram-se semelhantes ao encontrado na análise geral.

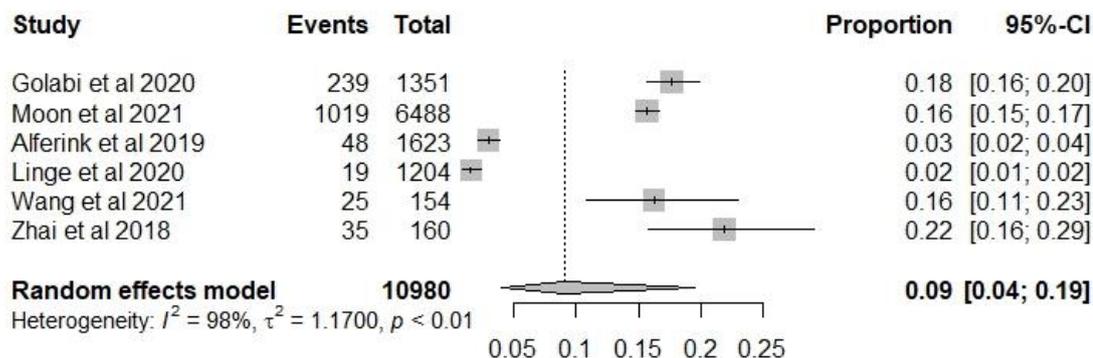
**Tabela 3** - Análise de subgrupo para o instrumento bioimpedância

Subgrupo	k	Amostra	Prevalência	IC95%	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>
<b>Index para diagnóstico da sarcopenia</b>						
<i>ALM/BMI</i>	1	957	13%	11% - 15%	NA	NA
<i>ASM/Weight*100</i>	2	2467	10%	09% - 11%	0	0%
<i>SMM/Weight*100</i>	3	8186	48%	47% - 49%	0	0%
<b>População</b>						
<i>Asiática</i>	3	3424	11%	09% - 13%	0,0170	75%
<i>Não-asiática</i>	3	8186	48%	47% - 49%	0	0%
<b>Diretriz para diagnóstico da sarcopenia</b>						
FNIH	1	957	13%	11% - 15%	NA	NA
Janssen	5	10635	28%	14% - 49%	0,9568	100%

ALM/BMI = massa magra apendicular ajustado pelo índice de massa corporal (Appendicular lean mass adjusted body mass index); ASM/weight\*100 = Percentil de índice de massa muscular apendicular (Percentile of Appendicular Muscle Mass Index); SMM/Weight\*100 = Percentil de massa muscular esquelética ajustado pelo peso corporal (Percentile of skeletal muscle mass adjusted for body weight); FNIH: Fundação para os Institutos Nacionais de Saúde (The Foundation for the National Institutes of Health).

### Prevalência da sarcopenia através do instrumento dexta

Seis estudos foram agrupados para análise da prevalência de sarcopenia em NAFLD através da do instrumento dexta. Um total de 10980 pacientes foram avaliadas, e a prevalência média da sarcopenia foi 9% (IC95% 4% a 19%). Contudo, uma heterogeneidade alta foi observada ( $\tau^2 = 1,1700$ ,  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 98\%$ ), conforme demonstrado na Figura 3.

**Figura 3** - Prevalência da sarcopenia através do instrumento dexta

**Legenda:** Study: Estudo; Events: População com sarcopenia e NAFLD; Porportion: Proporção; Heterogeneity: heterogeneidade; Random effects model: Modelo de efeitos aleatórios

As investigações da heterogeneidade por análise de subgrupo são demonstradas na Tabela 3. Ao observar os índices para diagnósticos de baixa massa muscular e a população, a heterogeneidade foi reduzida para substancial apenas no índice ALM/BMI (16%; IC95%: 15 %- 17%,  $I^2 = 69\%$ ) e população asiática (16%; IC95%: 15 %- 17%,  $I^2 = 55\%$ ). Já quando as diferentes diretrizes, a diretriz europeia (EWGSOP), resultou em diminuição da prevalência para 2% (IC95%: 1% a 3%;  $I^2 = 82\%$ ), enquanto as demais foram parecidas.

**Tabela 4** - Análise de subgrupo para o instrumento dexta.

Subgrupo	k	Amostra	Prevalência	CI95%	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>
<b>Índice para diagnóstico da sarcopenia</b>						
ALM/BMI	2	7839	16%	15% - 17%	0	69%
ASM/Height <sup>2</sup>	4	3141	7%	02% - 19%	1,4166	98%
<b>População</b>						
Asiática	3	6802	16%	15% - 17%	0	55%
Não-asiática	3	4178	5%	01% - 14%	1,2211	99%
<b>Diretriz para diagnóstico da sarcopenia</b>						
FNIH	2	7839	16%	15% - 17%	0	69%
EWGSOP	2	2827	2%	01% - 03%	0,0663	82%
AWGS	2	314	19%	15% - 24%	0	38%

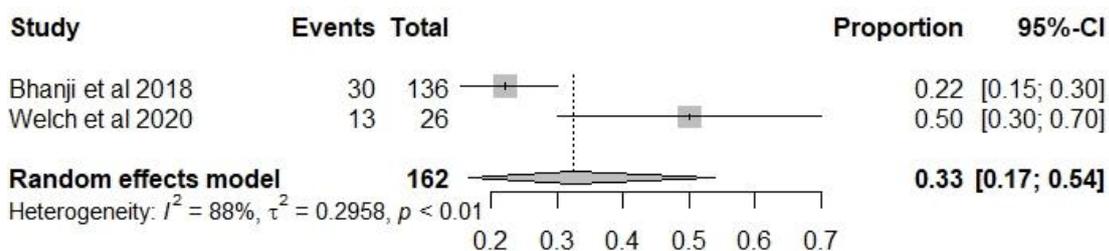
**Legenda:** ALM/BMI = massa magra apendicular ajustado pelo índice de massa corporal (Appendicular lean mass adjusted body mass index); ASM/Height<sup>2</sup> = músculo esquelético apendicular foi ajustado pela altura (Appendicular skeletal muscle was adjusted by height); EWGSOP: Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosa (European Working Group on Sarcopenia in Older

People); AWGS: Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia (Asian Working Group for Sarcopenia); FNIH: Fundação para os Institutos Nacionais de Saúde (The Foundation for the National Institutes of Health).

### Prevalência da sarcopenia através do instrumento tomográfica computadorizada

Dois estudos foram agrupados para análise da prevalência de sarcopenia em NAFLD através da do instrumento tomografia computadorizada. Um total de 162 pacientes foram avaliadas, e a prevalência média da sarcopenia foi 33% (IC95% 17% a 54%). Contudo, uma heterogeneidade alta foi observada ( $\tau^2 = 0,2958$ ,  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 88\%$ ), conforme demonstrado na Figura 4.

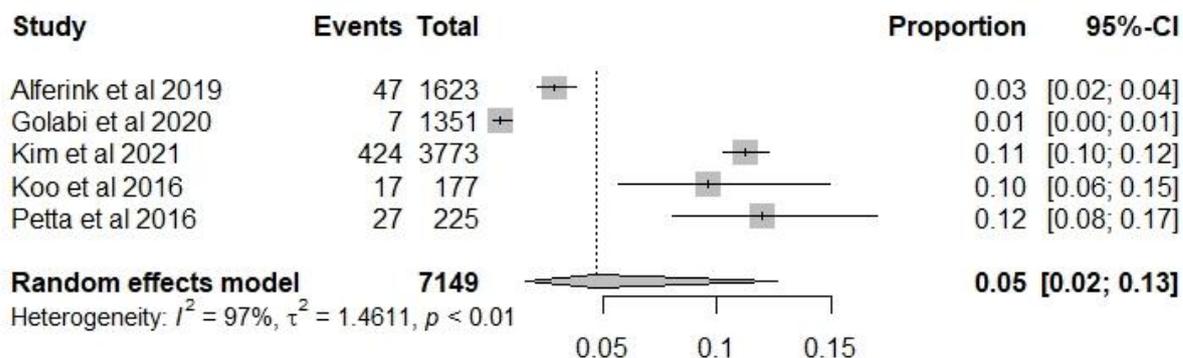
**Figura 4** - Prevalência da sarcopenia através do instrumento tomográfica computadorizada



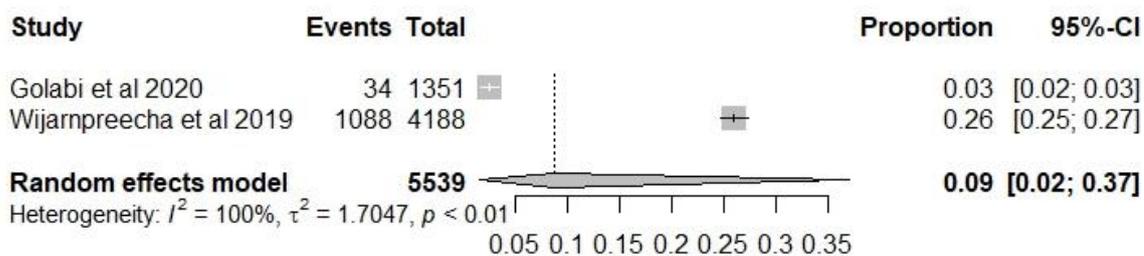
**Legenda:** Study: Estudo; Events: População com sarcopenia e NAFLD; Porportion: Proporção; Heterogeneity: heterogeneidade; Random effects model: Modelo de efeitos aleatórios

### Prevalência de sarcopenia nos pacientes com fibrose hepática avançada de acordo com os escores FIB-4 e NAFLD Fibrosis Score (NFS)

Por fim, foi avaliada a frequência da sarcopenia nos pacientes com fibrose avançada de acordo com os escores FIB4 (Figura 5) NFS (Figura 6). Dentre os pacientes classificados como fibrose avançada pelo FIB-4, a prevalência média de sarcopenia foi de 5% (IC95% 2% - 13%) com uma heterogeneidade alta ( $I^2 = 97\%$ ,  $\tau^2 = 1.4611$ ,  $p < 0.01$ ). Quando utilizado o NFS, a prevalência média foi de 9% (IC95% 2% - 37%), também com uma heterogeneidade alta ( $I^2 = 100\%$ ,  $\tau^2 = 1.7047$ ,  $p < 0.01$ ).

**Figura 5** – Prevalência da sarcopenia em pacientes com fibrose avançada pela classificação de FIB4

**Legenda:** Study: Estudo; Events: População com sarcopenia e fibrose avançada; Porportion: Proporção; Heterogeneity: heterogeneidade; Random effects model: Modelo de efeitos aleatórios

**Figura 6** - Prevalência da sarcopenia em pacientes com fibrose avançada pela classificação de NFS

**Legenda:** Study: Estudo; Events: População com sarcopenia e fibrose avançada; Porportion: Proporção; Heterogeneity: heterogeneidade; Random effects model: Modelo de efeitos aleatórios

## 7 Discussão

Com base nas evidências sintetizadas na investigação atual, a prevalência média de sarcopenia na população com NAFLD variou entre 9% e 33%, dependendo do instrumento utilizado para verificação da massa muscular. No entanto, os valores médios devem ser avaliados com cautela, uma vez que, o uso de diferentes índices para a definição de sarcopenia pode impactar na magnitude da prevalência da mesma.

O presente estudo detectou uma prevalência geral relevante de sarcopenia em pacientes com NAFLD; estudos similares corroboram com o conceito de que a sarcopenia é frequente nesses pacientes e parece ser <sup>19,34,35</sup>. A sarcopenia está sendo associada como fator de risco elevado para NAFLD<sup>34,36,37</sup>. No entanto, a prevalência da sarcopenia pode variar de acordo com uma população e/ou etnia específica. Alguns autores sugerem que, idealmente, a sarcopenia deva ser avaliada nos diferentes subgrupos de pacientes com NAFLD: não obesos com NAFLD com ou sem fibrose avançada; pacientes obesos com NAFLD com ou sem fibrose avançada; pacientes com NAFLD e cirrose hepática descompensada.<sup>38</sup> Atualmente existem poucos estudos na literatura que abordam separadamente as populações e/ou etnias afetadas pela sarcopenia e NAFLD.

As discrepâncias entre as prevalências relatadas nos estudos individuais, podem ser parcialmente explicadas pelas diferentes diretrizes/referências para definição da sarcopenia. Em nossos achados, os estudos que adotaram as diretrizes europeias (EWGSOP) reportaram menor prevalência quando comparadas à asiática (AWGSOP) e à Foundation for the National Institutes of Health (FNIH). Fernandes et al (2021)<sup>39</sup> reportaram uma prevalência de sarcopenia que variou de 3,2% a 35,3% para a diretriz europeia em pacientes idosos acima de 60 anos. Essa variação pode estar associada às diferenças nas populações e entre os sexos. Nesse estudo o uso da diretriz europeia foi utilizado para diversas etnias, asiáticas e não asiáticas, além disso, homens e mulheres foram agrupados em um mesmo grupo, provocando ainda mais essa variação na prevalência. De acordo com, CRUZ-JENTOFT (2019)<sup>7</sup> o uso do EWGSOP é destinado à população geriátrica e etnia caucasiana, sendo assim a sua aplicação para grupos fora dessa realidade, pode provocar uma grande variância da prevalência.

No que tange as características populacionais, nossos achados corroboram com Shafiee et al<sup>40</sup>, que observou maior prevalência de sarcopenia na população não asiática. Nesta população, os índices usados para diagnosticar a sarcopenia foram o  $ASM/Height^2$ ,  $ALM/BMI$ ,  $SSM/Height^2$ , sendo que para definir os valores de corte para esta população utilizou-se da diretriz EWGSOP. Por outro lado, para a população asiática, os autores lançaram mão da diretriz/referência AWGS, tendo como índices diagnósticos a  $ASM/Weight*100$ ,  $ASM/Height^2$ ,  $ALM/BMI$ . De acordo com Shafiee et

al (2017)<sup>40</sup> a maior prevalência para a população não asiática pode ser secundária a alguns fatores: (a) os pontos de corte para os asiáticos são menores quando comparado à população geral; (b) a composição corporal de pouca massa muscular em asiáticos jovens afeta o cálculo da prevalência total por estarem agrupados com a população geriátrica; (c) os hábitos alimentares asiáticos funcionam como fator de proteção contra a sarcopenia.

A referência FNIH (Foudantion for the National Institute of Health) tem como objetivo reunir o máximo de informações para ajudar na construção de critérios diagnósticos para a sarcopenia<sup>41</sup>. Neste estudo, os pontos de corte para a sarcopenia foram definidos a partir de uma análise de uma grande população, incluindo homens e mulheres de várias etnias, porém ocorre uma generalização dos resultados e conclusões. Como já visto no presente estudo, existem diferenças entre as etnias, principalmente no que diz respeito ao estilo de vida, alimentação e comorbidades mais prevalentes. Portanto os pontos de corte para diagnóstico da sarcopenia devem ser adaptados para as peculiaridades dessa população analisada.

Em nosso estudo, foi analisado ainda a prevalência de preditores não-invasivos de fibrose avançada pelas escalas de FIB4 e *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) em pacientes com sarcopenia e NAFLD. O uso desses escores na prática podem auxiliar na estratificação de gravidade da doença hepática bem como na indicação de outras medidas diagnósticas e terapêuticas. Um estudo feito em 2019<sup>42</sup> encontrou resultados similares ao nosso, em uma das análises foram agrupados de 8 estudos (N = 25.434 pacientes), que mostrou maior prevalência de fibrose significativa (FIB-4 e NFS) relacionada à NAFLD em pacientes com sarcopenia em comparação com pacientes com NAFLD sem sarcopenia, com OR (odds ratio) ajustado combinado de 1,56 (IC 95% 1,34, 1,78).

Analisamos o diagnóstico da sarcopenia em pacientes com NAFLD através da tomografia computadorizada (TC). A TC da região lombar (L3) é a padrão ouro para avaliar pacientes com sarcopenia, como já mencionando neste estudo anteriormente. Esta ferramenta permite realizar o prognóstico desses pacientes, principalmente aqueles que estão em quadro clínico de fibrose avançada e precisam de um transplante de fígado.<sup>43</sup> A TC apesar de útil para avaliar e estratificar a sarcopenia, é

um procedimento dispendioso, de modo que se torna pouco utilizado no cotidiano. Portanto é necessário estudos mais precisos sobre o seu uso para ser implementados em diretrizes da sarcopenia.

Até onde temos conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática com metanálise a investigar a prevalência da sarcopenia em pacientes com NAFLD incluindo análise de diretrizes, grau de fibrose hepática, etnias e instrumentos para avaliar a sarcopenia. Outro ponto forte desta investigação foi a qualidade dos artigos avaliados pela escala NOS e JBI Critical Appraisal Checklist. As limitações do presente estudo precisam ser consideradas: (a) nem todos os estudos incluídos estimaram a idade de cada subgrupo, por isso não foi possível estimar a prevalência por idade (b) as diferenças entre as diretrizes de sarcopenia, definição e pontos de corte, podem ser um fator dificultador para a interpretação dos dados.

## **8 Conclusão**

Os resultados apresentados apontam para uma considerável prevalência de sarcopenia na NAFLD. Ainda há divergências entre os achados dos estudos sobre o tema, bem como entre diretrizes/referências utilizadas para o diagnóstico da sarcopenia. Dessa forma, os esforços da comunidade científica com interesse na patologia em questão devem se concentrar em unificar critérios diagnósticos de sarcopenia bem como desenvolver estudos que analisem a sua prevalência em pacientes com NAFLD considerando as suas características clínicas tais como etnia, idade e presença ou não de cirrose.

## **Referências**

1. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: The Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014;59(5):1772–8.

2. Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, Cabibi D, Cammà C, Licata A, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(4):510–8.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.
4. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):1–16.
5. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Vol. 24, *Nature Medicine.* 2018. 908–922 p.
6. Benjamin Chun-Kit Tong. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(5):139–48.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
8. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant.* 2017;23(5):625–33.

9. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611–44.
10. Angelo M, Naveira M, Ramos LR, Andreoni S. Sarcopenia: definição, aspectos epidemiológicos e fisiopatologia. *Rev UNILUS Ensino e Pesqui [Internet]*. 2018;55(13):65–72. Available from: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/902/u2017v14n37e902>
11. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1710–5.
12. Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Heymsfield SB, Wang ZM. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol*. 2006;101(3):945–9.
13. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: A cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1120–4.
14. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol [Internet]*. 2019;71(4):793–801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>

15. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):313–24.
16. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(S4):64–70.
17. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2019;24(38):4574–86.
18. Fernández-mincone T, Contreras-briceño F, García-valdés P, López-fuenzalida A, Riquelme A, Arab JP, et al. SC. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1810563>
19. Lee YH, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology.* 2016;63(3):776–86.
20. Alferink LJM, Trajanoska K, Eler NS, Schoufour JD, de Kneegt RJ, Ikram MA, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in The Rotterdam Study: About Muscle Mass, Sarcopenia, Fat Mass, and Fat Distribution. *J Bone Miner Res.* 2019;34(7):1254–63.
21. Bhanji RA, Narayanan P, Moynagh MR, Takahashi N, Angirekula M, Kennedy CC, et al. Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplant Off Publ Am*

- Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2019 Jan;25(1):14–24.
22. Chung GE, Kim MJ, Yim JY, Kim JS, Yoon JW. Sarcopenia is significantly associated with presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(2):129–38.
  23. Golabi P, Gerber L, Paik JM, Deshpande R, de Avila L, Younossi ZM. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports* [Internet]. 2020;2(6). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007732291&from=export>
  24. Kim KH, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(1):58–65.
  25. Kim D, Wijarnpreecha K, Sandhu KK, Cholanteril G, Ahmed A. Sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease and all-cause and cause-specific mortality in the United States. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2021 Aug;41(8):1832–40.
  26. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.019>
  27. Linge J, Ekstedt M, Leinhard OD. *Journal of* *JHEP Reports* [Internet]. 2020;100197. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100197>

28. Moon JH, Koo BK, Kim W. Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a Korean nationwide survey. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Aug;12(4):964–72.
29. Petta S, Ciminnisi S, Marco V Di, Cabibi D, Camm C. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2016;1–9.
30. Wang YM, Zhu KF, Zhou WJ, Zhang Q, Deng DF, Yang YC, et al. Sarcopenia is associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in Zhejiang Province, China: a cross-sectional observational study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2021;21(1):55. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634036435&from=export>
31. Welch N, Dasarathy J, Runkana A, Penumatsa R, Bellar A, Reen J, et al. Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: Impact of aetiology of liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 May;40(5):1178–88.
32. Wijarnpreecha K, Kim D, Raymond P, Scribani M, Ahmed A. Associations between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;31(9):1121–8.
33. Zhai Y, Xiao Q, Miao J. The Relationship between NAFLD and Sarcopenia in Elderly Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:5016091.

34. Pan X, Han Y, Zou T, Zhu G, Xu K, Zheng J, et al. Sarcopenia Contributes to the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease- Related Fibrosis: A Meta-Analysis. *Dig Dis*. 2018;36(6):427–36.
35. Zambon Azevedo V, Silaghi CA, Maurel T, Silaghi H, Ratziu V, Pais R. Impact of Sarcopenia on the Severity of the Liver Damage in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Nutr*. 2022;8(January):1–17.
36. *Hepatol WJ*. Contents. 2022;5182(8).
37. Yu R, Shi Q, Liu L, Chen L. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Apr;18(1):51.
38. De Fré CH, De Fré MA, Kwanten WJ, Op de Beeck BJ, Van Gaal LF, Francque SM. Sarcopenia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is it a clinically significant entity? *Obes Rev*. 2019;20(2):353–63.
39. Fernandes LV, Paiva AEG, Silva ACB, de Castro IC, Santiago AF, de Oliveira EP, et al. Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging Clin Exp Res [Internet]*. 2022;34(3):505–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01951-7>
40. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta- analysis of general population studies. Vol. 16, *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2017.

41. Tudela J, Martínez M, Valdivia R, Romo J, Portillo M, Rangel R. Enhanced Reader.pdf. Vol. 388, Nature. 2010. p. 539–47.
  
42. Cai CZ, Yu CH. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis [Internet]. 2019;20:19. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631559161&from=export>
  
43. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(6):1250–7.