

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Impacto da sarcopénia na gravidade da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular

João Filipe Mascato Vasques

Orientadores: Prof. Doutora Helena Maria Ramos Marques Coelho Cortez-Pinto
Prof. Doutora Catarina Ferreira Murinello de Sousa Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Nutrição
Clínica

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Impacto da sarcopénia na gravidade da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular
João Filipe Mascato Vasques

Orientadores: Prof. Doutora Helena Maria Ramos Marques Coelho Cortez-Pinto
Prof. Doutora Catarina Ferreira Murinello de Sousa Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Nutrição
Clínica

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 15 de dezembro de 2020.

Agradecimentos

Desejo exprimir o meu mais sincero obrigado a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha família pelo incentivo e esforço que fizeram para que eu continuasse a minha formação académica, possibilitando assim a realização desta tese.

Agradeço de igual forma à Prof. Dr.^a Helena Cortez-Pinto pela aposta feita em mim para construir um projeto nesta temática, e pela sua orientação sempre muito pragmática e objetiva que me permitiu ter uma visão diferente do trabalho que ia sendo realizado.

À Prof. Dr.^a Catarina Sousa Guerreiro, quero também expressar o meu mais profundo obrigado, não só pela excelente co-orientação deste trabalho, como também por ter acreditado em mim e me ter permitido realizar o meu estágio à Ordem no Laboratório de Nutrição, onde pude começar a desenhar o que viria a ser a minha tese.

À Prof. Dr.^a Joana Sousa, que foi sem dúvida uma autêntica orientadora informal em todo este processo de desenvolvimento da tese e que conseguiu sempre dar-me uma opinião muito sóbria sobre a mesma, o meu muito obrigado.

Às minhas colegas Mariana Pinto, Mónica Pires, Telma Nogueira e Vitória Dias da Silva, que não se cansaram de ouvir as minhas dúvidas e desabafos durante todo este processo e que sempre se mostraram interessadas em saber novidades relativas à tese, o meu também muito obrigado.

À Andreia Carneiro e à Sara Ambrósio, que fizeram sempre tudo ao seu alcance para me ajudar em momentos não tão bons deste processo e que tiveram sempre a amabilidade de ouvir os meus desabafos, mesmo quando eram sobre assuntos que não dominavam. Muito obrigado.

À minha colega Romeirica Santos, que me acompanhou em todo este processo e que foi uma confidente e amiga sem a qual este processo teria sido mais difícil. Muito obrigado.

À Dr.^a Raquel Gaio, que foi crucial e de uma disponibilidade enorme em todo o processo de análise das tomografias computadorizadas, muito obrigado.

À Célia Guterres, pelo carinho e pela enorme amabilidade que teve ao ajudar-me na recolha de dados. Sem ela o principal objetivo desta tese não teria sido possível.

Ao Dr. Miguel Moura, à Dr.^a Sofia Carvalhana e a todos os internos que passaram pelo serviço de Hepatologia do Hospital de Santa Maria durante a minha recolha de dados, muito obrigado pela vossa generosidade e por me terem ajudado neste processo.

À Prof. Dr.^a Elisabete Carolino, sem a qual a análise estatística desta tese não teria sido possível. Foi de uma generosidade tremenda as horas que disponibilizou e todo o conhecimento que me permitiu nesse tempo, e por isso, o meu muito obrigado.

A todos os doentes que aceitaram participar no trabalho que possibilitou esta tese, e que mesmo internados tiveram a amabilidade de responder e fazer toda a bateria de testes necessária para o sucesso desta tese, o meu mais profundo obrigado. Sem eles esta tese não existiria.

A todos vocês o meu mais sincero obrigado. Espero que todos se revejam nesta tese que não é só minha, é nossa.

Publicações

No decorrer da presente tese foram desenvolvidos os seguintes trabalhos científicos:

Artigos:

- Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Pinto M, Cortez-Pinto H. Nutritional support in cirrhotic patients with sarcopenia. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:12-17. doi:10.1016/j.clnesp.2019.07.011

Posters:

- Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Carolino E, Carvalhana S, Moura M, Cortez-Pinto H. Phase angle and clinical outcomes in liver cirrhosis. *UEG Week Virtual*. 2020.
- Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Carvalhana S, Moura M, Cortez-Pinto H. Malnutrition and mortality risk in liver cirrhosis patients. *UEG Week Virtual*. 2020.
- Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Cortez-Pinto H. Impacto do ângulo de fase na cirrose hepática. *Congresso Português de Hepatologia*. 2020.
- Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Pereira AM, Cortez-Pinto H. Avaliação do estado nutricional em doentes cirróticos: a importância do ângulo de fase. *Semana Digestiva*. 2019.
- Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Cortez-Pinto H. SGA ou RFHGA para avaliar o estado nutricional em doentes com cirrose hepática?. *Semana Digestiva*. 2018.

Resumo

A sarcopénia tem vindo a ser associada a doenças oncológicas e doenças crónicas como a cirrose hepática. Neste momento existe um vasto número de artigos científicos a confirmar o valor preditivo da sarcopénia no prognóstico quer da cirrose hepática, como do carcinoma hepatocelular, sendo neste último menos consensual.

Neste sentido, propusemo-nos a desenvolver um estudo de coorte cujo objetivo principal foi analisar o impacto da sarcopénia na gravidade da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular, utilizando o critério de diagnóstico que é atualmente proposto pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People*.

Este estudo decorreu no serviço de hepatologia do Hospital de Santa Maria entre janeiro de 2018 e Dezembro de 2019, tendo sido todos os doentes avaliados nas primeiras 72h de internamento.

No diagnóstico de sarcopénia foi utilizada uma bioimpedância elétrica tetrapolar para avaliação da massa muscular esquelética, um dinamómetro para avaliação da força e na avaliação do desempenho físico foi utilizada a velocidade de marcha num percurso de 4 metros. De forma a medir o impacto da sarcopénia foram avaliados os seguintes outcomes: duração do internamento, número de reinternamentos, realização de transplante hepático e mortalidade após 6 meses.

A amostra deste estudo é composta por 134 indivíduos, destes 102 apresentavam cirrose hepática, 4 carcinoma hepatocelular e 28 as duas patologias em concomitância. Os indivíduos avaliados eram maioritariamente do sexo masculino (80,6%) com idade média de $61,5 \pm 11,2$ anos.

A etiologia de doença hepática crónica mais frequente foi o consumo excessivo de álcool (51,1%), seguido pela hepatite C (13,7%) e a associação dos dois fatores em 11,5%.

Do ponto de vista nutricional, os indivíduos avaliados apresentaram em média um IMC de $25,1 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$, com a esmagadora maioria a apresentar malnutrição independentemente da ferramenta utilizada (*Subjective Global Assessment*: 84,6%; *Royal Free Hospital- Global Assessment*: 83,2%). No que concerne à sarcopénia, 27,6% dos casos apresentaram pré-sarcopénia/sarcopénia.

A duração de internamento foi significativamente superior nos indivíduos que apresentaram pré-sarcopénia/sarcopénia comparativamente aos que não apresentaram sarcopénia ($U= 2092,500$; $p= 0,009$). Para além disso, a presença de pré-sarcopénia/sarcopénia associou-se à diminuição da sobrevida na análise univariada tanto aos 6 meses após avaliação ($HR=2,021$; $p=0,036$), como na duração integral do estudo ($HR=2,074$; $p=0,010$). Contudo, na análise multivariada este resultado apenas se manteve significativo na duração integral do estudo e quando ajustado ao Model for

End-Stage Disease score (HR= 1,827; p=0,033) ou diagnóstico principal (HR= 1,827; p=0,033), individualmente. No entanto, quando foi utilizado um modelo que juntou o Model for End-Stage Disease score e o diagnóstico principal, o mesmo apesar de não demonstrar significado estatístico, evidencia uma tendência (HR=1,746; p=0,051).

No que respeita ao número de reinternamentos e à realização de transplante, não se obtiveram resultados significativos.

Os resultados deste estudo vieram reforçar a importância de avaliar a presença de sarcopénia na doença hepática crónica, pois esta associou-se a um pior prognóstico, sendo sobretudo a médio/longo prazo que este indicador se torna mais relevante, por se tornar independente de outros parâmetros como o *Model for End-Stage Liver Disease score* ou o diagnóstico principal (Cirrose Hepática e/ou Carcinoma Hepatocelular).

Abstract

Sarcopenia has been associated with malignancies and chronic diseases such as liver cirrhosis. Currently there is a vast number of scientific articles confirming the predictive value of sarcopenia in the prognosis of both liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the latter being less consensual.

Thus, we set out to develop a cohort study whose main objective was to analyze the impact of sarcopenia on the severity of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, using the diagnostic criterion that is currently proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People. This study was carried out at the hepatology unit of Hospital de Santa Maria between January 2018 and December 2019, with all patients being assessed within the first 72 hours of hospitalization.

To diagnose sarcopenia, a bioimpedance analyses was used to assess skeletal muscle mass, a dynamometer was used to assess strength, and to assess physical performance, gait speed over a 4-meter course was used. In order to measure the impact of sarcopenia, the following outcomes were assessed: length of hospital stay, number of readmissions, liver transplantation and mortality after 6 months.

The sample of this study was composed of 134 individuals, of these 102 had liver cirrhosis, 4 had hepatocellular carcinoma and 28 had both pathologies in concomitance. The individuals evaluated were mostly male (80.6%) and with a mean age of 61.5 ± 11.2 years.

The most frequent etiology of chronic liver disease was excessive alcohol consumption (51.1%), followed by hepatitis C (13.7%) and the association of both in 11.5%.

In what concerns nutritional status, the individuals evaluated had an average BMI of 25.1 ± 4.8 kg/m², with the overwhelming majority presenting malnutrition regardless of the tool used (Subjective Global Assessment: 84.6%; Royal Free Hospital-Global Assessment: 83.2%). Regarding sarcopenia, 27.6% of the cases had pre-sarcopenia/sarcopenia.

The length of hospital stay was significantly longer in individuals who had pre-sarcopenia/sarcopenia compared to those who did not have sarcopenia ($U = 2092.500$; $p = 0.009$). In addition, the presence of pre-sarcopenia/sarcopenia was associated with decreased survival in the univariate analysis both at 6 months after evaluation (HR = 2.021; $p = 0.036$), and for the full duration of the study (HR = 2.074; $p = 0.010$). However, in the multivariate analysis, this result only remained significant for the full duration of the study and when adjusted to the Model for End-Stage Disease score (HR = 1.827; $p = 0.033$) or main diagnosis (HR = 1.827; $p = 0.033$), individually. Notwithstanding, when a model adjusted simultaneously to the Model for End-Stage Disease score and the main

diagnosis was used, despite not showing statistical significance, a trend was identified (HR = 1.746; $p = 0.051$).

With regard to the number of readmissions and liver transplantation, no significant results were obtained.

The results of this study reinforced the importance of assessing the presence of sarcopenia in chronic liver disease as this was associated with a worse prognosis. Assessing sarcopenia is especially important in the medium/long term where this parameter becomes more relevant, as it becomes independent from others parameters such as the Model for End-Stage Liver Disease score or the main diagnosis (Liver Cirrhosis and/or Hepatocellular Carcinoma).

Índice

| | |
|---|-----|
| Agradecimentos..... | i |
| Publicações | iii |
| Resumo | iv |
| Abstract | vi |
| Índice de figuras | ix |
| Índice de gráficos..... | ix |
| Índice de tabelas..... | ix |
| Lista de abreviaturas..... | xi |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1. Sarcopénia | 1 |
| 1.1.1. Contextualização histórica..... | 1 |
| 1.1.2. Definição | 2 |
| 1.1.3. Categorias e mecanismos | 2 |
| 1.1.4. Consequências..... | 6 |
| 1.2. Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular | 7 |
| 1.2.1. Epidemiologia..... | 7 |
| 1.2.2. Etiologia..... | 8 |
| 1.2.3. Complicações..... | 9 |
| 1.2.4. Sarcopénia como complicação da CH/CHC | 11 |
| 2. Objetivos..... | 13 |
| 2.1. Objetivo principal | 13 |
| 2.2. Objetivos secundários | 13 |
| 3. Metodologia | 13 |
| 3.1. Critérios de inclusão | 13 |
| 3.2. Desenho do estudo..... | 14 |
| 3.3. Métodos..... | 14 |
| 4. Resultados..... | 17 |
| 4.1. Análise descritiva..... | 17 |
| 4.2. Análise inferencial..... | 22 |
| 5. Discussão | 30 |
| 6. Conclusão..... | 38 |
| 7. Referências | 39 |

Índice de figuras

| | |
|--|---|
| Figura 1- Evolução do conceito de sarcopénia..... | 3 |
| Figura 2- Mecanismos da sarcopénia. | 5 |

Índice de gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1- Adequação do consumo de hortofrutícolas..... | 20 |
| Gráfico 2- Adequação do consumo de micronutrientes específicos. | 22 |
| Gráfico 3- Duração do internamento por grupo de sarcopénia. Teste de Mann-Whitney..... | 27 |
| Gráfico 4- Curvas de sobrevida obtidas pela regressão de Cox nos 6 meses após avaliação (modelo 4)..... | 29 |
| Gráfico 5- Curvas de sobrevida obtidas pela regressão de Cox durante todo o período do estudo (modelo 4). | 30 |

Índice de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Categorias da sarcopénia..... | 4 |
| Tabela 2- Etiologia da sarcopénia por idade..... | 6 |
| Tabela 3- Materiais, métodos e interpretação..... | 16 |
| Tabela 4- Caracterização da amostra..... | 18 |
| Tabela 5- Parâmetros nutricionais | 19 |
| Tabela 6- Ingestão alimentar (N=40) | 20 |
| Tabela 7- Ingestão de macronutrientes (N=40) | 20 |
| Tabela 8- Ingestão de substâncias aditivas (N=40) | 21 |
| Tabela 9- Ingestão de vitaminas (N=40)..... | 21 |
| Tabela 10- Ingestão de água, minerais e oligoelementos (N=40) | 22 |
| Tabela 11- Comparação da ingestão alimentar com a média nacional | 23 |
| Tabela 12- Comparação da ingestão em macronutrientes com a média nacional | 23 |
| Tabela 13- Comparação da ingestão em macronutrientes com a média nacional | 24 |
| Tabela 14- Comparação da ingestão de álcool com a média nacional | 24 |
| Tabela 15- Correlações entre métodos de avaliação da massa muscular | 25 |
| Tabela 16- Correlações entre estado nutricional e gravidade da doença hepática | 25 |
| Tabela 17- Correlações entre sarcopénia e gravidade da doença hepática..... | 25 |
| Tabela 18- Associação entre estado nutricional (SGA) e diagnóstico principal..... | 26 |
| Tabela 19- Associação entre estado nutricional (RFHGA) e diagnóstico principal..... | 26 |
| Tabela 20- Comparação entre estádios de sarcopénia..... | 28 |
| Tabela 21- Análise de sobrevida aos 6 meses (univariada)..... | 28 |

| | |
|--|----|
| Tabela 22- Análise de sobrevida aos 6 meses (multivariada) | 28 |
| Tabela 23- Análise de sobrevida durante o período do estudo (univariada) | 29 |
| Tabela 24- Análise de sobrevida durante o período do estudo (multivariada)..... | 30 |

Lista de abreviaturas

AFP- Alfa-fetoproteína.
ASM- Massa muscular apendicular.
ASPEN- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.
AWGS- Asian Working Group for Sarcopenia.
BIA- Bioimpedância elétrica.
BCLC- Barcelona Clinic Liver Cancer.
CH- Cirrose hepática.
CHC- Carcinoma hepatocelular.
EFSA- European Food Safety Authority.
EH- Encefalopatia hepática.
EHNA- Esteatose hepática não alcoólica.
ER- Equivalentes de retinol.
ESPEN- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.
EWGSOP- European Working Group on Sarcopenia in Older People.
FAACT- Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy.
FNIH- Foundation for the National Institutes of Health.
IAN-AF- Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física.
ICD-10-CM- International Classification of Diseases-10-CM.
ICD-11-MMS- International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics.
ICSFR- International Conference on Sarcopenia and Frailty Research.
IL- Interleucina.
IMC- Índice de massa corporal.
IMM- Índice de massa muscular esquelética.
IOM- Institute of Medicine.
ISI- International Sarcopenia Initiative.
IWGS- International Working Group on Sarcopenia.
JSH- Japan Society of Hepatology.
MELD- Model for End-Stage Liver Disease.
OMS- Organização Mundial da Saúde.
PMB- Perímetro muscular braquial.
QFA- Questionário de frequência alimentar.
RFHGA- Royal Free Hospital Global Assessment.
RFH-NPT- Royal Free Hospital- Nutritional Prioritizing Tool.
SDOC- Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium.

SGA- Subjective Global Assessment.

SIG- Special Interest Group.

SSCWD- Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorder.

TC- Tomografía computadorizada.

TH- Transplante hepático.

UM- Unidades motoras.

1. Introdução

1.1. Sarcopénia

1.1.1. Contextualização histórica

O termo sarcopénia tem raízes gregas e foi utilizado pela primeira vez por Rosenberg em 1988, sendo o seu significado literal, perda (penia) de carne (sarx)¹. Foram necessários 22 anos para que fossem publicados os 2 primeiros critérios de diagnóstico, um do *Special Interest Group (SIG) on cachexia-anorexia in chronic wasting diseases* da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*² e um do *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)*³. Também em 2010 foi introduzido o termo sarcopénia na PubMed⁴. Um ano mais tarde surgem os critérios de diagnóstico do *International Working Group on Sarcopenia (IWGS)*⁵ e da *Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (SSCWD)*⁶ seguidos, em 2014, pelos critérios do *Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)*⁷ e da *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH)*⁸, e o relatório da *International Sarcopenia Initiative (ISI)* que abordava a prevalência e as intervenções a adotar aquando do diagnóstico de sarcopénia⁹.

Mais recentemente, em 2016, a *Japan Society of Hepatology (JSH)* sentiu necessidade de lançar o seu próprio critério de diagnóstico¹⁰, e no mesmo ano a sarcopénia é integrada na *International Classification of Diseases-10-CM (ICD-10-CM)*, classificação americana^{11,12}. Passados 2 anos a *International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11-MMS)* da Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a sarcopénia como doença, ficando abrangida pelo código FB32.Y que identifica outras doenças específicas dos músculos¹³. Durante este período, em 2017, a ESPEN lançou as suas orientações para a terminologia utilizada em nutrição clínica, onde se pronunciou sobre a definição de sarcopénia¹⁴.

Em 2018, *International Conference on Sarcopenia and Frailty Research (ICSFR)* lança as suas *guidelines* relativas ao modo como consideram que deve ser realizada a triagem, diagnóstico e o tratamento de doentes com sarcopénia¹⁵.

Já em 2019, é publicado os novo critério de diagnóstico do EWGSOP, com o intuito de atualizar o primeiro, tendo por base a evidência que foi sendo construída nesta temática¹⁶. Ainda em 2019, o SSCWD publica um *Position Paper* onde estabelece 6 recomendações para aplicação na prática clínica de como deve ser executado o seguimento de doentes com sarcopénia, desde o momento da triagem até ao momento do tratamento¹⁷, e Sim *et al* adaptaram os critérios do EWGSOP e da FNIH, tendo por base *cut-off points* específicos da população australiana¹⁸.

Finalmente em 2020, foram publicados os *Position Statements do Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium (SDOC)*, uma colaboração das duas instituições, a FNIH e o *National Institute on Aging*¹⁹, e é lançada uma atualização do critério de diagnóstico da AWGS²⁰.

1.1.2. Definição

Ao longo dos anos têm existido tantas definições de sarcopénia quanto critérios para o seu diagnóstico, no entanto algo parece consensual: o termo sarcopénia não se esgota na sua simples tradução, ou seja, a “perda de carne” a que se referia Rosenberg. Em nenhum momento da sua história foi considerada apenas um défice de massa muscular^{3,5,7,14,16}. Todas as sociedades que se debruçam sobre a temática da sarcopénia e mesmo o autor do termo sempre se referiram à sarcopénia como uma perda de massa muscular acompanhada por uma perda de função/desempenho e/ou força^{3,5,7,14,16}, tornando o seu diagnóstico mais complexo do que apenas uma avaliação da quantidade de massa muscular.

A definição operacional de sarcopénia segundo o último critério de diagnóstico do EWGSOP considera necessário que ocorra uma redução de força e massa muscular¹⁶. Este critério contempla ainda, que nos casos em que se junte à redução de força e massa muscular, a redução do desempenho físico, se diagnostique como sarcopénia grave¹⁶. Neste sentido, parece que a definição da ESPEN será a que melhor se enquadra no que a sarcopénia definitivamente consiste: uma perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética, força e função com um risco consequente de evolução adversa¹⁴.

1.1.3. Categorias e mecanismos

A sarcopénia surge frequentemente associada ao fenómeno de envelhecimento (sarcopénia primária), podendo no entanto resultar também de mecanismos patogénicos (sarcopénia secundária) que estão relacionados com doença, défice de atividade física ou ingestão alimentar (Tabela 1)^{3,14}.

A etiologia da sarcopénia é multifatorial e, por isso, pode não ser possível caracterizar cada indivíduo como tendo uma condição primária ou secundária, sendo esta situação consistente com o reconhecimento da sarcopénia como uma síndrome geriátrica multifacetada³.

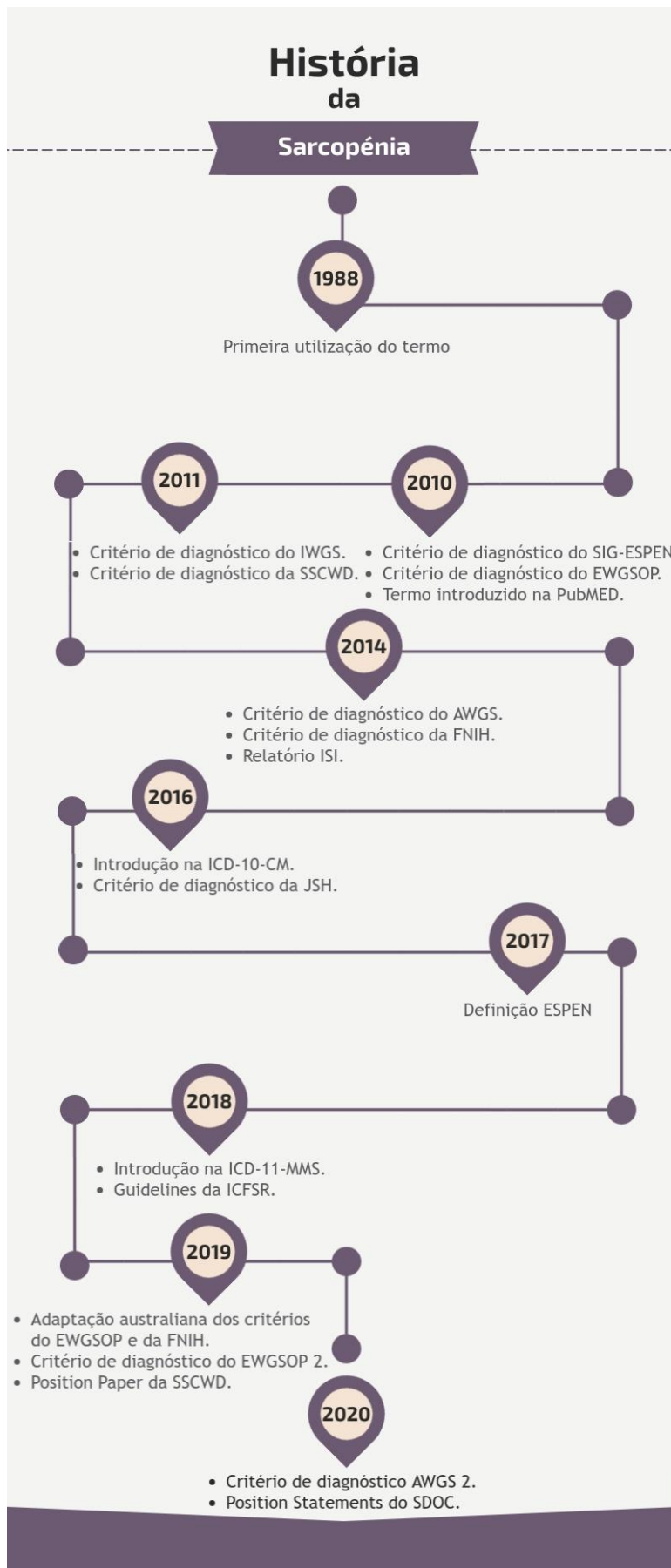


Figura 1- Evolução do conceito de sarcopénia.

Tabela 1- Categorias da sarcopénia

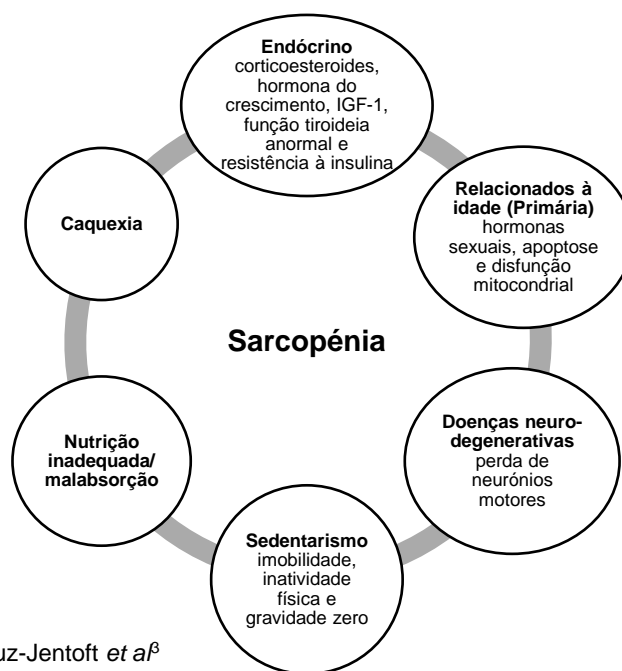
| Sarcopénia primária | |
|--|---|
| Sarcopénia relacionada à idade | Inexistência de uma causa evidente para além do envelhecimento |
| Sarcopénia secundária | |
| Sarcopénia relacionada com a atividade | Sedentarismo ou condições de gravidade zero |
| Sarcopénia relacionada com doença | Associado a falência avançada de órgão, doença inflamatória, doença oncológica ou endócrina |
| Sarcopénia relacionada com a nutrição | Resulta da ingestão inadequada de energia e/ou proteína, malabsorção, distúrbios gastrointestinais ou utilização de medicamentos que provoquem anorexia |

Fonte: Adaptado de Cruz-Jentoft *et al*⁶.

A nível molecular, a sarcopénia ocorre devido a uma diminuição desproporcional na síntese de proteína e/ou uma degradação aumentada de proteína a nível do músculo esquelético⁵. Os mecanismos envolvidos (Figura 2) nesta doença são vários e as contribuições relativas podem variar ao longo do tempo³, sendo que, a etiologia da sarcopénia varia consoante a idade (Tabela 2), e apresenta uma etiologia multifatorial⁵. A disfunção das junções neuromusculares que ocorre durante o envelhecimento, cuja causa está associada a disfunção mitocondrial, stress oxidativo, inflamação, e a alterações na inervação muscular e nas propriedades das unidades motoras (UM), poderá desempenhar um papel no estabelecimento da sarcopénia²¹.

Tanto a disfunção mitocondrial como o stress oxidativo estão presentes desde muito cedo em todas as doenças neurodegenerativas major²², sendo a função neuronal dependente da mitocôndria por dois grandes motivos, a síntese de ATP e a capacidade de armazenar grandes quantidades de Ca^{2+} ²³, essencial para o acoplamento excitação-contração²¹.

No que diz respeito à inflamação, esta aumenta ao longo do ciclo de vida, como é observado pela elevação dos níveis de citocinas e proteínas de fase aguda, apesar deste aumento poder ser justificado por outros fatores para além do envelhecimento²⁴. Este estado inflamatório por sua vez, poderá promover o declínio na massa muscular, força e desempenho, ou seja, contribuir para a instalação de sarcopénia²¹.



Fonte: Adaptado de Cruz-Jentoft *et al*^β

Figura 2- Mecanismos da sarcopénia.

Nos doentes idosos está também presente uma capacidade reduzida por parte dos neurónios motores em germinar e regenerar fibras não inervadas, levando a uma diminuição no tamanho e aumento da propensão à fadiga das UM, ocorrendo ainda uma atrofia muscular considerável²¹.

O sistema endócrino tem também um papel importante na sarcopénia, visto que várias hormonas estão envolvidas na sua fisiopatologia²⁵. O envelhecimento está associado a alterações na produção e sensibilidade hormonal, sendo que hormonas como a insulina, hormona do crescimento, cortisol, hormona paratiroideia e vitamina D desempenham algumas funções a nível muscular²⁵.

A síntese de proteína muscular torna-se resistente à ação anabólica da insulina²⁶ e ocorre também uma diminuição da concentração de hormona do crescimento durante o envelhecimento²⁷. Verifica-se também em relação ao cortisol, que níveis elevados se associam a maior risco de perda de força em indivíduos idosos²⁸.

Por fim, baixos níveis de 25-hidroxivitamina D, assim como altos níveis de hormona paratiroideia, associaram-se ao aumento do risco de sarcopénia tanto em homens como em mulheres em idade mais avançada²⁹.

O exercício físico por sua vez tem também um papel importante na fisiopatologia da sarcopénia por estimular o aumento de massa muscular, força e desempenho físico³⁰. Sabe-se agora que o músculo é um órgão endócrino, produtor de diversas miocinas durante a prática de exercício físico, que para além da ação endócrina terão também ação autócrina e parácrina³¹. Existem já diversas miocinas identificadas, tais como,

interleucina (IL)-6, IL-7, IL-15, miostatina, folistatina, irisina, fator de crescimento semelhante à insulina-1, fator neurotrófico derivado do cérebro, fator de crescimento de fibroblastos 2, fator inibitório da leucemia e ácido β -aminoisobutírico³¹. Todas as miocinas referidas anteriormente têm efeitos metabólicos benéficos, a grande maioria a nível muscular³¹, exceto a miostatina que contribui para a atrofia muscular³².

No que concerne à alimentação, esta desempenha também um papel muito importante na instalação de sarcopénia, pois a malnutrição está associada por si só à sarcopénia¹⁶, nem que seja pelo simples facto do novo critério de diagnóstico de malnutrição incluir a perda de massa muscular, que é preponderante para que ocorra diagnóstico de sarcopénia³³. Sabe-se ainda que a perda de peso voluntária ou não, em idosos, se associa muitas vezes à perda de massa muscular, e por consequência propicia o início do declínio funcional, e a instalação de sarcopénia e fragilidade³⁴. Recentemente, foi ainda possível associar um menor risco de declínio no desempenho físico com a prática de padrões alimentares saudáveis³⁵.

Tabela 2- Etiologia da sarcopénia por idade

| Idade (anos) | Causas potenciais | Efeitos |
|---------------------|--|--|
| 20-40 | Diminuição da atividade física, diminuição do tamanho e da quantidade de fibras musculares do tipo II e manutenção das fibras de tipo I | Manutenção do VO ₂ max com prática de exercício físico e redução da capacidade de corrida |
| 40-60 | Acelera a perda de unidades motoras. Diminuição da atividade física, aumento da gordura corporal e diminuição dos andrógenos | Diminuição da capacidade aeróbica e de corrida mesmo com a prática de exercício vigoroso, aumento da gordura corporal, resistência à insulina e diminuição da síntese das proteínas musculares |
| 60-70 | Diminuição da atividade física, níveis reduzidos de andrógenos e fator de crescimento, menopausa, aumento da gordura corporal e visceral, doenças crónicas e compromisso da regulação do apetite | Inflamação (aumento dos níveis de citocinas), resistência à insulina e diabetes tipo 2, deficiências nutricionais (proteína, vitamina D e outros micronutrientes) e redução da síntese de proteínas musculares |
| >70 | Redução adicional da atividade física, episódios de inatividade forçada devido a doença, hospitalização, depressão e aumento da gordura corporal | Medo de queda, baixa capacidade funcional, compromisso cognitivo ligeiro, inflamação e aumento da degradação de proteínas musculares |

Fonte: Adaptado de Fielding *et al*⁶.

1.1.4. Consequências

Muitos são os estudos a documentar possíveis consequências clínicas da sarcopénia³⁶⁻

⁴³. Em 2017 foi publicada por Beudart *et al*, uma meta-análise que revelou que

indivíduos com sarcopénia apresentam um risco 4 vezes superior de mortalidade comparativamente com indivíduos sem esta condição, sendo que os resultados se mantêm constantes independentemente do local onde foi realizada esta avaliação (comunidade, hospital ou lar de idosos), ou da duração do acompanhamento⁴⁴.

Nesta meta-análise foram ainda avaliadas mais 5 possíveis consequências (declínio funcional, incidência de quedas, incidência de internamentos, incidência de fraturas e duração do internamento), mas devido ao número reduzido de estudos que mencionavam este tipo de consequências, a única associação significativa foi um risco 3 vezes superior de declínio funcional em indivíduos sarcopénicos⁴⁴.

Mais tarde num outro estudo de meta-análise, foi possível identificar o risco de internamento como consequência da sarcopénia, independentemente do critério de diagnóstico utilizado⁴⁵. Contudo, esses resultados apenas se verificaram em estudos com duração de 3 ou mais anos⁴⁵.

No final de 2019, Peng *et al* verificaram que o risco de compromisso cognitivo aumentava 2,25 vezes em indivíduos sarcopénicos, tendo estes resultados se mantido constantes na análise por sub-grupos (tipo de população em estudo, região onde foi realizado o estudo, e critérios de diagnóstico de sarcopénia e de compromisso cognitivo utilizados)⁴⁶.

Estes 3 artigos mencionados avaliam apenas consequências em indivíduos idosos⁴⁴⁻⁴⁶, havendo deste modo alguma dificuldade na extrapolação para a população adulta, até porque não existem *cut-off points* definidos para esta faixa etária¹⁶.

Sabe-se ainda que os custos de saúde de indivíduos com sarcopénia são superiores aos de indivíduos sem sarcopénia¹⁶, existindo mesmo literatura a reportar custos em saúde mais elevados, independentemente dos indivíduos serem idosos ou não⁴⁷.

1.2. Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular

1.2.1. Epidemiologia

As doenças hepáticas contribuem para 2 milhões de mortes anuais a nível mundial, sendo 1 milhão causado por cirrose hepática (CH) e 1 milhão causado por hepatites virais e carcinoma hepatocelular (CHC)⁴⁸. A nível europeu, constata-se que a CH foi responsável por 170.000 mortes em 2013⁴⁹. A taxa de mortalidade portuguesa padronizada por idade (+15 anos) por 100.000 habitantes no ano de 2016, foi de 18,6 e 4,1% para o sexo masculino e feminino, respetivamente⁵⁰. Atualmente a CH é a 11ª causa de morte mais comum e a sua etiologia é variada⁴⁸. Os fatores que mais contribuem para a instalação desta doença são o consumo excessivo de álcool, e a infeção pelos vírus da hepatite B ou C⁵¹⁻⁵³.

O consumo excessivo de álcool é a maior causa de doença hepática no mundo⁴⁸ e segundo a OMS 2,3 bilhões de pessoas consumiam álcool em 2016⁵⁴. O consumo *per capita* na população com mais de 15 anos, era de 6,4 L/ano de álcool em 2016, sendo que os consumidores de álcool ingeriam em média 32,8 g/dia de álcool⁵⁴. Em Portugal, o consumo médio de álcool é de 19,7 g/dia no homem e 6 g/dia na mulher, sendo que 25,8% dos homens e 8,5% das mulheres têm consumos de álcool excessivos, ou seja, consumos acima de 24 g/dia e 12 g/dia em homens e mulheres, respectivamente⁵⁵.

A CH é ainda a principal causa (56,1%) de transplante hepático (TH) na Europa, tendo sido responsável por 67.208 transplantes entre 1988 e 2015⁵⁶. Pensa-se também, que o risco cumulativo a 5 anos de desenvolver CHC em doentes cirróticos se situa entre 5% e 30%, dependendo da causa e estágio da CH, e região ou etnia dos indivíduos⁵⁷. De uma forma geral, 1 em cada 3 doentes cirróticos desenvolve CHC durante a sua vida⁵⁸.

No que diz respeito à doença oncológica hepática (principalmente CHC^{58,59}), a mortalidade associada foi de 830.000 em 2016, situando-se no 16º lugar das causas de morte mais frequentes⁶⁰. A doença oncológica hepática, em 2018, foi a 6ª e 4ª doença oncológica com maior incidência e taxa de mortalidade, respetivamente⁶¹. Em 2015, esta doença oncológica foi a segunda mais mortal em países com médio e médio-alto índice sociodemográfico⁶². Sabe-se ainda, que a doença oncológica hepática entre 2005 e 2015 permaneceu como a 2ª maior causa de anos de vida perdidos por doença oncológica⁶³. O CHC representa 90% dos casos de doença oncológica hepática⁵⁸ e é sobretudo associado a hepatites virais (40% hepatite B e 40% hepatite C), no entanto uma percentagem ainda significativa (11%) é causada pelo consumo abusivo de álcool⁴⁸. Em mais de 80% dos casos de CHC existe CH no momento do diagnóstico⁶³. Importante realçar ainda, que a CH e o CHC são responsáveis por 3,5% da mortalidade mundial⁴⁸.

1.2.2. Etiologia

A CH é o último estágio da doença hepática e ocorre quando o tecido cicatrizado (fibrose) substitui o tecido saudável⁶⁴. A destruição contínua de hepatócitos e a deposição de colagénio no seu lugar conduz a uma diminuição e deformação do fígado, formando múltiplos nódulos de células hepáticas separadas por amplas bandas fibróticas, que perturbam a circulação sanguínea intra-hepática e induzem a hipertensão portal⁶⁵.

As causas desta doença são várias, e aparentemente qualquer agressão crónica ao fígado tem potencial para provocar CH⁶⁶⁻⁶⁸. Nos países asiáticos a principal causa de CH é a hepatite B⁴⁸, já na Europa a etiologia mais frequente é o consumo excessivo de

álcool, e as hepatites B ou C⁵¹. No entanto, a etiologia mais frequente nos países ocidentais e industrializados é o álcool e o fígado gordo não alcoólico⁴⁸.

Já no caso do CHC a sua fisiopatologia parece ser igualmente multifatorial e estar em constante evolução⁵⁹. Começou por se pensar que a infeção por hepatite B fosse a causa de CHC⁶⁹, e mais tarde outras etiologias de CH associaram-se ao desenvolvimento desta doença⁵⁹, assumindo-se também o fígado gordo como uma causa significativa^{57,70}. De facto, o que parece estar na base do desenvolvimento de CHC são a inflamação e a fibrogénese, fatores que predispõem o fígado à displasia e posteriormente à transformação maligna, concluindo-se que o microambiente inflamatório desempenha um papel importante no desenvolvimento de CHC⁵⁹.

O principal fator de risco para CHC é a CH⁶³, que pode ser causada por diversas outras condições (consumo de álcool, hepatite B e C, hemocromatose, fígado gordo não alcoólico, défice de alfa-1-antitripsina, etc)⁶⁶⁻⁶⁸, no entanto o risco de CHC é superior em indivíduos cirróticos com hepatites virais⁵⁸. As causas mais frequentes de CHC são as hepatites B e C, a ingestão de álcool e a exposição a aflatoxina B₁^{58,68}.

A exposição a aflatoxina B₁ ocorre por ingestão de produtos alimentares contaminados por fungos, sobretudo nas regiões tropicais e sub-tropicais⁵⁸. Os fungos responsáveis pela produção de aflatoxina B₁ são maioritariamente o *Aspergillus flavus* e o *Aspergillus parasiticus*⁷¹. Na verdade, a aflatoxina B₁ é o composto natural mais tóxico e carcinogénico a nível hepático⁷², podendo vir a constituir-se um perigo cada vez maior devido ao cenário de alterações climáticas mais provável para os próximos anos (+2°C)^{73,74}.

1.2.3. Complicações

A CH é regularmente subdividida em duas fases, uma compensada, designada também por assintomática, e uma fase descompensada onde ocorrem os sinais clínicos mais comuns desta doença, tais como, a ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática e icterícia⁷⁵. Para além das complicações atrás descritas existem muitas outras, tais como, hiponatremia, peritonite bacteriana espontânea e outras infeções, síndrome hepatorenal, falência hepática crónica agudizada, insuficiência adrenal relativa, cardiomiopatia cirrótica, síndrome hepatopulmonar⁷⁵, CHC⁷⁶, malnutrição e sarcopenia⁷⁷.

A ascite é a complicação mais frequente e 5% a 10% dos indivíduos com CH compensada desenvolve esta condição todos os anos⁷⁵, e aproximadamente 60% dentro de 10 anos no decorrer da sua doença⁷⁸. A ascite só ocorre quando a hipertensão portal se instala, estando sobretudo relacionada a um excreção urinária de sódio deficiente, levando a um balanço positivo de sódio⁷⁸. Atualmente sabe-se que a causa desta retenção renal de sódio é a vasodilatação esplâncnica arterial, pois provoca uma

hipovolémia eficaz com a ativação não só de recetores de volume arterial e cardiopulmonar, mas também a ativação homeostática dos sistemas de retenção de sódio (renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático) e vasoconstritor⁷⁸. A hemorragia digestiva do cirrótico está habitualmente relacionada com a hipertensão portal que juntamente com o tamanho do vaso sanguíneo são preponderantes na pressão transmural que a variz sofre, podendo resultar na sua rutura⁷⁵. As varizes esofágicas são por vezes a primeira complicação clinicamente significativa da hipertensão portal⁷⁹. A incidência desta condição é de 5% a 1 ano, 17% a 2 anos e 28% a 3 anos⁸⁰. No caso da taxa de rutura de varizes a 1 ano, esta é de 12%, sendo 5% e 15% para varizes pequenas e grandes, respetivamente⁸¹.

No que diz respeito à encefalopatia hepática (EH), esta caracteriza-se por uma disfunção cerebral causada pela insuficiência hepática e/ou pelo *shunting* porto-sistémico, podendo variar desde alterações subclínicas até a situações mais graves como o coma⁸². A fisiopatologia desta condição é multifatorial, envolvendo vários agentes, como a amónia, citocinas inflamatórias, deposição de manganês nos gânglios da base, ácido gama-aminobutírico, microbiota e aminoácidos aromáticos⁸³. No entanto, nenhum destes mecanismos está bem estudado de momento, considerando-se atualmente o aumento da amónia como o mecanismo fisiopatológico principal da EH⁸³. A amónia no cólon resulta do catabolismo realizado pela microbiota intestinal da ureia e da proteína consumida na dieta⁸⁴. No fígado ocorre a produção de uma grande quantidade de amónia devido ao catabolismo proteico que lá decorre⁸⁴. O fígado é também o local onde a amónia é metabolizada para uma subsequente eliminação, sendo que num indivíduo cirrótico esta metabolização pode não acontecer devido à disfunção hepática subjacente⁸³. A hipertensão portal mais uma vez desempenha um papel importante, pois origina o *shunt* porto-sistémico que permite a entrada da amónia na circulação sistémica⁸³.

Esta substância atravessa a barreira hematoencefálica, sendo de seguida metabolizada nos astrócitos que a convertem em glutamina⁸⁵. Sabe-se ainda que os níveis elevados de amónia em circulação correlacionam-se com edema dos astrócitos e subsequente edema cerebral^{86,87}.

A acumulação de glutamina nos astrócitos parece induzir a disfunção cerebral observada aquando da instalação da EH através do inchaço dos astrócitos (mecanismo direto), e da produção de espécies de oxigénio reativas (mecanismo indireto)⁸⁵. Contudo, o edema cerebral resultante da acumulação de glutamina nos astrócitos não parece estar envolvido nas alterações cognitivas e motoras presentes na encefalopatia ligeira⁸⁸

Por fim, a icterícia caracteriza-se pela coloração amarela da pele, escleróticas e mucosas, sendo causada pelo aumento dos valores sanguíneos de bilirrubina⁸⁹. A bilirrubina é convertida na sua forma solúvel no fígado através da sua conjugação com ácido glicurónico, sulfato ou outros grupos, no entanto, apesar da conjugação e excreção serem processos separados, a excreção não ocorre sem que tenha sido realizada a conjugação⁹⁰. A icterícia pode classificar-se em icterícia de retenção, hepatocelular ou colangiolar, sendo todas elas possíveis de ocorrer na CH e podendo até ocorrer em simultâneo⁹⁰.

1.2.3.1. Carcinoma hepatocelular

O CHC pode surgir na evolução da CH⁷⁶ associando-se a elevada taxa de mortalidade⁶⁰. O prognóstico do CHC, assim como o plano terapêutico variam consoante o estágio da doença hepática de base e as características do tumor. Tem assim que avaliar-se a dimensão do tumor, os níveis séricos de alfa-fetoproteína (AFP), a função hepática, a evidência de hipertensão portal e a capacidade de desempenho⁹¹. O sistema de estadiamento mais utilizado nesta doença é o *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)^{58,63,91}. Este sistema liga o estágio do tumor, a função hepática, os sintomas associados às doenças oncológicas e o estado de desempenho a um algoritmo de tratamento baseado na evidência⁹¹⁻⁹³. O BCLC divide os doentes com CHC em 5 estádios (0, A, B, C e D), sendo 0 o estágio mais precoce, e como tal menos grave, e o estágio D o estágio mais avançado do CHC^{92,93}. Cada estágio tem a si associado diferentes estratégias terapêuticas, como tal, o tratamento do CHC precoce (0 e A) e intermédio (B) passa normalmente pela ressecção, transplante, ablação térmica (ablação por radiofrequência e ablação por micro-ondas), radioterapia estereotáxica corporal, braquiterapia de alta taxa de dose, radioterapia interna seletiva e quimioembolização transarterial^{58,63,91}. No caso de CHC avançado (C), a indicação terapêutica varia entre sorafenib e lenvatinib (terapia de primeira linha), regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, nivolumab e pembrolizumab (terapia de segunda linha)^{58,63,91}. O último estágio do CHC (D) requer apenas cuidados paliativos, de modo a assegurar o maior conforto possível ao doente^{58,91}.

1.2.4. Sarcopénia como complicação da CH/CHC

A sarcopénia tem vindo a ser associada a doenças oncológicas e doenças crónicas como a CH⁹⁴. Neste momento existe um vasto número de artigos científicos a confirmar o valor preditivo da sarcopénia no prognóstico da CH⁹⁴⁻¹⁰³.

Existe evidência consistente de que a sarcopénia se associa a menor taxa de sobrevivência nos indivíduos com CH, independentemente de outros fatores de risco, como a idade ou o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) score⁹⁴. Além disso, a sarcopénia está

ainda frequentemente associada ao aumento do risco de infecção e ao aumento do tempo de internamento⁹⁴.

Existem vários fatores que predispõem para a sarcopénia em indivíduos cirróticos, tais como: náuseas, saciedade precoce, enteropatia, atraso no esvaziamento gástrico, anorexia, alterações no paladar, inatividade física ou obesidade, hipermetabolismo, ingestão nutricional inadequada e baixo estado socioeconómico associado a alcoolismo, ingestão nutricional insuficiente por aconselhamento desadequado ou restrições auto-impostas, supercrescimento bacteriano do intestino delgado¹⁰⁴ e neoglicogénese precoce após curtos períodos sem ingestão alimentar¹⁰⁵.

O tratamento que tem vindo a ser sugerido para a sarcopénia na CH é bastante variado e tem incidido na suplementação nutricional, substituição hormonal, redução dos níveis de amónia, antagonistas da miostatina, manipulação da microbiota intestinal¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, TH^{107,108} e implementação de exercício físico regular¹⁰⁹. Contudo, algumas destas estratégias terapêuticas têm falhado em mostrar a sua eficácia¹¹⁰⁻¹¹², ou não têm estudos desenvolvidos em indivíduos com CH a demonstrar a sua eficácia terapêutica^{111,113-116}.

Quanto ao CHC, a sarcopénia apresenta-se como fator de mau prognóstico¹¹⁷⁻¹²⁴, sendo que parece estar presente em aproximadamente metade dos doentes sob terapêutica sistémica (sorafenib)¹¹⁸. Em Antonelli *et al* a presença de sarcopénia não só reduziu a sobrevida destes doentes, como também a duração do tratamento¹¹⁸. A descontinuação da terapêutica ocorreu em todos os doentes durante o período do estudo e deveu-se a 3 motivos: progressão da doença (49%), toxicidade (44%) e descompensação hepática (7%)¹¹⁸. No que respeita à toxicidade associada ao sorafenib, esta ocorreu significativamente com mais frequência nos indivíduos sarcopénicos (62% vs 40%)¹¹⁸. Muito recentemente, apurou-se que níveis de AFP superiores a 100 mg/dL estão associados a um risco 6 vezes superior de sarcopénia nos doentes com CHC submetidos a TH, tendo-se também verificado um aumento em 70% no risco de uma duração de internamento prolongada¹²⁵. Ainda no que diz respeito ao TH no CHC, desta feita num estágio avançado da doença, identificou-se a sarcopénia como um dos fatores que mais contribuía para o risco de recorrência do tumor em casos de transplante com dador vivo¹²⁶. Neste mesmo tipo de TH em CHC, concluiu-se que uma baixa razão massa muscular esquelética/área de gordura visceral se relacionava de forma independente com a sobrevida livre de recorrência e a sobrevida geral¹²⁷.

Contudo, Shiba *et al* em 2018 demonstraram não existir uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida a 3 anos de doentes sarcopénicos e doentes não sarcopénicos, tendo este estudo decorrido numa população de indivíduos com CHC sujeitos a radioterapia com iões de carbono¹²⁸. Ainda em 2018, Kroh *et al* acrescentaram

também alguma evidência contrária à que vem sendo descrita, relatando que a sarcopênia e a obesidade sarcopênica, após ressecção hepática por CHC, não tinham contribuído para uma pior sobrevida pós-operatória¹²⁹.

Apesar de se perceber que a sarcopênia é uma temática muito estudada na CH e no CHC, a forma como é feito o seu diagnóstico ainda não é a mais correta. Neste momento, na maioria dos casos, a literatura existente reporta apenas a avaliação da massa muscular por técnicas imagiológicas^{94,95,98-103,117-129}, não cumprindo os critérios de diagnóstico que têm sido publicados^{3,5,16,130}. Este dado vem um pouco ao encontro do que foi recentemente publicado por Cruz-Jentoft *et al*, em que se afirma que a maioria dos clínicos permanece sem conhecimento suficiente sobre a sarcopênia em si e sobre as ferramentas de diagnóstico necessárias para a identificar¹³¹.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal

- Analisar o impacto da sarcopênia na gravidade da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular;

2.2. Objetivos secundários

- Caracterizar o risco nutricional, o estado nutricional e a gravidade da cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular e relacioná-los entre si;
- Determinar a prevalência de sarcopênia em doentes com cirrose hepática e doentes com carcinoma hepatocelular;
- Determinar a prevalência de risco nutricional nos doentes com cirrose hepática e nos doentes com carcinoma hepatocelular;
- Determinar a prevalência de malnutrição nos doentes com cirrose hepática e nos doentes com carcinoma hepatocelular;
- Caracterizar o consumo alimentar e nutricional dos doentes com cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular;
- Comparar os resultados de massa muscular obtidos através de diferentes métodos de avaliação [tomografia computadorizada (TC), bioimpedância elétrica (BIA) tetrapolar e antropometria].

3. Metodologia

3.1. Critérios de inclusão

- Diagnóstico de CH e/ou CHC.

- Internamento nas últimas 72 horas no serviço de hepatologia do Hospital de Santa Maria;
- Fornecimento de consentimento informado;

3.2. Desenho do estudo

Estudo de coorte decorrido entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019, com avaliação aos 6 meses da mortalidade, número de reinternamento e realização de TH, de modo a avaliar o impacto da sarcopénia na gravidade da CH e/ou no CHC.

3.3. Métodos

O risco e o estado nutricional foram avaliados através da aplicação dos questionários Royal Free Hospital- Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)^{77,87,132,133}, Anorexia/Cachexia Subscale do questionário Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT)¹³⁴, Subjective Global Assessment (SGA)^{77,87} e Royal Free Hospital Global Assessment (RFHGA)^{77,87,135,136} que foram aplicados até às 72h após admissão. Quanto à caracterização do consumo alimentar e nutricional, esta foi realizada através da aplicação do questionário de frequência alimentar (QFA) validado para a população portuguesa^{137,138}. Para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)¹³⁹ foi utilizada uma balança e a altura presente no bilhete de identidade ou cartão de cidadão. A perda de peso foi determinada pela última pesagem reportada pelos doentes, até um máximo de 6 meses, e pelo peso atual.

No que diz respeito à sarcopénia, esta foi avaliada através do critério EWGSOP 2 que define que o diagnóstico desta doença deva ser estabelecido sempre que exista, em concomitância, redução da força e depleção muscular, sendo a velocidade de marcha utilizada para diferenciar sarcopénia de sarcopénia grave¹⁶. A pré-sarcopénia foi identificada sempre que existiu redução de força sem depleção muscular, uma vez que a redução da força é, atualmente, considerada o principal determinante da sarcopénia¹⁶. A massa muscular foi apurada através de 3 métodos diferentes (TC^{16,77,140}, BIA tetrapolar¹⁶ e antropometria^{3,39,141-143}), a força muscular foi determinada através de um dinamómetro de preensão palmar¹⁶, e o desempenho físico foi avaliado através de um teste de marcha num percurso de 6 metros e calculada a velocidade com que esse percurso foi percorrido³. Posteriormente essa velocidade de marcha foi convertida para uma velocidade de marcha para um percurso de 4 metros através da equação de Studenski *et al*⁴⁴. Esta conversão foi realizada por no critério EWGSOP 2, publicado após o início do presente estudo, a velocidade de marcha em 6 metros não ser contemplada, ao contrário do que acontecia no critério EWGSOP publicado em 2010. Para pessoas com menos de 65 anos de idade foram utilizados os *cut-off points* de massa muscular do critério EWGSOP de 2010, uma vez que os *cut-off points* do critério

mais recente foram definidos numa população idosa. Quando os doentes se apresentaram acamados assumiu-se que a velocidade de marcha era de 0 m/s¹⁴⁵. Frisar que a TC foi utilizada apenas em doentes que tivessem realizado este método imagiológico num prazo de aproximadamente ± 3 meses da data da assinatura do consentimento informado.

Através da TC foi determinado o índice de massa muscular esquelética (IMM) a nível da vértebra L3. Os músculos avaliados na região L3 foram: o *psaos*, o *erector spinae*, o *quadratus lumborum*, o *transversus abdominus*, os *external and internal obliques* e o *rectus abdominus*¹⁴⁶. Referir ainda que foram utilizadas TC's com e sem contraste por a concordância entre elas ser muito alta, e foi utilizada sempre a mesma voltagem de forma a minimizar o erro associado¹⁴⁷.

A gravidade da CH e do CHC foram avaliadas através do Child-Pugh (CP) *score*^{148,149}, MELD *score*¹⁵⁰, duração de internamento, e taxas de reinternamento, mortalidade e TH aos 6 meses. No caso do CP e do MELD *score*, estes foram calculados tendo em conta as análises sanguíneas da admissão ou as últimas análises registadas no processo clínico, no caso de doentes admitidos para realização de procedimentos eletivos.

Os dados foram expressos como médias \pm desvios padrão, mínimos e máximos, ou percentagens, dependendo do tipo de variável. Na comparação do consumo alimentar da nossa amostra com a população portuguesa foram utilizados o teste t uma amostra e o respetivo teste correspondente não paramétrico de *Wilcoxon*, dependendo da normalidade da distribuição dos dados. No que concerne à associação entre variáveis, foram utilizadas as correlações de *Pearson* e *Spearman*, e os testes t *Student*, *Mann Whitney* e Qui-quadrado, dependendo da normalidade da distribuição e do tipo de variável. Recorreu-se ainda à regressão de *Cox* para a análise de sobrevida, tendo-se utilizado como variáveis de ajuste a idade, diagnóstico principal e o MELD *score*. Todos os dados recolhidos foram analisados no *software* estatístico SPSS V.23, utilizando um nível de significância de 5%. A tabela 3 apresenta de forma sucinta os métodos, materiais e classificação utilizados no presente estudo.

Tabela 3- Materiais, métodos e interpretação

| Parâmetro avaliado | Método | Material | Interpretação |
|-----------------------|---|---|---|
| Risco nutricional | Questionário | <i>Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool</i> | 0 - Risco baixo 1 - Risco moderado 2 a 7 - Risco alto |
| Estado nutricional | Questionários | <i>Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy</i> | <30 - Anorexia |
| | | <i>Subjective Global Assessment</i> | A - Bom estado nutricional B - Malnutrição moderada ou suspeita de malnutrição C - Malnutrição grave |
| | | <i>Royal Free Hospital Global Assessment</i> | A - Bom estado nutricional B - Malnutrição moderada ou suspeita de malnutrição C - Malnutrição grave |
| Ingestão alimentar | Questionário de frequência alimentar (QFA) | QFA da Unidade de Epidemiologia Nutricional do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto | Não aplicável |
| IMC | Peso | Balança <i>Seca 910</i> | <18,5 kg/m ² baixo peso 18,5 a 24,9 kg/m ² eutrofia 25 a 29,9 kg/m ² pré-obesidade 30 a 34,9 kg/m ² obesidade grau I 35 a 39,9 kg/m ² obesidade grau II ≥40 kg/m ² obesidade grau III |
| | Altura | Bilhete de identidade ou cartão de cidadão | |
| Sarcopénia | Dinamometria | Dinamómetro de preensão palmar <i>Baseline</i> [®] | Homens: <27 baixa força muscular Mulheres: <16 baixa força muscular |
| | TC | <i>Software ImageJ</i> | Homens: <50 cm ² /m ² Mulheres: <39 cm ² /m ² |
| | BIA | BIA tetrapolar <i>Biodynamics BIA 450</i> | IMM Homens: <8,87 kg/m ² baixa massa muscular Mulheres: <6,42 kg/m ² baixa massa muscular Massa muscular apendicular (ASM) Homens idosos (≥65): <7 kg/m ² baixa massa muscular Mulheres idosas (≥65): <5,5 kg/m ² baixa massa muscular |
| | Antropometria [Perímetro muscular braquial (PMB)] | Fita de antropometria Lipocalibrador <i>John Bull, British Indicators, Ltd</i> | Adultos: <percentil 5 – baixa massa muscular Homens idosos: <21,1 cm Mulheres idosas: <19,2 cm |
| | Velocidade de marcha 4 metros | Cronómetro (velocidade de marcha 6 metros) Equação de Studenski <i>et al</i> (velocidade de marcha 4 metros) | <0,8 m/s |
| Gravidade da CH e CHC | Scores de gravidade | CP | 5 a 6 - A (doença menos grave) 7 a 9 - B (doença moderadamente grave) 10 a 15 - C (doença mais grave) |
| | | MELD | ≤9 - 1,9% mortalidade 10 a 19 - 6% mortalidade 20 a 29 - 19,6% mortalidade 30 a 39 - 52,6% de mortalidade ≥40 - 71,3% mortalidade |
| | Avaliação de <i>outcomes</i> | Duração de internamento | Não aplicável |
| | | Reinternamento aos 6 meses | |
| Mortalidade 6 meses | | | |
| TH aos 6 meses. | | | |

4. Resultados

4.1. Análise descritiva

A amostra é composta por 134 indivíduos, destes 102 apresentavam CH, 4 CHC e 28 CH e CHC (Tabela 4). Os indivíduos avaliados eram maioritariamente do sexo masculino (80,6%) e no que diz respeito à idade média esta situou-se nos $61,5 \pm 11,2$ anos.

A etiologia de doença hepática crónica mais frequente foi o consumo excessivo de álcool (51,1%), seguido pela hepatite C (13,7%) e pelo consumo excessivo de álcool em associação com hepatite C (11,5%).

Nesta amostra os principais motivos de internamento foram a ascite (26,9%), e o internamento eletivo (23,9%) onde estão incluídos internamentos para laqueação elástica de varizes esofágicas, quimioembolização transarterial e ablação por micro-ondas.

Os indivíduos avaliados apresentavam à admissão maioritariamente um CP B (43%) e um MELD score entre 10 e 19 (47,7%).

Aos 6 meses após avaliação 28,8% dos participantes deste estudo tinham falecido e apenas 4 doentes tinham realizado TH. A média de reinternamento aos 6 meses foi de $1,38 \pm 1,69$.

No que respeita a parâmetros nutricionais, os indivíduos avaliados apresentaram em média um IMC de $25,1 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$, com a grande maioria a apresentar risco nutricional (77,3%) e cerca de um terço (33,6%) a apresentar anorexia. A malnutrição ocorreu em 84,6% e 83,2% pelo SGA e RFHGA, respetivamente. No que respeita à sarcopénia, 27,6% dos casos apresentaram pré-sarcopénia/sarcopénia (Tabela 5).

Tabela 4- Caracterização da amostra

| | | N | N (%) | Média±desvio padrão | Mínimo-Máximo |
|---|---|----------------------|--------------|----------------------------|----------------------|
| Idade (anos) | | 134 | | 61,5±11,2 | 24-88 |
| Sexo | Feminino | 26 | 19,4% | | |
| | Masculino | 108 | 80,6% | | |
| Diagnóstico principal | CH | 102 | 76,1% | | |
| | CHC | 4 | 3,0% | | |
| | CH + CHC | 28 | 20,9% | | |
| | | | | | |
| Etiologia da doença hepática crónica | Álcool | 67 | 51,1% | | |
| | EHNA | 7 | 5,3% | | |
| | Vírus da hepatite B | 3 | 2,3% | | |
| | Vírus da hepatite C | 18 | 13,7% | | |
| | Autoimune | 2 | 1,5% | | |
| | Colestática | 3 | 2,3% | | |
| | Criptogénica | 5 | 3,8% | | |
| | Álcool + Vírus da hepatite B | 5 | 3,8% | | |
| | Álcool + Vírus da hepatite C | 15 | 11,5% | | |
| | Álcool + EHNA + Hemocromatose | 1 | 0,8% | | |
| | Défice de alfa 1 antitripsina | 1 | 0,8% | | |
| | Álcool + Hemocromatose | 1 | 0,8% | | |
| | Doença de Wilson | 1 | 0,8% | | |
| | Síndrome de Osler Weber-Rendu | 1 | 0,8% | | |
| | Toxicidade medicamentosa + Obstrução biliar | 1 | 0,8% | | |
| | Motivo de internamento | Internamento eletivo | 32 | 23,9% | |
| Ascite | | 36 | 26,9% | | |
| EH | | 28 | 20,9% | | |
| Hemorragia digestiva | | 17 | 12,7% | | |
| Icterícia | | 4 | 3,0% | | |
| Outros | | 17 | 12,7% | | |
| Duração do internamento (dias) | | 134 | | 8,9±13,8 | 1-105 |
| CP | A | 37 | 28,9% | | |
| | B | 55 | 43% | | |
| | C | 36 | 28,1% | | |
| MELD score | 1,9% Mortalidade | 31 | 23,5% | | |
| | 6% Mortalidade | 63 | 47,7% | | |
| | 19,6% Mortalidade | 33 | 25% | | |
| | 52,6% Mortalidade | 4 | 3% | | |
| | 71,3% Mortalidade | 1 | 0,8% | | |
| Grau EH | S/ encefalopatia | 99 | 73,9% | | |
| | grau 1 | 10 | 7,5% | | |
| | grau 2 | 23 | 17,2% | | |
| | grau 3 | 2 | 1,5% | | |
| Ascite | Ausente | 68 | 50,7% | | |
| | Ligeira | 19 | 14,2% | | |
| | Moderada | 20 | 14,9% | | |
| | Volumosa | 27 | 20,1% | | |
| Reinternamentos 6 meses | | 109 | | 1,38±1,69 | 0-7 |
| Mortalidade 6 meses | Não | 94 | 71,2% | | |
| | Sim | 38 | 28,8% | | |
| TH 6 meses | Não | 112 | 96,6% | | |
| | Sim | 4 | 3,4% | | |

EHNA- Esteatose hepática não alcoólica

Tabela 5- Parâmetros nutricionais

| | | N | N (%) | Média±desvio padrão | Mínimo-Máximo |
|---|----------------------------------|----------|--------------|----------------------------|----------------------|
| IMC (kg/m²) | | 127 | | 25,1±4,8 | 10,2-39,9 |
| Força de prensão palmar (Kg) | Mulheres | 24 | | 20,6±6,1 | 9-34 |
| | Homens | 103 | | 32,8±11,7 | 7-70 |
| Ângulo de fase (°) | | 111 | | 5,9±1,7 | 2,8-13,6 |
| IMM_{BIA} <65 anos (Kg/m²) | Mulheres | 11 | | 8,5±1,8 | 6,4-12,9 |
| | Homens | 63 | | 11,3±2,1 | 6,9-16,5 |
| ASM_{BIA} ≥65 anos (Kg/m²) | Mulheres | 10 | | 6,9±1,4 | 5-9,1 |
| | Homens | 27 | | 7,6±1,3 | 5,8-10,9 |
| IMM_{BIA} (Kg/m²) | Mulheres | 21 | | 8,5±1,9 | 5,9-12,9 |
| | Homens | 90 | | 11±2,1 | 6,9-16,5 |
| IMM_{TC} (cm²/m²) | Mulheres | 11 | | 46,5±8,2 | 38,8-63,2 |
| | Homens | 43 | | 53,4±12,5 | 34,7-100 |
| ECM/BCM | | 111 | | 1,3±0,3 | 0,4-2,3 |
| Sarcopénia (massa muscular avaliada por BIA) | Sem Sarcopénia | 92 | 76% | | |
| | Pré-Sarcopénia | 17 | 14% | | |
| | Sarcopénia | 1 | 0,8% | | |
| | Sarcopénia Severa | 11 | 9,1% | | |
| | Pré-sarcopénia/sarcopénia* | 35 | 27,6% | | |
| Sarcopénia (massa muscular avaliada por TC) | Sem Sarcopénia | 92 | 86,8% | | |
| | Pré-sarcopénia | 8 | 7,5% | | |
| | Sarcopénia | 2 | 1,9% | | |
| | Sarcopénia severa | 4 | 3,8% | | |
| FAACT | Anorexia | 38 | 33,6% | | |
| | S/ Anorexia | 75 | 66,4% | | |
| RFH-NPT | Risco baixo | 29 | 22,7% | | |
| | Risco moderado | 14 | 10,9% | | |
| | Risco alto | 85 | 66,4% | | |
| SGA | A | 20 | 15,4% | | |
| | B | 72 | 55,4% | | |
| | C | 38 | 29,2% | | |
| RFHGA | Estado Nutricional Normal | 20 | 16,8% | | |
| | Malnutrição Moderada ou Suspeita | 86 | 72,3% | | |
| | Malnutrição severa | 13 | 10,9% | | |

*Inclui doentes em que foi apenas avaliada a força de prensão palmar.
ASM_{BIA}- ASM avaliada por BIA; **IMM_{BIA}**- IMM avaliada por BIA; **IMM_{TC}**- IMM avaliada por TC.

Quanto ao consumo alimentar (Tabela 6), de destacar o consumo elevado de hortofrutícolas (468±242,3g) e de laticínios (270,6±212,8) que são os dois grupos alimentares mais representados no consumo destes doentes. Apurou-se ainda que o consumo insuficiente de hortofrutícolas ocorreu em 42,5% dos doentes avaliados (Gráfico 1). No que respeita ao consumo nutricional (Tabela 7), ocorreu um consumo médio/dia de 2002±777 kcal, com uma distribuição média das calorias ingeridas de 18,1%, 46,7% e 32,7% através de proteínas, hidratos de carbono e lípidos, respetivamente. Realçar ainda o consumo de fibra dietética (22,2±9g) e álcool (Homens: 20,2±35,5g; Mulheres: 0,1±0,3g) (Tabela 8). Colocando o foco nos micronutrientes (Tabelas 9 e 10), foi evidenciado um consumo manifestamente inadequado de folatos em 45% da amostra, tendo a totalidade da amostra ainda demonstrado um consumo inadequado de vitamina D e sódio (Gráfico 2).

Tabela 6- Ingestão alimentar (N=40)

| | Média | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
|---------------------------------|--------------|----------------------|---------------|---------------|
| Laticínios | 270,6 | 212,8 | 0 | 817 |
| Carne, pescado e ovos | 195,9 | 83,1 | 12,7 | 398,5 |
| Gorduras | 18,1 | 11,3 | 5,3 | 57,4 |
| Pão, cereais e similares | 218,7 | 95,6 | 6,7 | 504,7 |
| Hortofrutícolas | 468 | 242,3 | 148,7 | 1105,2 |
| Doces | 30,9 | 25,8 | 0 | 97,4 |
| Refrigerantes e néctares | 137,3 | 234,5 | 0 | 842,4 |

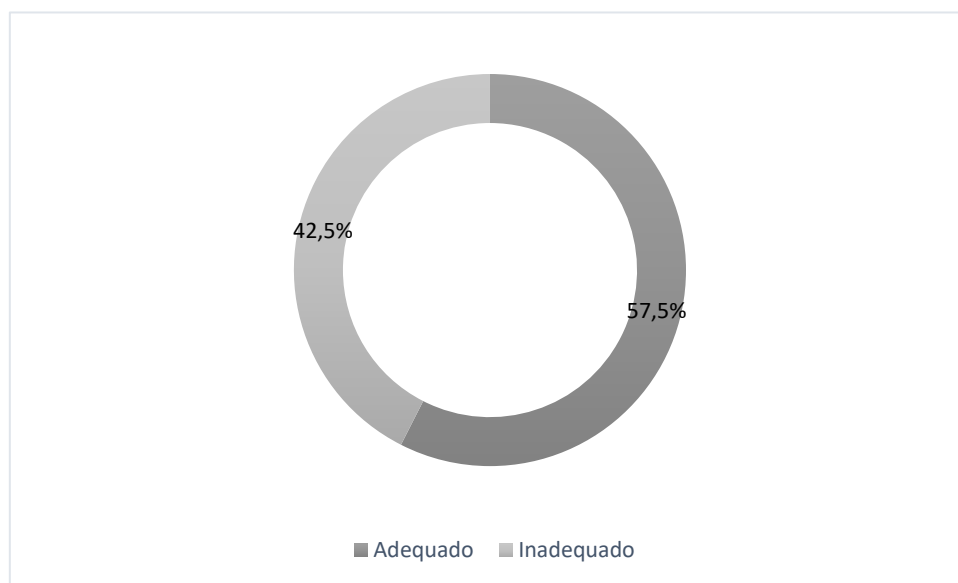


Gráfico 1- Adequação do consumo de hortofrutícolas.

Tabela 7- Ingestão de macronutrientes (N=40)

| | Média [%energia] | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
|--|-----------------------------|----------------------|---------------|---------------|
| Energia (Kcal) | 2002 | 777 | 480 | 3895 |
| Proteína (g) Proteína (g/kg de peso corporal) | 87,6 1,3 [18,1%] | 30,7 | 14,4 | 176,2 |
| Hidratos de carbono (g) | 231,5 [46,7%] | 95,2 | 38,3 | 448,9 |
| Hidratos de carbono complexos (g) | 69,5 [14,3%] | 29,6 | 4 | 166,9 |
| Açúcares (g) | 105,8 [21,3%] | 59,2 | 19,5 | 275,1 |
| Lípidos (g) | 72 [32,7%] | 29,5 | 18,3 | 152,8 |
| Ácidos gordos saturados (g) | 21,9 [9,7%] | 10,6 | 3,6 | 47,5 |
| Ácidos gordos monoinsaturada (g) | 33 [15,2%] | 13,7 | 9,2 | 69,6 |
| Ácidos gordos polinsaturados (g) | 10,7 [4,9%] | 4,6 | 2,6 | 20,9 |
| Ácidos gordos trans | 0,8 [0,4%] | 0,4 | 0,1 | 1,7 |
| Colesterol (mg) | 310,6 | 165,7 | 46,2 | 811,4 |
| Fibra dietética (g) | 22,2 | 9 | 4,9 | 40,2 |
| Fibra insolúvel (g) | 13,5 | 5,9 | 3,2 | 27,1 |
| Fibra solúvel (g) | 5,7 | 2,4 | 1,7 | 11,4 |

Tabela 8- Ingestão de substâncias aditivas (N=40)

| | | N | Média [%energia] | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
|---------------------------------------|----------|----------|-----------------------------|--------------------------|---------------|---------------|
| Álcool (g) | Mulheres | 8 | 0,1 [0,05%] | 0,3 | 0 | 0,8 |
| | Homens | 32 | 20,2 [5,5%] | 35,5 | 0 | 112,9 |
| Álcool em consumidores (g) | Mulheres | 1 | 0,8 [0,4%] | NA | 0,8 | 0,8 |
| | Homens | 11 | 58,8 [16%] | 37,7 | 2,7 | 112,9 |
| Cafeína (mg) | Mulheres | 8 | 59,1 | 71,8 | 0,9 | 225,2 |
| | Homens | 32 | 59,2 | 54,4 | 0 | 220,6 |

NA- Não aplicável

Tabela 9- Ingestão de vitaminas (N=40)

| | Média | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
|--|--------------|----------------------|---------------|---------------|
| Total de vitamina A (ER) | 1498,7 | 998 | 278 | 4848,7 |
| Retinol (ER) | 618,4 | 716,8 | 26,5 | 4099,9 |
| Carotenoides α (ER) | 860,4 | 575,6 | 164,8 | 2400,5 |
| Tiamina B1 (mg) | 1,5 | 0,6 | 0,3 | 3,2 |
| Riboflavina B2 (mg) | 1,9 | 0,7 | 0,4 | 3,6 |
| Niacina B3 (mg) | 20,6 | 7,8 | 4,6 | 41,1 |
| Equivalentes de Niacina B3 (mg) | 20,9 | 7,8 | 4,6 | 41,4 |
| Vitamina B6 (mg) | 2 | 0,8 | 0,8 | 4,7 |
| Biotina B7 (mcg) | 8,5 | 5,4 | 0 | 23,3 |
| Vitamina B12 (mcg) | 9,1 | 5,8 | 0,4 | 35,8 |
| Folatos (mcg) | 292,8 | 121,1 | 57,8 | 577,4 |
| Ácido Pantoténico (mg) | 4,1 | 1,6 | 1,1 | 7,6 |
| Vitamina C (mg) | 133 | 60,7 | 36,5 | 252,4 |
| Vitamina D (mcg) | 3,3 | 1,8 | 0,2 | 8,2 |
| Vitamina E (mg) | 8,3 | 2,8 | 3,8 | 14,8 |
| Vitamina K (mcg) | 13,7 | 11,1 | 0 | 46,6 |

ER- equivalentes de retinol

Tabela 10- Ingestão de água, minerais e oligoelementos (N=40)

| | Média | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
|---|--------------|----------------------|---------------|---------------|
| Água (ml) | 1347,6 | 512,5 | 366,8 | 2638,5 |
| Boro (mg) | 3,3 | 2,8 | 0 | 10,9 |
| Cálcio (mg) | 778,5 | 344,5 | 104,4 | 1611,7 |
| Cloro (mg) | 592,2 | 342,3 | 0 | 1359,8 |
| Cobre (mg) | 1,6 | 0,6 | 0,3 | 3,4 |
| Crómio (mcg) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ferro (mg) | 14,1 | 5,5 | 3,1 | 26,2 |
| Flúor (mcg) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fósforo (mg) | 1236,3 | 430,1 | 269,9 | 2141,1 |
| Iodo (mcg) | 63,8 | 51,8 | 0 | 203 |
| Magnésio (mg) | 308,9 | 122,7 | 84,3 | 627,6 |
| Manganês (mcg) | 3,4 | 1,7 | 0,5 | 8,4 |
| Molibdénio (mcg) | 5,8 | 4,6 | 0 | 20,1 |
| Potássio (mg) | 3180,5 | 1090,8 | 1123 | 5801 |
| Selénio (mcg) | 105,8 | 40,5 | 21,8 | 232,8 |
| Sódio intrínseco (mg) | 2067,8 | 1170,2 | 230,6 | 5147,9 |
| Estimativa sódio intrínseco + adicionado confeção (mg) | 3253,6 | 1320,2 | 743,6 | 6878,7 |
| Zinco (mg) | 10,9 | 4,1 | 1,9 | 24 |

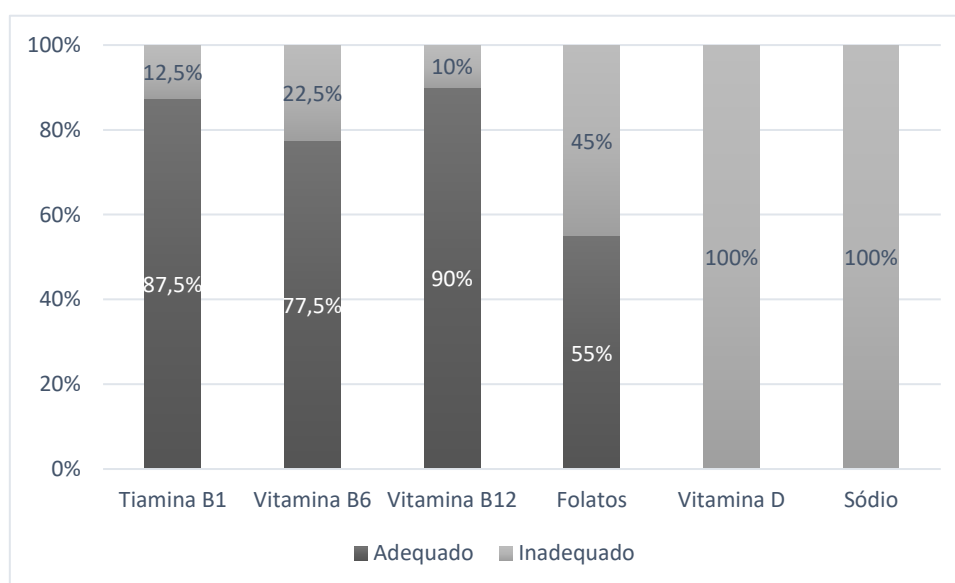


Gráfico 2- Adequação do consumo de micronutrientes específicos.

4.2. Análise inferencial

O consumo alimentar e nutricional nem sempre foi sobreponível com o que é praticado pela população portuguesa (Tabelas 11 e 12), tendo divergido significativamente ($p < 0,05$) em 3 grupos alimentares, “pão, cereais e similares”, “hortícolas, leguminosas e fruta” e “doços”, 5 macronutrientes (proteína, açúcares, ácidos gordos saturados, ácidos gordos monoinsaturados e fibra dietética), e 9 micronutrientes (vitaminas A, D, B1, B2, B3, B12, C, folatos e ferro). No caso do álcool, incluindo tanto abstémios como consumidores, o consumo desta substância aditiva desviou-se do consumo nacional no

sexo feminino, enquanto que se considerar-mos apenas os consumidores, verificamos uma divergência no sexo masculino.

Tabela 11- Comparação da ingestão alimentar com a média nacional

| | Média da amostra | Média Nacional | P* |
|--|-------------------------|-----------------------|------------------|
| Laticínios | 270,6 | 253,5 | 0,614 |
| Carne, pescado e ovos | 195,9 | 174,3 | 0,108 |
| Gorduras | 14,1 | 19,1 | 0,273** |
| Pão, cereais e similares | 218,7 | 306,1 | <0,001 |
| Hortícolas, leguminosas e fruta | 496,2 | 312,1 | <0,001 |
| Doces | 30,9 | 69,7 | <0,001 |

*Teste t uma amostra; **Teste não paramétrico de *Wilcoxon*. Utilizada a mediana.

Tabela 12- Comparação da ingestão em macronutrientes com a média nacional

| | Média da amostra | Média Nacional | P* |
|--|-------------------------|-----------------------|------------------|
| Energia (Kcal) | 2002 | 1910 | 0,457 |
| Proteína (% Kcal) | 18,1 | 19,9 | 0,007 |
| Hidratos de carbono (% Kcal) | 46,7 | 46,6 | 0,967 |
| Açúcares (% Kcal) | 21,3 | 18,5 | 0,032 |
| Lípidos (% Kcal) | 32,7 | 31,4 | 0,178 |
| Ácidos gordos saturados (% Kcal) | 9,7 | 10,6 | 0,016 |
| Ácidos gordos monoinsaturada (% Kcal) | 15,2 | 12,7 | <0,001 |
| Ácidos gordos polinsaturados (% Kcal) | 4,7 | 5 | 0,093** |
| Ácidos gordos trans (% Kcal) | 0,4 | 0,4 | 0,740 |
| Fibra dietética (g) | 22,2 | 17,8 | 0,003 |

*Teste t uma amostra; **Teste não paramétrico de *Wilcoxon*. Utilizada a mediana.

Tabela 13- Comparação da ingestão em macronutrientes com a média nacional

| | Média da amostra | Média Nacional | P* |
|---|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| Vitamina A (ER) | 1254,2 | 706 | <0,001** |
| Vitamina D (mcg) | 3,3 | 6,7 | <0,001 |
| Tocoferol (mg) | 8 | 8,7 | 0,273** |
| Tiamina B1 (mg) | 1,5 | 1,3 | 0,014 |
| Riboflavina B2 (mg) | 1,9 | 1,6 | 0,016 |
| Equivalentes de niacina (mg) | 20,9 | 35,8 | <0,001 |
| Vitamina B6 (mg) | 1,9 | 1,8 | 0,226** |
| Vitamina B12 (mg) | 8,2 | 3,9 | <0,001** |
| Vitamina C (mg) | 114,6 | 94 | 0,001** |
| Folatos (mcg) | 263,1 | 211 | <0,001** |
| Potássio (mg) | 3180,5 | 3055 | 0,471 |
| Cálcio (mg) | 721,3 | 736 | 0,767** |
| Fósforo (mg) | 1236,3 | 1230 | 0,926 |
| Magnésio (mg) | 279,6 | 269 | 0,150** |
| Ferro (mg) | 14,1 | 11,8 | 0,012 |
| Zinco (mg) | 10,9 | 10,3 | 0,348 |
| Estimativa sódio intrínseco + adicionado confeção (mg) | 2892,6 | 2872 | 0,276** |

*Teste t uma amostra; **Teste não paramétrico de *Wilcoxon*. Utilizada a mediana; ER- equivalentes de retinol.

Tabela 14- Comparação da ingestão de álcool com a média nacional

| | | Média da amostra | Média Nacional | P* |
|-----------------------------------|-------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Álcool (g) | Mulheres | 0 | 0,7 | 0,010** |
| | Homens | 0 | 9,7 | 0,831** |
| Álcool em consumidores (g) | Mulheres*** | NA | NA | NA |
| | Homens | 58,8 | 26,1 | 0,016 |

*Teste t uma amostra; **Teste não paramétrico de *Wilcoxon*. Utilizada a mediana; ***Impossibilidade de realizar teste por existência de apenas uma mulher consumidora de álcool; NA- Não aplicável.

No que respeita a quantificação da massa muscular (Tabela 15), os três métodos utilizados obtiveram uma correlação positiva entre todos (antropometria vs BIA: $r_s=0,554$; antropometria vs TC: $r_s=0,618$; BIA vs TC: $r_s=0,545$).

De acordo com o CP e o MELD score, identificou-se uma relação entre níveis mais graves da doença hepática e indivíduos com maior risco nutricional [CP ($r_s=0,565$, $p\leq 0,01$); MELD score ($r_s=0,309$, $p\leq 0,01$)] e pior estado nutricional [CP (SGA: $r_s=0,369$, $p\leq 0,01$; RFHGA: $r_s=0,301$, $p\leq 0,01$); MELD score (SGA: $r_s=0,215$, $p<0,05$; RFHGA: $r_s=0,222$, $p<0,05$)] (Tabela 16).

Verificou-se também uma relação entre a duração de internamento e a gravidade da sarcopénia (Tabela 17), quanto maior o tempo de internamento mais grave era a sarcopénia ($r_s=0,266$; $p<0,01$), sendo significativa a diferença de dias de internamento

nos indivíduos sem sarcopénia vs pré-sarcopénia/sarcopénia ($U= 2092,500$; $p= 0,009$) (Gráfico 3). Já no que se refere aos reinternamentos aos 6 meses, este parece não ser influenciado pelo estágio de sarcopénia ($r_s= 0,081$; $p>0,05$).

Os indivíduos com doença hepática de base de maior gravidade não apresentaram estádios de sarcopénia mais graves (CP: $r_s= 0,079$; $p>0,05$, MELD score: $r_s= 0,170$; $p>0,05$).

Não se verificou nenhuma associação entre o diagnóstico principal dos indivíduos e o seu estado nutricional (SGA: $p=0,843$; RFHGA: $p=0,547$) (Tabelas 18 e 19).

Tabela 15- Correlações entre métodos de avaliação da massa muscular

| | IMM _{BIA} | IMM _{TC} |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| PMB (antropometria) | 0,554 ^{*a} | 0,618 ^{*b} |
| IMM_{BIA} | | 0,545 ^{*b} |

* Correlação significativa ao nível de 0,01; ^a Coeficiente de correlação de *Pearson*; ^b Coeficiente de correlação de *Spearman*.
IMM_{BIA}- IMM avaliada por BIA; **IMM_{TC}**- IMM avaliada por TC.

Tabela 16- Correlações entre estado nutricional e gravidade da doença hepática

| Estado nutricional e gravidade da doença[‡] | | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | SGA | RFHGA | CP | MELD |
| RFHNPT | 0,551 ^{**} | 0,339 ^{**} | 0,565 ^{**} | 0,309 ^{**} |
| SGA | | 0,529 ^{**} | 0,369 ^{**} | 0,215 [*] |
| RFHGA | | | 0,301 ^{**} | 0,222 [*] |
| CP | | | | 0,775 ^{**} |

[‡] Coeficiente de correlação de *Spearman*.
^{*} Correlação significativa ao nível de 0,05.
^{**} Correlação significativa ao nível de 0,01.

Tabela 17- Correlações entre sarcopénia e gravidade da doença hepática

| Sarcopénia e gravidade da doença[‡] | | | | | |
|---|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| | Sarcopénia (TC) | Duração de internamento | CP | MELD | Reinternamentos aos 6 meses |
| Sarcopénia (BIA) | 1,000 ^{**} | 0,266 ^{**} | 0,079 | 0,170 | 0,081 |
| Sarcopénia (TC) | | 0,224 [*] | 0,121 | 0,158 | 0,009 |
| Duração de internamento | | | 0,533 ^{**} | 0,481 ^{**} | 0,096 |
| CP | | | | 0,775 ^{**} | 0,037 |
| MELD | | | | | 0,122 |

[‡] Coeficiente de correlação de *Spearman*.
^{*} Correlação significativa ao nível de 0,05.
^{**} Correlação significativa ao nível de 0,01.

Tabela 18- Associação entre estado nutricional (SGA) e diagnóstico principal

| | | | SGA | | | Total | P* |
|-----------------------|-----------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | A | B | C | | |
| Diagnóstico principal | CH | N | 16 | 55 | 28 | 99 | 0,843 |
| | | (%) | 16,2% | 55,6% | 28,3% | 100% | |
| | CHC ou CH + CHC | N | 4 | 17 | 10 | 31 | |
| | | (%) | 12,9% | 54,8% | 32,3% | 100% | |
| Total | | N | 20 | 72 | 38 | 130 | |
| | | (%) | 15,4% | 55,4% | 29,2% | 100% | |

*Teste Qui-quadrado.

Tabela 19- Associação entre estado nutricional (RFHGA) e diagnóstico principal

| | | | RFHGA | | | Total | P* |
|-----------------------|-----------------|-----|---------------------------|----------------------------------|--------------------|-------|-------|
| | | | Estado Nutricional Normal | Malnutrição Moderada ou Suspeita | Malnutrição severa | | |
| Diagnóstico principal | CH | N | 15 | 66 | 8 | 89 | 0,547 |
| | | (%) | 16,9% | 74,2% | 9,0% | 100% | |
| | CHC ou CH + CHC | N | 5 | 20 | 5 | 30 | |
| | | (%) | 16,7% | 66,7% | 16,7% | 100% | |
| Total | | N | 20 | 86 | 13 | 119 | |
| | | (%) | 16,8% | 72,3% | 10,9% | 100% | |

*Teste Qui-quadrado.

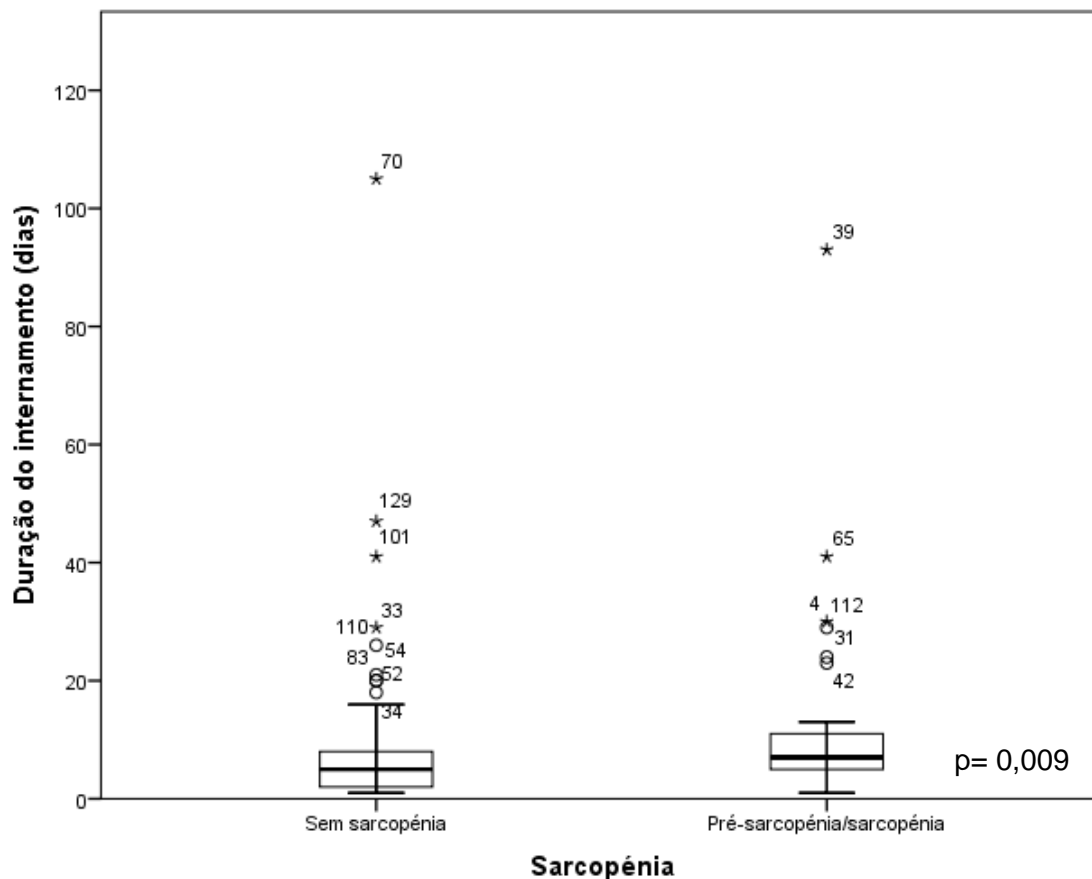


Gráfico 3- Duração do internamento por grupo de sarcopénia. Teste de *Mann-Whitney*.

Dividindo a amostra segundo o estágio de sarcopénia (sem sarcopénia vs pré-sarcopénia/sarcopénia), detetaram-se diferenças significativas na idade, presença de EH, IMC e malnutrição quando avaliada através do SGA (Tabela 20). Adicionalmente, na análise univariada de sobrevida aos 6 meses (Gráfico 4), apresentar pré-sarcopénia/sarcopénia foi preditor de mortalidade (Tabela 21) (HR=2,021; p=0,036), no entanto, nos modelos ajustados (1. Ajustado à idade; 2. Ajustado ao diagnóstico principal; 3. Ajustado ao MELD score; 4. Ajustado ao diagnóstico principal e MELD score) este parâmetro deixou de ter impacto na sobrevida destes doentes (Tabela 22).

Tabela 20- Comparação entre estádios de sarcopénia

| | Sem sarcopénia (N) | Pré-sarcopénia/sarcopénia (N) | P |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Idade (anos) | 58,6±9,9 (92) | 68,4±10,1 (35) | <0,001 ¹ |
| Sexo masculino (%) | 79,3 (92) | 85,7 (35) | 0,413 ² |
| CP | 8,1±2,4 (86) | 8,6±2 (35) | 0,202 ³ |
| MELD score | 15,5±7,6 (90) | 17,3±6,8 (35) | 0,086 ³ |
| Ascite (%) | 47,8 (92) | 51,4 (35) | 0,717 ² |
| EH (%) | 17,4 (92) | 42,9 (35) | 0,003 ² |
| CHC (%) | 23,9 (92) | 25,7 (35) | 0,833 ² |
| IMC (Kg/m²) | 25,6±4,7(87) | 23,5±4,2(34) | 0,025 ¹ |
| Anorexia (%) | 31,3 (83) | 37 (27) | 0,584 ² |
| Malnutrição SGA (%) | 78,9 (90) | 100 (34) | 0,004 ² |
| Malnutrição RFHGA (%) | 81,9 (83) | 90,9 (33) | 0,228 ² |

¹ teste t de Student, ² teste qui-quadrado; ³ teste de Mann-Whitney.

Tabela 21- Análise de sobrevida aos 6 meses (univariada)

| Análise univariada* | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-------|
| Variável | Hazard Ratio (95% IC) | P |
| Sarcopénia (IMM _{TC})** | 1,906 (0,845;4,298) | 0,120 |
| Pré-sarcopénia/ sarcopénia | 2,021 (1,048;3,897) | 0,036 |

*Regressão de Cox;
**Sarcopénia diagnosticada unicamente com recurso ao IMM avaliado através de TC.

Tabela 22- Análise de sobrevida aos 6 meses (multivariada)

| Análise multivariada* | | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------|------|------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| Variável | Hazard Ratio (95% IC) ¹ | P | Hazard Ratio (95% IC) ² | P | Hazard Ratio (95% IC) ³ | P | Hazard Ratio (95% IC) ⁴ | P |
| Pré-sarcopénia/ sarcopénia | 1,354 (0,646; 2,836) | 0,422 | 1,937 (0,999;3,758) | 0,05 | 1,719 (0,891;3,318) | 0,106 | 1,613 (0,829;3,141) | 0,159 |

*Regressão de Cox;
1.Ajustado à idade; 2.Ajustado ao diagnóstico principal; 3.Ajustado ao MELD score; 4.Ajustado ao diagnóstico principal e MELD score.

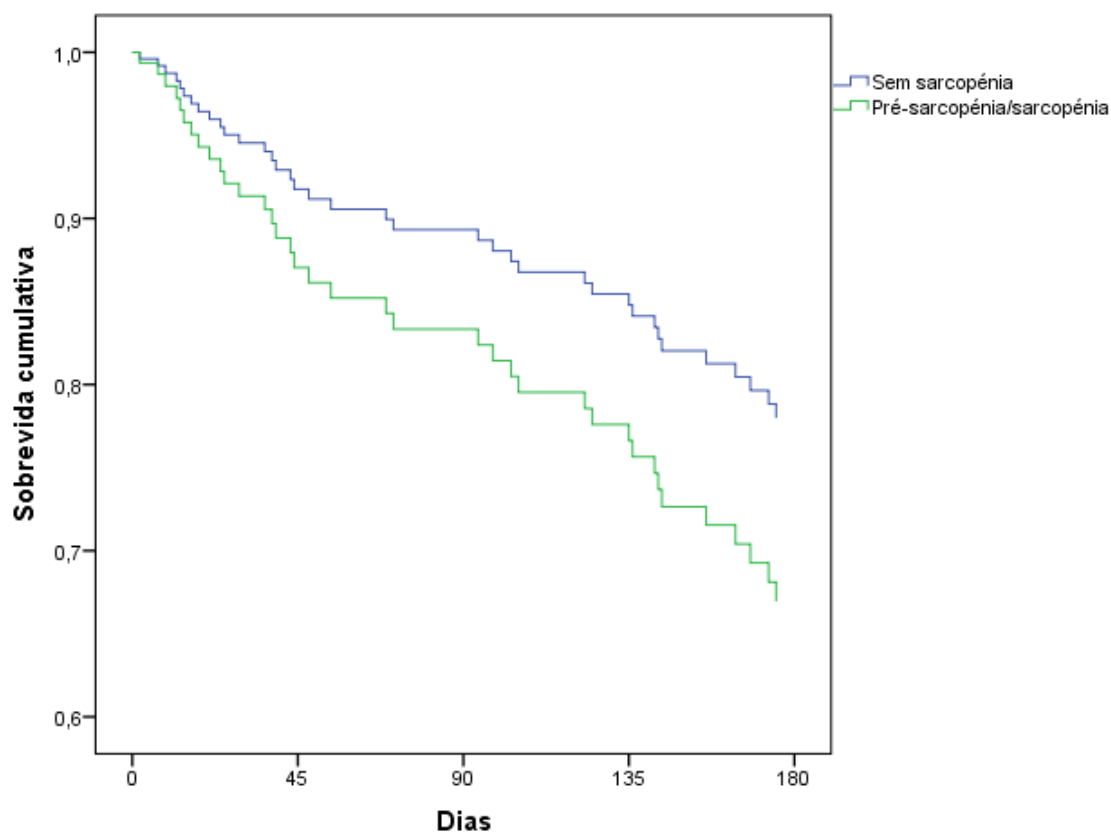


Gráfico 4- Curvas de sobrevivência obtidas pela regressão de Cox nos 6 meses após avaliação (modelo 4).

Na análise de sobrevivência durante todo o período do estudo (Gráfico 5), apresentar pré-sarcopénia/sarcopénia foi preditor de mortalidade (Tabela 23 e 24) tanto na análise univariada (HR=2,074; p=0,010), como no modelo ajustado ao diagnóstico principal (HR=1,91; p=0,023) e no modelo ajustado ao valor do MELD score (HR= 1,827; p=0,033). No entanto, no modelo ajustado à idade, e no modelo ajustado ao MELD score e diagnóstico principal, este parâmetro deixou de ter impacto na sobrevivência destes doentes (**Modelo 1:** HR=1,319; p=0,392; **Modelo 4:** HR=1,746; p=0,051).

Tabela 23- Análise de sobrevivência durante o período do estudo (univariada)

| Análise univariada* | | |
|---|-----------------------|-------|
| Variável | Hazard Ratio (95% IC) | P |
| Sarcopénia (IMM _{TC})** | 1,635 (0,798;3,349) | 0,179 |
| Pré-sarcopénia/sarcopénia | 2,074 (1,192;3,611) | 0,010 |
| **Regressão de Cox; **Sarcopénia diagnosticada unicamente com recurso ao IMM avaliado através de TC. | | |

Tabela 24- Análise de sobrevida durante o período do estudo (multivariada)

| Análise multivariada* | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| Variável | Hazard Ratio (95% IC) ¹ | P | Hazard Ratio (95% IC) ² | P | Hazard Ratio (95% IC) ³ | P | Hazard Ratio (95% IC) ⁴ | P |
| Pré-sarcopénia/ Sarcopénia | 1,319 (0,700;2,485) | 0,392 | 1,916 (1,096;3,351) | 0,023 | 1,827 (1,049;3,183) | 0,033 | 1,746 (0,998;3,054) | 0,051 |

*Regressão de Cox;
1.Ajustado à idade; 2.Ajustado ao diagnóstico principal; 3.Ajustado ao MELD score; 4.Ajustado ao diagnóstico principal e MELD score.

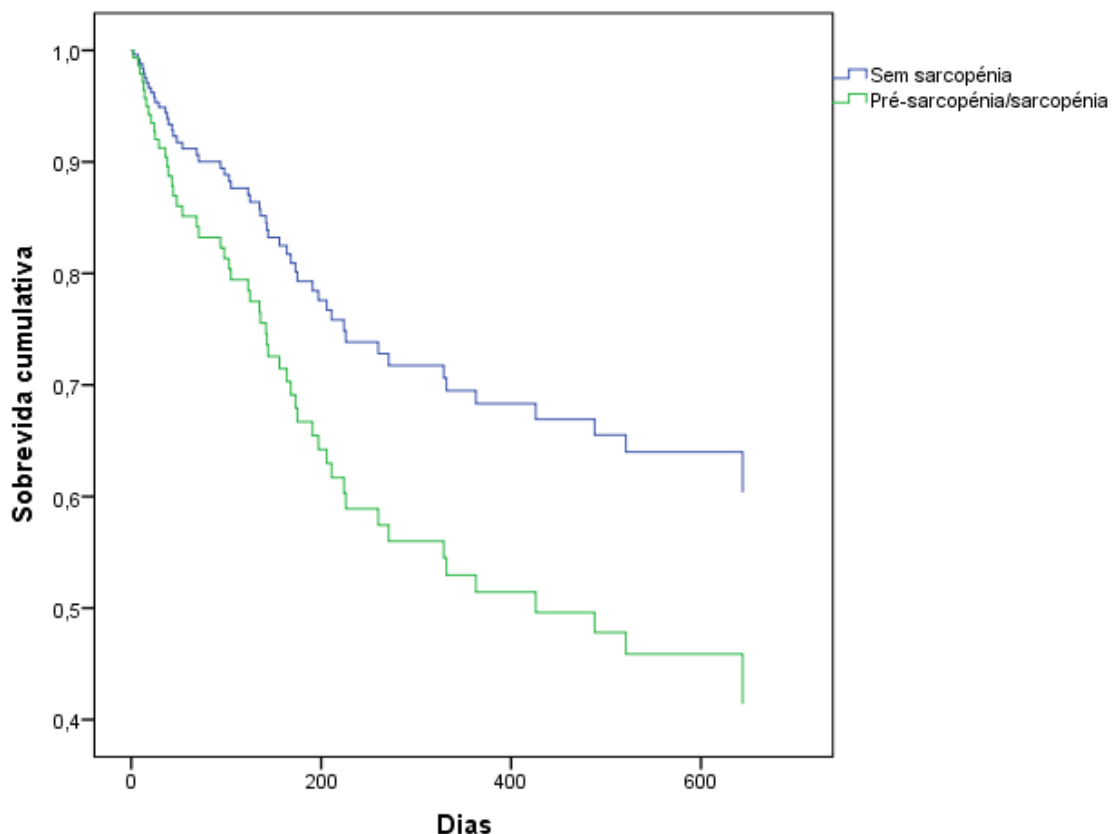


Gráfico 5- Curvas de sobrevida obtidas pela regressão de Cox durante todo o período do estudo (modelo 4).

5. Discussão

Este estudo demonstrou que a presença de pré-sarcopénia/sarcopénia aumenta o risco de mortalidade dos doentes com CH, CHC ou ambas as doenças, aos 6 meses após avaliação. No entanto, este valor preditivo parece estar dependente do diagnóstico principal dos doentes e do MELD score.

Na análise prolongada de sobrevida durante todo o período do estudo, verificámos que apresentar pelo menos pré-sarcopénia é preditor de mortalidade independentemente do diagnóstico principal (modelo 2) e do MELD score (modelo 3), no entanto quando juntamos o diagnóstico principal e o MELD score no mesmo modelo (modelo 4) este resultado perde o seu significado estatístico. Apesar da perda de significado estatístico,

verifica-se uma tendência (HR=1,077; p=0,051) que poderá substanciar-se em significância estatística com o aumento da amostra.

Na nossa amostra o impacto da presença de pré-sarcopénia/sarcopénia na mortalidade não foi independente da idade (modelo 1), o que é relativamente compreensível não só pelo tamanho da amostra, mas também por a idade ser um dos principais fatores desencadeadores de sarcopénia¹⁶. Isso ficou ainda mais patente quando se verificou que apenas 5 dos doentes que apresentavam pré-sarcopénia/sarcopénia tinham uma idade inferior a 60 anos, sendo a idade média dos indivíduos com pré-sarcopénia/sarcopénia significativamente superior à dos indivíduos sem sarcopénia.

Resultados divergentes foram observados na meta-análise publicada por Kim *et al*, em 2017, com 4037 indivíduos, em que a presença de sarcopénia se associava a uma redução da sobrevida de doentes com CH independentemente do MELD score e idade⁹⁴.

No nosso estudo, a gravidade da sarcopénia correlacionou-se positivamente com a duração do internamento ($r_s = 0,266$; $p < 0,01$) e a presença de pré-sarcopénia/sarcopénia associou-se significativamente a internamentos mais longos ($U = 2092,500$; $p = 0,009$). Apesar da força de correlação ser fraca, o nível de significância é alto, sendo por isso importante a deteção precoce dos doentes com sarcopénia numa perspetiva de melhoria do prognóstico destes doentes, pois internamentos mais prolongados associam-se a maior risco de infeção nosocomial¹⁵¹. Em indivíduos com CH as infeções são de especial importância uma vez que 30% dos cirróticos morre num período de um mês após infeção e 63% após 1 ano¹⁵². Nestes doentes a infeção aumenta em 4 vezes a mortalidade¹⁵².

Quanto à variável TH, a mesma não foi utilizada na análise estatística visto apenas 4 indivíduos terem realizado transplante, o que impossibilita uma análise fiável. Todavia, existe atualmente alguma discussão sobre se a sarcopénia deve ser motivo para priorizar um doente para transplante hepático ou se deve ser considerada uma contraindicação¹⁵³.

O estágio de sarcopénia não se correlacionou de forma significativa com os scores de gravidade da doença hepática, sugerindo que formas mais graves de sarcopénia tanto podem ocorrer em indivíduos com doenças mais graves como em indivíduos com doenças mais compensadas.

Um resultado muito interessante foi obtido no que diz respeito à presença de EH e pré-sarcopénia/sarcopénia, pois indivíduos com esta última condição evidenciaram apresentar significativamente maior prevalência de EH. Este achado não é único, sendo que nos últimos anos tem sido bastante documentada esta associação, tendo culminado numa meta-análise publicada em 2020, que evidencia que a sarcopénia aumenta a

predisposição de doentes cirróticos à EH¹⁵⁴. Este facto, deve-se não só ao papel que o músculo esquelético desempenha na desintoxicação de amónia quando se está na presença de um fígado cirrótico, mas também ao aumento de amónia provocado pelo catabolismo proteico a nível muscular¹⁵⁵. Adicionalmente, a amónia aumenta os níveis de miostatina e esta irá comprometer a síntese proteica a nível muscular¹⁵⁵, começando assim um ciclo vicioso em que a depleção muscular promove o aumento da amónia, e o aumento da amónia promove a depleção muscular.

Foram também encontrados poucos doentes com sarcopénia (9,9%) em comparação ao que vem sendo referido na literatura (CH=48,1%, CHC avançado=49%)^{94,118}, porém o método utilizado para diagnosticar esta síndrome na CH e no CHC não tem sido habitualmente o adequado já que o diagnóstico de sarcopénia é realizado sem análise da perda de função, avaliando apenas a massa muscular^{94,95,98-103,117-129}. Por outro lado o método que utilizámos para avaliar a massa muscular (BIA) não foi também o método *gold standard*⁶, o que pode levar a um subdiagnóstico.

Num estudo recente¹⁵⁶ que utilizou os dois critérios de diagnóstico do EWGSOP, a prevalência de sarcopénia relatada (EWGSOP 2010: 36%; EWGSOP 2019: 16,7%) foi inferior à que vem sendo referida, embora um pouco superior à relatada no nosso estudo. O primeiro motivo que identificámos para esta divergência é a utilização de um método mais sofisticado para a avaliação da massa muscular (TC ou ressonância magnética) no estudo de Traub *et al*, até porque a percentagem de indivíduos sem sarcopénia utilizando o critério mais recente (79,8%)¹⁵⁶ é muito próxima da atingida no nosso estudo (76%), o que poderá indicar que quando recorremos à análise de massa muscular para converter uma pré-sarcopénia em sarcopénia, a BIA poderá estar a sobrestimar este tecido corporal. O outro motivo encontrado para explicar este desvio de resultados, é a prevalência de indivíduos com CHC na amostra de Traub *et al* (47,4%)¹⁵⁶ ser muito superior à do nosso estudo (23,9%).

No decorrer deste nosso estudo foram também utilizados resultados de TC por esta ter demonstrado maior precisão no diagnóstico de sarcopénia na CH do que a antropometria ou a absorciometria radiológica de dupla energia, sendo neste momento o método mais regularmente empregado em estudos que investigam a sarcopénia na CH^{100,157,158}. No entanto, só foram utilizados caso os doentes tivessem realizado este exame num prazo de ± 3 meses do momento da avaliação em internamento. Por isso, apenas conseguimos a participação de 54 doentes com TC elegível, tornando a amostra que teve possibilidade de ter a sua massa muscular avaliada pelo método *gold standard* muito pequena para que sejam alcançados resultados significativos.

Contrariamente à prevalência de sarcopénia, a prevalência de malnutrição é muito elevada nesta amostra, variando consoante o tipo de ferramenta utilizada. A prevalência

de malnutrição utilizando o SGA, uma ferramenta de avaliação nutricional globalmente utilizada na população clínica, situou-se nos 84,6%, valor muito próximo do obtido quando utilizado o RFHGA (83,2%), ferramenta especificamente desenhada para a avaliação do estado nutricional em doentes hepáticos. Contudo, através da comparação destas duas ferramentas, obtivemos maior taxa de malnutrição grave quando aplicado o SGA (29,2% vs 10,9%). Segundo a *European Association for the Study of the Liver*, a prevalência de malnutrição na CH situa-se entre os 20-50%⁷⁷, já a ESPEN indica-nos uma prevalência ligeiramente diferente desde 20 até mais de 60%⁸⁷. Dois estudos publicados em 2019 apontam para valores muito distintos um do outro (35% vs 65,4%)^{159,160}, indicando-nos que não existe um valor previsível quando falamos de malnutrição nesta população e que este poderá variar consoante a ferramenta de avaliação utilizada^{159,160} e o estado da doença no momento da avaliação (compensada vs descompensada)^{77,87}. De qualquer forma, os valores obtidos neste estudo situam-se amplamente acima dos valores descritos na literatura. A primeira explicação possível incide, sobretudo, no contexto em que estes doentes foram avaliados (internamento), que indica, na maioria dos casos, uma descompensação da doença de base que se sabe estar associada a maior prevalência de malnutrição^{77,87}. Outra explicação será a etiologia da CH mais frequente neste estudo ser o consumo excessivo de álcool que é descrito na literatura como uma das principais causas de malnutrição nesta população¹⁶¹.

No caso das doenças oncológicas a ESPEN refere uma prevalência de malnutrição com um largo espectro, variando de 20 a 70%¹⁶². Huang *et al* estudaram uma amostra de indivíduos com CHC e referiram uma prevalência de malnutrição de 33,4%¹⁶³, valor este muito abaixo do alcançado no nosso estudo. No entanto, é importante referir que Huang *et al*, apenas identificaram 3 indivíduos de 287 com CP B, todos os outros apresentavam CP A (99%)¹⁶³, que se traduz em doentes relativamente bem compensados no que diz respeito à sua função hepática. Referir também que a maioria da nossa amostra não apresenta CHC o que torna esta comparação difícil.

Quanto ao consumo alimentar, após uma comparação direta entre os nossos dados e os do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF), podemos observar um consumo significativamente mais elevado de hortofrutícolas e leguminosas (496,2g vs 312,1g)⁵⁵. Este valor demonstra um consumo significativo de produtos de origem vegetal, tornando-se ainda mais evidente quando comparamos a ingestão média de hortofrutícolas (468g) com a recomendação da OMS (>400g)¹⁶⁴. Apesar da média de consumo atingir a recomendação da OMS, apenas 57,5% dos avaliados atinge de facto essa recomendação. Este facto continua a ser bastante surpreendente, uma vez que os dados portugueses revelam que apenas 44% da população cumpre com o

recomendado⁵⁵. Nos indivíduos que viram o seu consumo alimentar avaliado, o consumo de pão, cereais e similares (218,7g vs 306,1g) e doces (30,9g vs 69,7g) foi significativamente inferior à média da população portuguesa⁵⁵. Contudo, quando incidimos no consumo de laticínios (270,6 vs 253,5g), e de carne, pescado e ovos (195,9g vs 174,3g), verificámos que o consumo destes grupos alimentares não variou significativamente em relação ao que a população portuguesa pratica⁵⁵.

Comparando os consumos da nossa amostra com o intervalo de referência de ingestão ou a ingestão adequada de macronutrientes, verificámos que, com exceção da fibra (22,2g), todos eles são consumidos numa distribuição adequada tendo em conta o valor energético médio consumido (hidratos de carbono: 45-60%; lípidos: 20-35%; fibra: 25g)¹⁶⁵. No caso da proteína, este macronutriente não foi comparado com um valor de referência, quer fosse do *Institute of Medicine* (IOM)¹⁶⁶, ou da *European Food Safety Authority* (EFSA)¹⁶⁵, uma vez que existe evidência de uma necessidade superior em proteína por parte desta população (1,2-1,5g/kg de peso/dia)^{77,87} em relação ao personalizado para a população geral (0,8g/kg de peso/dia)^{165,166}. Os doentes do nosso estudo apresentaram um consumo médio de proteína dentro do intervalo que vem sido sugerido (1,3g/kg de peso corporal), contudo, uma vez que o peso dos indivíduos avaliados neste estudo foi muito difícil de determinar por muitos deles apresentarem uma sobrecarga de fluídos, esta comparação torna-se num dado pouco confiável.

No que respeita à ingestão nutricional, a ingestão energética foi sobreponível ao referido no IAN-AF. Contudo, o mesmo não se verificou na distribuição de macronutrientes, destacando-se o elevado consumo açúcares (21,3% vs 18,5%), gordura monoinsaturada (15,2% vs 12,7%) e fibra alimentar (22,2 vs 17,8g) face à média portuguesa, e a proteína (18,1% vs 19,9%) juntamente com a gordura saturada (9,7% vs 10,6%) em que o consumo foi inferior ao praticado pelos portugueses⁵⁵.

A diferença observada na ingestão de açúcares deve-se à maior ingestão de fruta fresca e refrigerantes/néctares, uma vez que o consumo de doces foi significativamente inferior. Realçar a estranheza com que observámos a superioridade do consumo de refrigerantes/néctares na nossa amostra perante a média nacional, pois a faixa etária que mais consome este tipo de produtos alimentares são os adolescentes, sendo que da nossa amostra não consta nenhum indivíduo com essa idade. A única possível explicação que encontramos para este resultado é os doentes da nossa amostra poderem, eventualmente, ter encontrado nos refrigerantes/néctares uma alternativa ao consumo de álcool^{167,168}. Sabe-se que a preferência por açúcar pode ser um comportamento compensatório para corrigir níveis de beta-endorfina deficitários, por outras palavras, uma forma de auto-medicação com o intuito de corrigir um défice neurobiológico que se pensa poder estar envolvido na dependência ao álcool¹⁶⁷. Existe,

inclusivé, literatura que reporta padrões de ativação neural, semelhantes aos verificados em indivíduos com distúrbios de adição, em resposta à apresentação de uma fotografia e ao consumo de um *milkshake* de chocolate¹⁶⁸. Estes dados reforçam a possibilidade do consumo de substâncias doces poder ser uma estratégia adotada por indivíduos aconselhados a abster-se do consumo de álcool.

Quanto à diferença no consumo de fibra, esta deve-se, essencialmente, ao consumo superior de hortofrutícolas verificado na nossa amostra.

No caso dos micronutrientes, mais especificamente vitaminas, existiu um consumo significativamente maior ao consumido pela população portuguesa no que diz respeito à vitamina A (1254,2RE vs 706RE), B1 (1,5mg vs 1,3mg), B2 (1,9mg vs 1,6mg), B12 (8,2mg vs 3,9mg), C (114,6mg vs 94mg), folatos (263,1mcg vs 211mcg) e ferro (14,1mg vs 11,8mg). Contudo, ocorreu um menor consumo de vitamina B3 (20,9mg vs 35,8mg) e vitamina D (3,3mcg vs 6,7mcg). Estes dados indicam que é nas vitaminas que o consumo nutricional da nossa amostra mais diverge do praticado pela população nacional.

É importante destacar que a metodologia utilizada pelo IAN-AF para avaliar o consumo alimentar da sua amostra foi diferente do utilizado no presente estudo, e que a média total da população portuguesa inclui indivíduos de todas as faixas etárias e não apenas indivíduos adultos ou idosos como na nossa amostra. Estas diferenças são algo que não podemos ignorar quando comparamos os resultados.

Continuando a analisar a adequação do consumo, analisámos 5 vitaminas que se encontram em défice com alguma frequência em doentes cirróticos, a vitamina B1, B6, B9, B12 e D^{77,87}. Verificou-se que o consumo médio de vitamina B1 (1,5 mg) se encontra superior em relação aos níveis recomendados (Homens: 1,2mg; Mulheres: 1mg)¹⁶⁵. Quando comparado com a necessidade média, percebemos que 12,5% tiveram um consumo insuficiente nesta vitamina. Optou-se por recorrer às recomendações da IOM, uma vez que as recomendações de tiamina da EFSA dependem das necessidades energéticas, sendo que neste estudo não foram recolhidos os dados suficientes para um cálculo preciso das mesmas.

Os níveis de folatos em circulação são uma preocupação em doentes cirróticos⁷⁷, especialmente naqueles com consumo excessivo de álcool¹⁶⁹. Deste modo, após comparação com o valor da ingestão recomendada, verificou-se uma ingestão (292,8mcg) inferior à recomendação (330mcg)¹⁶⁵. No entanto, este é o valor necessário para garantir as necessidades a 97,5% da população, e como tal, não podemos afirmar que seja um consumo insuficiente, até porque o consumo situa-se acima da necessidade média de folato (250mcg), valor capaz de satisfazer as necessidades de 50% da população¹⁶⁵. Contudo, olhando mais detalhadamente para os nossos

resultados, percebemos que uma percentagem muito considerável (45%) tinha um consumo insuficiente, ou seja, abaixo da necessidade média .

O défice de vitaminas B6 e B12 é também previsível devido à menor capacidade de armazenamento hepático⁷⁷. Avaliando o consumo médio destas duas vitaminas, deparámo-nos com um valor superior ao recomendado¹⁶⁵, evidenciando um bom aporte por via alimentar destas vitaminas. No entanto, 22,5% e 10% dos avaliados tinham um aporte insuficiente em vitamina B6 e B12, respetivamente. No que concerne à vitamina D, entre 64% e 92% da população com doença hepática crónica, apresentam valores inferiores a 20ng/ml , principalmente na presença de doença colestática⁷⁷. Neste sentido decidiu-se verificar em que nível de adequação se encontra a média de consumo de vitamina D e verificou-se um consumo aquém do valor adequado (15mcg)¹⁶⁵, sendo que 100% apresentavam um consumo inferior à ingestão adequada. Contudo, deve analisar-se estes resultados com precaução, uma vez que os 15mcg propostos como ingestão adequada pela EFSA, pressupõem nenhuma exposição solar, ou seja, na presença de síntese endógena por via cutânea de vitamina D, a necessidade de ingestão será menor ou mesmo nenhuma¹⁶⁵.

Decidiu-se ainda avaliar o consumo médio de sódio, por a ascite ser a causa de descompensação mais frequente da CH⁷⁵, e também por neste estudo ter sido o motivo de internamento mais frequente (26,9%). Encontrou-se então um consumo exacerbado (3,3g) perante aquilo que é a orientação da OMS (<2g)¹⁷⁰, que é também o valor considerado seguro pela EFSA, ou seja, consumos acima deste valor podem estar associados a aumento do risco cardiovascular¹⁶⁵. Este resultado ganha uma outra dimensão, quando percebemos que 100% dos indivíduos avaliados apresentam um consumo igual ou superior às 2g de sódio, valor este superior ao nível de inadequação registado na população portuguesa (76,4%)⁵⁵. No caso de alguns micronutrientes é importante salientar que o melhor método para avaliar a sua ingestão é a análise da sua excreção através da urina^{171,172}, podendo estar alguns valores inflacionados ou deflacionados.

O consumo excessivo de álcool é um problema de saúde pública e causa 3 milhões de mortes por ano¹⁷³. Em Portugal, o consumo excessivo desta substância, é a principal causa de CH¹⁷⁴, e ficou evidente na nossa amostra que existia uma grande prevalência do consumo excessivo de álcool como etiologia de doença hepática crónica.

Dos indivíduos que foram avaliados quanto ao seu consumo alimentar e nutricional, 30% eram consumidores de álcool no último ano, tendo tido um consumo na ordem dos 0,8g/dia e 58,8g/dia em mulheres e homens, respetivamente.. No caso do sexo masculino, apesar de não existir uma diferença significativa entre a nossa amostra e a população nacional, quando recorremos apenas aos indivíduos consumidores, esta

comparação torna-se significativa, registrando-se um consumo médio da amostra deste estudo superior ao dobro da média nacional. Já no sexo feminino, o consumo desta substância aditiva encontrou-se abaixo da média nacional (6g/dia)⁵⁵, e aquando da comparação de medianas, observámos um consumo significativamente inferior desta substância aditiva na nossa amostra. Estes dados podem indicar uma maior consciencialização, por parte do sexo feminino, para o perigo deste comportamento face à doença que apresentam, pois é também reconhecido que são os homens os que mais praticam comportamentos de risco¹⁷⁵.

A abstinência alcoólica é fundamental não só para diminuir o risco de descompensações futuras, como também para aumentar a sobrevivência de indivíduos com CH de etiologia etanólica^{75,176}. Torna-se premente, face a estes dados, implementar intervenções com uma boa razão custo-benefício com o intuito de prevenir e diagnosticar precocemente os casos de CH de etiologia etanólica¹⁷⁷.

Referir que avaliação da ingestão alimentar não foi possível em grande parte da amostra por muitos dos doentes apresentarem EH ou uma outra condição que os impossibilitava de fornecer informação fidedigna sobre o seu consumo alimentar durante o último ano. Este estudo permitiu também a comparação de diferentes métodos de avaliação da composição corporal, permitindo criar evidência que possa ser utilizada para a validação de alguns métodos de avaliação da composição corporal na população clínica. Recentemente, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) lançou as suas *guidelines* referentes à validade de alguns métodos de avaliação da composição corporal na população clínica, e concluiu que não existiam estudos suficientes neste tipo de população que permitisse a validação da BIA¹⁷⁸.

Neste estudo, obtivemos resultados bastante satisfatórios no que diz respeito à avaliação de massa muscular por BIA e antropometria quando comparado com um método *gold standard*, a TC. Estes resultados vêm responder à escassez de evidência documentada pela ASPEN¹⁷⁸, tendo sido utilizado no caso da BIA um valor bruto, ou seja, obtido através de medição direta (resistência). Após obtenção desse valor foi aplicada a equação Janssen *et al* por esta ter sido desenvolvida numa população que incluía tanto adultos como idosos caucasianos, e por ter sido aplicável também em população hispânica e africana¹⁷⁹. Optou-se por esta metodologia ao invés de utilizar resultados obtidos através de um dispositivo de BIA, uma vez que as equações utilizadas são uma verdadeira incógnita devido à natureza proprietária dos modelos de regressão do fabricante. Esta decisão foi tomada de forma a garantir uma maior transparência e replicabilidade.

6. Conclusão

Este estudo vem reforçar a importância de avaliar a presença de sarcopénia na doença hepática crónica, pois esta associa-se a um pior prognóstico, sendo sobretudo a médio/longo prazo que este indicador se torna mais relevante, por se tornar independente de outros parâmetros como o MELD score ou o diagnóstico principal. O facto da presença de pré-sarcopénia/sarcopénia se associar a duração de internamento mais longa merece ser também motivo de reflexão.

O estudo acrescentou também alguma evidência para a utilização de BIA na prática clínica, uma vez que a mesma apesar de não ser método *gold standard* para avaliação de massa muscular, acaba por ser mais prática, segura e permite uma utilização generalizada com uma razoável fiabilidade. Contudo, caso exista a possibilidade de recorrer a um método como a TC, a sua utilização deve ser privilegiada, permitindo detetar com maior rigor a presença ou não de depleção muscular.

Realçar ainda, que estudos com amostras maiores e com utilização dos métodos mais sofisticados são necessários para que consigamos entender a dimensão do problema que enfrentamos. São também necessários ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia de diferentes intervenções não só no aumento de massa muscular, como também na força.

Por fim, destacamos a necessidade de padronização de terminologia na área da nutrição clínica, de modo a que o termo sarcopénia seja apenas empregue quando existe uma avaliação da força e massa muscular. Este passo será vital para uma intervenção mais personalizada junto dos doentes e para uma utilização otimizada de recursos.

7. Referências

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr.* 1997;127(5):990S-991S. doi:10.1093/jn/127.5.990S
2. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
4. PubMed. Sarcopenia.
5. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-256. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003
6. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(6):403-409. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.014
7. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101. doi:10.1016/j.jamda.2013.11.025
8. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *Journals Gerontol Ser A.* 2014;69(5):547-558. doi:10.1093/gerona/glu010
9. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43(6):748-759. doi:10.1093/ageing/afu115
10. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res.* 2016;46(10):951-963. doi:10.1111/hepr.12774
11. ICD-10-CM. 2020 ICD-10-CM Diagnosis Code M62.84. <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/M00-M99/M60-M63/M62-/M62.84>. Published 2020. Accessed March 19, 2020.

12. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(8):675-677. doi:10.1016/j.jamda.2016.06.001
13. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/2052707382/mms/other>. Published 2019. Accessed March 19, 2020.
14. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004
15. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-1161. doi:10.1007/s12603-018-1139-9
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
17. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):956-961. doi:10.1002/jcsm.12483
18. Sim M, Prince RL, Scott D, et al. Sarcopenia Definitions and Their Associations With Mortality in Older Australian Women. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(1):76-82.e2. doi:10.1016/j.jamda.2018.10.016
19. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc*. March 2020;jgs.16372. doi:10.1111/jgs.16372
20. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300-307.e2. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012
21. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(AUG):1-11. doi:10.3389/fnagi.2014.00208
22. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787-795. doi:10.1038/nature05292
23. Barrett EF, Barrett JN, David G. Mitochondria in motor nerve terminals: function in health and in mutant superoxide dismutase 1 mouse models of familial ALS. *J*

- Bioenerg Biomembr.* 2011;43(6):581-586. doi:10.1007/s10863-011-9392-1
24. Ferrucci L. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood.* 2005;105(6):2294-2299. doi:10.1182/blood-2004-07-2599
 25. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013;20(1):1. doi:10.11005/jbm.2013.20.1.1
 26. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. Bönig H, ed. *FASEB J.* 2006;20(6):768-769. doi:10.1096/fj.05-4607fje
 27. ZADIK Z, CHALEW A, McCARTER RJ, MEISTAS M, KOWARSKI AA. The Influence of Age on the 24-Hour Integrated Concentration of Growth Hormone in Normal Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):513-516. doi:10.1210/jcem-60-3-513
 28. Peeters GMEE, van Schoor NM, van Rossum EFC, Visser M, Lips P. The relationship between cortisol, muscle mass and muscle strength in older persons and the role of genetic variations in the glucocorticoid receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):673-682. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03212.x
 29. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5766-5772. doi:10.1210/jc.2003-030604
 30. Yoo S-Z, No M-H, Heo J-W, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. *J Exerc Rehabil.* 2018;14(4):551-558. doi:10.12965/jer.1836268.134
 31. Romagnoli C, Pampaloni B, Brandi ML. Muscle endocrinology and its relation with nutrition. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(6):783-792. doi:10.1007/s40520-019-01188-5
 32. McPherron AC, Lawler AM, Lee S-J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83-90. doi:10.1038/387083a0
 33. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):207-217. doi:10.1002/jcsm.12383
 34. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* June 2018. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.024
 35. Bloom I, Shand C, Cooper C, Robinson S, Baird J. Diet Quality and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(3):308. doi:10.3390/nu10030308
 36. Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, et al. The Predictive Value of the EWGSOP

- Definition of Sarcopenia: Results From the InCHIANTI Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):259-264. doi:10.1093/gerona/glv129
37. Saka B, Ozkaya H, Karisik E, et al. Malnutrition and sarcopenia are associated with increased mortality rate in nursing home residents: A prospective study. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(3):232-238. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.010
 38. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the iSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203-209. doi:10.1093/ageing/afs194
 39. Landi F, Liperoti R, Russo A, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENTE study. *Clin Nutr*. 2012;31(5):652-658. doi:10.1016/j.clnu.2012.02.007
 40. Landi F, Liperoti R, Fusco D, et al. Sarcopenia and Mortality among Older Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(2):121-126. doi:10.1016/j.jamda.2011.07.004
 41. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Miralles R, et al. Does gait speed contribute to sarcopenia case-finding in a postacute rehabilitation setting? *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(2):176-181. doi:10.1016/j.archger.2015.05.008
 42. Chalhoub D, Cawthon PM, Ensrud KE, et al. Risk of Nonspine Fractures in Older Adults with Sarcopenia, Low Bone Mass, or Both. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(9):1733-1740. doi:10.1111/jgs.13605
 43. Alexandre TDS, Duarte YADO, Santos JLF, Wong R, Lebrao ML. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging*. April 2014. doi:10.1007/s12603-014-0450-3
 44. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Wright JM, ed. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548. doi:10.1371/journal.pone.0169548
 45. Zhang X, Zhang W, Wang C, Tao W, Dou Q, Yang Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):188. doi:10.1186/s12877-018-0878-0
 46. Peng T-C, Chen W-L, Wu L-W, Chang Y-W, Kao T-W. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. December 2019. doi:10.1016/j.clnu.2019.12.014
 47. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral TF. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):1046-1051. doi:10.1038/ejcn.2016.73
 48. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the

- world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.014
49. Zatoński WA, Mańczuk M. Liver Cirrhosis Mortality in Europe , with Special Attention to Central and Eastern. *Eur Addict Res.* 2010;16:193-201. doi:10.1159/000317248
50. WHO. Liver cirrhosis (15+), age-standardized death rates by country.
51. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;69(3):718-735. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.011
52. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
53. EASL. *HEPAHEALTH Project Report.*; 2018.
54. WHO. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018.* Geneva; 2018.
55. Lopes C, Torres D, Oliveira A, et al. *Inquérito Alimentar Nacional E de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório de Resultados.* Porto; 2017.
56. ELTR. Overall indication and results.
57. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1118-1127. doi:10.1056/NEJMra1001683
58. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
59. Waller LP, Deshpande V, Pylsopoulos N, Waller LP, Deshpande V, Pylsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *World J Hepatol.* 2015;7(26):2648-2663. doi:10.4254/wjh.v7.i26.2648
60. WHO. *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016.* Geneva; 2018.
61. IARC, WHO. GLOBOCAN 2018: Estimated number of incident cases and deaths worldwide, both sexes, all ages.
62. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688
63. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913

64. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014;12(159).
65. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(7):629-650. doi:10.1007/s00535-016-1216-y
66. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(11):1421-1430. doi:10.1111/apt.15255
67. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2013;110(5). doi:10.3238/arztebl.2013.0085
68. Llovet J, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie A, Galle P, Dufour J. Clinical practice guidelines EASL – EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma european organisation for research and treatment of cancer. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-943. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001
69. Beasley RP, Lin C, Hwang L-Y, Chien C-S. HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS B VIRUS. *Lancet.* 1981;318(8256):1129-1133. doi:10.1016/S0140-6736(81)90585-7
70. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379(9822):1245-1255. doi:10.1016/S0140-6736(11)61347-0
71. Van der Fels-Klerx HJ, Vermeulen LC, Gavai AK, Liu C. Climate change impacts on aflatoxin B1 in maize and aflatoxin M1 in milk: A case study of maize grown in Eastern Europe and imported to the Netherlands. Looor JJ, ed. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218956. doi:10.1371/journal.pone.0218956
72. Shi J, He J, Lin J, et al. Distinct response of the hepatic transcriptome to Aflatoxin B1 induced hepatocellular carcinogenesis and resistance in rats. *Sci Rep.* 2016;6(1):31898. doi:10.1038/srep31898
73. Battilani P, Toscano P, Van der Fels-Klerx HJ, et al. Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. *Sci Rep.* 2016;6(1):24328. doi:10.1038/srep24328
74. Assunção R, Martins C, Viegas S, et al. Climate change and the health impact of aflatoxins exposure in Portugal – an overview. *Food Addit Contam Part A.* 2018;35(8):1610-1621. doi:10.1080/19440049.2018.1447691
75. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
76. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. Champion EW, ed. *N*

- Engl J Med.* 2016;375(8):767-777. doi:10.1056/NEJMra1504367
77. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2018.
doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024
 78. Park S. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004
 79. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-1761. doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
 80. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38(3):266-272.
doi:10.1016/S0168-8278(02)00420-8
 81. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362(9):823-832. doi:10.1056/NEJMra0901512
 82. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60(2):715-735. doi:10.1002/hep.27210
 83. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;XX(X):1-10. doi:10.14218/JCTH.2016.00069
 84. Gerber T, Schomerus H. Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Drugs.* 2000;60(6):1353-1370. doi:10.2165/00003495-200060060-00008
 85. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the Ammonia Hypothesis: A Physiology-Driven Approach to the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):646-658. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.003
 86. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1660-1670. doi:10.1056/NEJMra1600561
 87. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485-521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022
 88. Cauli O, Llansola M, Agustí A, et al. Cerebral oedema is not responsible for motor or cognitive deficits in rats with hepatic encephalopathy. *Liver Int.* 2014;34(3):379-387. doi:10.1111/liv.12258
 89. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022
 90. Zieve L. Jaundice in Cirrhosis. *JAMA.* 1965;191(6):475.

- doi:10.1001/jama.1965.03080060049009
91. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):871-873. doi:10.1093/annonc/mdy510
 92. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-1462. doi:10.1056/NEJMra1713263
 93. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
 94. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186990. doi:10.1371/journal.pone.0186990
 95. Naseer M, Turse EP, Syed A, Dailey FE, Zatreh M, Tahan V. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(2):156-170. doi:10.12998/wjcc.v7.i2.156
 96. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(6):864-869. doi:10.1002/jcsm.12262
 97. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3(4):225-237. doi:10.1007/s13539-012-0069-3
 98. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31(1):193-199. doi:10.1016/j.nut.2014.07.005
 99. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplant.* 2012;18(10):1209-1216. doi:10.1002/lt.23495
 100. Montano–Loza AJ, Meza–Junco J, Prado CMM, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):166-173.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028
 101. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018;12(4):377-386. doi:10.1007/s12072-018-9875-9
 102. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol.* 2018;68(4):707-714. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.030
 103. Jeong JY, Lim S, Sohn JH, Lee JG, Jun DW, Kim Y. Presence of Sarcopenia and Its Rate of Change Are Independently Associated with Long-term Mortality in Patients with Liver Cirrhosis. *J Korean Med Sci.* 2018;33(50):1-13. doi:10.3346/jkms.2018.33.e299

104. Trovato F, Aiello F, Larocca L, Taylor-Robinson S. The Role of Physical Activity and Nutrition in the Sarcopenia of Cirrhosis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2016;1(1):118-125. doi:10.3390/jfmk1010118
105. Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: A randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48(2):557-566. doi:10.1002/hep.22367
106. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: Sarcopenia in cirrhosis - Aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):765-777. doi:10.1111/apt.13549
107. Dasarathy S. Etiology and Management of Muscle Wasting in Chronic Liver Disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(3):159-165. doi:10.1016/j.coviro.2015.09.001.Human
108. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232-1244. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040
109. Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol*. 2018;69(5):1164-1177. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.017
110. Jeon JY, Wang H-J, Ock SY, et al. Newly Developed Sarcopenia as a Prognostic Factor for Survival in Patients who Underwent Liver Transplantation. Villa E, ed. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143966. doi:10.1371/journal.pone.0143966
111. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc*. 2018;77(1):32-41. doi:10.1017/S0029665117001951
112. Aamann L, Dam G, Rinnov AR, Vilstrup H, Gluud LL. Physical exercise for people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(12). doi:10.1002/14651858.CD012678.pub2
113. Jin Q, Qiao C, Li J, Xiao B, Li J, Xiao X. A GDF11/myostatin inhibitor, GDF11 propeptide-Fc, increases skeletal muscle mass and improves muscle strength in dystrophic mdx mice. *Skelet Muscle*. 2019;9(1):16. doi:10.1186/s13395-019-0197-y
114. Haidet AM, Rizo L, Handy C, et al. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(11):4318-4322. doi:10.1073/pnas.0709144105
115. Sharp M, Lowery RP, Shields K, et al. The effects of a myostatin inhibitor on lean body mass, strength, and power in resistance trained males. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014;11(Suppl 1):P42. doi:10.1186/1550-2783-11-S1-P42

116. Ronkainen PHA, Kovanen V, Alén M, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *J Appl Physiol*. 2009;107(1):25-33. doi:10.1152/jappphysiol.91518.2008
117. Ha Y, Kim D, Han S, Chon Y, Lee Y Bin, Park H. Sarcopenia predicts prognosis in patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma , independent of tumor stage and liver function. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):843-851.
118. Antonelli G, Gigante E, Iavarone M, et al. Sarcopenia is associated with reduced survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(7):1039-1048. doi:10.1177/2050640618781188
119. Imai K, Takai K, Watanabe S, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M. Sarcopenia impairs prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: the role of liver functional reserve and tumor-related factors in loss of skeletal muscle volume. *Nutrients*. 2017;9(10). doi:10.3390/nu9101054
120. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63(1):131-140. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.031
121. Takada H, Kurosaki M, Nakanishi H, et al. Impact of pre-sarcopenia in sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Lin H-C, ed. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198812. doi:10.1371/journal.pone.0198812
122. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, et al. Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;34(3):jgh.14538. doi:10.1111/jgh.14538
123. Begini P, Gigante E, Antonelli G, et al. Sarcopenia Predicts Reduced Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma at First Diagnosis. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):107-114. doi:10.5604/16652681.1226821
124. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, Pigneur F. Sarcopenia impacts on short- and long-term results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2015;261(6):1173-1183. doi:10.1097/SLA.0000000000000743
125. Acosta LF, Galuppo R, García CR, et al. Association Between Sarcopenia and AFP Level in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *J Surg Res*. 2019;238:10-15. doi:10.1016/j.jss.2019.01.007
126. Kim YR, Park S, Han S, et al. Sarcopenia as a predictor of post-transplant tumor recurrence after living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma

- beyond the Milan criteria. *Sci Rep*. 2018;8(1):7157. doi:10.1038/s41598-018-25628-w
127. Itoh S, Yoshizumi T, Kimura K, et al. Effect of Sarcopenic Obesity on Outcomes of Living-Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2016;36(6):3029-3034. doi:10.3109/00365521.2015.1095940
128. SHIBA S, SHIBUYA K, KATOH H, et al. No Deterioration in Clinical Outcomes of Carbon Ion Radiotherapy for Sarcopenia Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018;38(6):3579-3586. doi:10.21873/anticancer.12631
129. Kroh A, Uschner D, Lodewick T, et al. Impact of body composition on survival and morbidity after liver resection in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(1):28-37. doi:10.1016/j.hbpd.2018.07.008
130. Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Pinto M, Cortez-Pinto H. Nutritional support in cirrhotic patients with sarcopenia. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:12-17. doi:10.1016/j.clnesp.2019.07.011
131. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
132. Arora S, Mattina C, McAnenny C, et al. 608 THE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A NUTRITIONAL PRIORITISING TOOL FOR USE IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE. *J Hepatol*. 2012;56:S241. doi:10.1016/S0168-8278(12)60621-7
133. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1735-1743. doi:10.1007/s10620-015-4015-z
134. Molfino A, Johnson S, Medici V. The Challenges of Nutritional Assessment in Cirrhosis. *Curr Nutr Rep*. 2017;6(3):274-280. doi:10.1007/s13668-017-0216-8
135. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325-336. doi:10.1002/hep.26370
136. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44(4):823-835. doi:10.1002/hep.21358
137. Lopes C. Reprodutibilidade e Validação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar. In: Alimentação e enfarte agudo do miocárdio: um estudo

- caso-controlo de base populacional. Tese de Doutoramento. Universidade do Porto. 2000:79-115.
138. Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H. Intake and Adipose Tissue Composition of Fatty Acids and Risk of Myocardial Infarction in a Male Portuguese Community Sample. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(2):276-286. doi:10.1016/j.jada.2006.11.008
 139. WHO. Body mass index - BMI. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Accessed February 1, 2019.
 140. van Vugt JLA, Levolger S, Gharbharan A, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(2):285-297. doi:10.1002/jcsm.12158
 141. Sousa-Santos AR, Afonso C, Borges N, et al. Factors associated with sarcopenia and undernutrition in older adults. *Nutr Diet.* May 2019:1747-0080.12542. doi:10.1111/1747-0080.12542
 142. Landi F, Russo A, Liperoti R, et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: Results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iSIRENTE study). *Clin Nutr.* 2010;29(4):441-447. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.006
 143. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540-2545. doi:10.1093/ajcn/34.11.2540
 144. Studenski S. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA.* 2011;305(1):50. doi:10.1001/jama.2010.1923
 145. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, et al. Prevalence of malnutrition and sarcopenia in a post-acute care geriatric unit: Applying the new ESPEN definition and EWGSOP criteria. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1339-1344. doi:10.1016/j.clnu.2016.08.024
 146. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8061. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8061
 147. van der Werf A, Dekker IM, Meijerink MR, Wierdsma NJ, de van der Schueren MAE, Langius JAE. Skeletal muscle analyses: agreement between non-contrast and contrast CT scan measurements of skeletal muscle area and mean muscle attenuation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(3):366-372. doi:10.1111/cpf.12422

148. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817
149. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
150. OPTN. *Policy Notice 11/2015*; 2015. <http://optn.transplant.hrsa.gov/governance/compliance/optn-evaluation-plan/>.
151. Jeon CY, Neidell M, Jia H, Sinisi M, Larson E. On the Role of Length of Stay in Healthcare-Associated Bloodstream Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1213-1218. doi:10.1086/668422
152. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246-1256.e5. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019
153. Stirnimann G, Ebadi M, Tandon P, Montano-Loza AJ. Should Sarcopenia Increase Priority for Transplant or Is It a Contraindication? *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(11):50. doi:10.1007/s11894-018-0656-3
154. Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatanan P, et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2020;19(3):245-250. doi:10.1016/j.aohep.2019.06.007
155. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(1):125-130. doi:10.1016/j.jceh.2018.04.007
156. Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and Liver Cirrhosis—Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients.* 2020;12(2):547. doi:10.3390/nu12020547
157. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(3):328-334. doi:10.1097/MEG.0000000000000274
158. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, et al. Sarcopenia as a Useful Predictor for Long-Term Mortality in Cirrhotic Patients with Ascites. *J Korean Med Sci.* 2014;29(9):1253. doi:10.3346/jkms.2014.29.9.1253
159. Zambrano DN, Xiao J, Prado CM, Gonzalez MC. Patient-Generated Subjective Global Assessment and Computed Tomography in the assessment of malnutrition and sarcopenia in patients with cirrhosis: Is there any association? *Clin Nutr.* 2019;(xxxx). doi:10.1016/j.clnu.2019.06.018
160. Chiu E, Marr K, Taylor L, et al. Malnutrition Impacts Health-Related Quality of

- Life in Cirrhosis: A Cross-Sectional Study. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):119-125. doi:10.1002/ncp.10265
161. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):117-125. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.016
 162. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-1196. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017
 163. Huang T-H, Hsieh C-C, Kuo L-M, et al. Malnutrition associated with an increased risk of postoperative complications following hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2019;21(9):1150-1155. doi:10.1016/j.hpb.2019.01.003
 164. WHO. Healthy diet. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. Published 2020. Accessed July 24, 2020.
 165. EFSA (European Food Safety Authority). *Dietary Reference Values for Nutrients. Summary Report.*; 2017. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121
 166. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2005. doi:10.17226/10490
 167. Fortuna JL. Sweet Preference, Sugar Addiction and the Familial History of Alcohol Dependence: Shared Neural Pathways and Genes. *J Psychoactive Drugs.* 2010;42(2):147-151. doi:10.1080/02791072.2010.10400687
 168. Gearhardt AN. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):808. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.32
 169. HERBERT V. Correlation of Folate Deficiency with Alcoholism and Associated Macrocytosis, Anemia, and Liver Disease. *Ann Intern Med.* 1963;58(6):977. doi:10.7326/0003-4819-58-6-977
 170. WHO. *Guideline: Sodium Intake for Adults and Children.* Geneva; 2012.
 171. McLean R. Measuring Population Sodium Intake: A Review of Methods. *Nutrients.* 2014;6(11):4651-4662. doi:10.3390/nu6114651
 172. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr.* 2008;99(S3):S2-S9. doi:10.1017/S000711450800679X
 173. World Health Organization. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018.* Geneva; 2018.
 174. Silva MJ, Rosa M V., Nogueira PJ, Calinas F. Ten years of hospital admissions for liver cirrhosis in Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1320-1326. doi:10.1097/MEG.0000000000000449

175. Prevention C for DC and. Excessive Alcohol Use and Risks to Men's Health. <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/mens-health.htm>. Published 2019. Accessed April 30, 2020.
176. Thursz M, Gual A, Lackner C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.018
177. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
178. Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig CA. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations. *J Parenter Enter Nutr*. 2020;44(1):12-43. doi:10.1002/jpen.1669
179. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):465-471. doi:10.1152/jappl.2000.89.2.465