

SARCOPENIA E PROGNÓSTICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR: IMPLICAÇÕES NA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL - REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE COORTE RETROSPETIVOS

SARCOPENIA AND PROGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: IMPLICATIONS FOR NUTRITIONAL INTERVENTION - SYSTEMATIC REVIEW OF RETROSPECTIVE COHORT STUDIES

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

Sara Gomes^{1*}  ; Mara Sofia Rodrigues² 

¹ Instituto Politécnico de Bragança, Campus de Santa Apolónia, 5300-253 Bragança, Portugal

² Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Av. da Noruega, Lordelo 5000-508 Vila Real, Portugal

*Endereço para correspondência:

Sara Gomes
Instituto Politécnico de Bragança, Campus de Santa Apolónia, 5300-253 Bragança, Portugal
sara.sousagomes2003@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 21 de agosto de 2025
Aceite a 30 de março de 2026

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma hepatocelular é o tipo mais comum de cancro hepático e está frequentemente associado à presença de sarcopenia, identificada em até 40% dos casos. Esta condição associa-se a menor sobrevida, maior toxicidade aos tratamentos e resposta imunitária comprometida.

OBJETIVOS: Analisar a influência da sarcopenia no prognóstico do carcinoma hepatocelular e explorar a intervenção nutricional.

METODOLOGIA: Revisão sistemática segundo as diretrizes do PRISMA, com pesquisa nas bases PubMed, Scopus e Web of Science (entre março e maio de 2025), utilizando os termos "Sarcopenia", "Hepatocellular Carcinoma", "Prognosis" e "Nutritional therapy". Foram incluídos estudos dos últimos 5 anos, com adultos ≥18 anos, excluindo revisões, cartas e estudos em animais. O risco de viés foi avaliado através da ferramenta ROBINS-I.

RESULTADOS: Oito estudos confirmaram a sarcopenia como fator prognóstico negativo em doentes com carcinoma hepatocelular, associando-se a menor sobrevida global, livre de progressão e pós-progressão. A obesidade sarcopénica destacou-se como o perfil de maior risco. A perda muscular durante o tratamento, alterações nutricionais (índice CONUT elevado, baixa massa muscular) e bioquímicas foram também preditores de pior prognóstico. A recuperação da massa muscular associou-se a melhor sobrevida.

CONCLUSÕES: A sarcopenia constitui um marcador prognóstico independente no carcinoma hepatocelular e representa um fator potencialmente modificável. É indicada a avaliação precoce da composição corporal e a implementação do suporte nutricional para restaurar a massa muscular. Estas intervenções devem incluir aumento da ingestão proteica (1,2-1,5 g/kg/dia), com ênfase nos ácidos gordos ómega-3, bem como suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), carnitina e vitamina D, com vista à melhoria da sobrevida e da resposta terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma Hepatocelular, Prognóstico, Sarcopenia, Terapia Nutricional

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatocellular carcinoma is the most common type of liver cancer and is often associated with the presence of sarcopenia, identified in up to 40% of cases. This condition is associated with shorter survival, greater toxicity to treatments and compromised immune response.

OBJECTIVES: To analyze the influence of sarcopenia on the prognosis of hepatocellular carcinoma and explore nutritional intervention

METHODOLOGY: Systematic review according to PRISMA guidelines, with research in PubMed, Scopus and Web of Science databases (March and May 2025), using the terms "Sarcopenia", "Hepatocellular Carcinoma", "Prognosis" and "Nutritional therapy". Studies from the last 5 years, with adults ≥18 years old, were included, excluding reviews, letters and animal studies. The risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool.

RESULTS: Eight studies were included, confirming sarcopenia as a negative prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma, associated with shorter overall survival, progression-free survival and post-progression survival. Sarcopenic obesity stood out as the highest risk profile. Rapid muscle loss during treatment, nutritional changes (high CONUT index, low muscle mass) and biochemical changes were also predictors of worse prognosis. Recovery of muscle mass was associated with better survival.

CONCLUSIONS: Sarcopenia is an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma and represents a potentially modifiable factor. Early assessment of body composition and implementation of nutritional support to restore muscle mass are indicated. These interventions should include increased protein intake (1.2-1.5 g/kg/day), with emphasis on omega-3 fatty acids, as well as supplementation with branched-chain amino acids, carnitine, and vitamin D, aiming to improve survival and therapeutic response.

KEYWORDS

Hepatocellular Carcinoma, Prognosis, Sarcopenia, Nutritional Therapy

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) representa a forma mais comum de neoplasia primária do fígado e constitui uma das principais causas de mortalidade por cancro a nível global, estando frequentemente associado a doenças hepáticas crónicas, como a cirrose hepática decorrente da infeção por vírus da hepatite B ou C, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e doença hepática metabólica associada à obesidade (MAFLD) (1). Entre as várias complicações clínicas que acompanham o CHC, destaca-se a sarcopenia, atualmente reconhecida como uma doença distinta e codificada na Classificação Internacional de Doenças (ICD-10-CM: M62.84). De acordo com o consenso do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), a sarcopenia é definida prioritariamente pela presença de baixa força muscular, sendo confirmada pela redução da quantidade ou qualidade muscular e considerada severa quando associada a baixa performance física (2). A sarcopenia afeta cerca de 40% dos doentes com CHC, estando associada a alterações metabólicas, inflamação crónica, défices nutricionais, disfunções hormonais e, frequentemente, ao próprio impacto catabólico do tumor (2, 3). A sarcopenia tem sido associada ao agravamento dos resultados clínicos em doentes com CHC, afetando desfechos como a sobrevida global (OS), a sobrevida livre de progressão (PFS) e a tolerância aos tratamentos (como a quimioembolização transarterial (TACE)). Além disso, o impacto da sarcopenia parece intensificar-se quando combinada com outros fatores metabólicos ou nutricionais adversos, como hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia (4), obesidade visceral (5), perda rápida de massa muscular (6), ou índices nutricionais alterados, como por exemplo o *Controlling Nutritional Status* (CONUT), ou o índice do músculo psoas (PMI). O CONUT é um índice laboratorial que avalia o estado nutricional com base na albumina sérica, colesterol total e contagem de linfócitos, refletindo simultaneamente reserva proteica, estado imunológico e metabolismo lipídico (7). O PMI corresponde à área transversal do músculo psoas ajustada pela estatura, sendo utilizado como marcador objetivo de massa muscular esquelética em exames de imagem (2-4). Nessa perspetiva, surge o conceito de obesidade sarcopénica, que associa excesso de gordura (muitas vezes visceral) à depleção muscular, caracterizando um fenótipo de alto risco para mortalidade (5). A avaliação da sarcopenia em pacientes com CHC é geralmente realizada por meio de medidas objetivas obtidas em exames de imagem rotineiros, como a tomografia computadorizada (TC), utilizando parâmetros como o índice de massa muscular esquelética (SMI), PMI e a espessura transversal do músculo psoas (TPMT). Frente a esse cenário, cresce o interesse por explorar as estratégias de intervenção nutricional como forma de prevenir ou reverter a sarcopenia e, assim, melhorar o desfecho clínico desses pacientes. Intervenções baseadas em nutrição adequada, como o suporte proteico e atividade física supervisionada têm vindo a ser exploradas com resultados promissores.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que visam assegurar a transparência, rigor metodológico e reprodutibilidade na identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos científicos. A aplicação da metodologia PRISMA permite uma descrição sistematizada do processo de pesquisa, minimizando vieses e facilitando a interpretação crítica dos resultados obtidos (8). A questão de investigação foi estruturada com base na estratégia PICO (*Population, Intervention/Exposure, Comparator, Outcome*), amplamente utilizada para formular perguntas clínicas e orientar

revisões sistemáticas (9). No contexto da presente revisão, os componentes do modelo PICO foram definidos da seguinte forma: P (*Population*): adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com CHC; I (*Intervention/Exposure*): presença de sarcopenia avaliada por métodos objetivos de composição corporal; C (*Comparator*): pacientes sem sarcopenia ou com valores preservados de massa muscular; O (*Outcome*): desfechos prognósticos, incluindo OS, PFS, sobrevida pós-progressão (PPS), recidiva tumoral e resposta terapêutica.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, entre março e maio de 2025, abrangendo estudos publicados nos últimos cinco anos. Foram utilizados descritores em língua inglesa e respetivas combinações com operadores booleanos: "Hepatocellular Carcinoma", "Sarcopenia", "Nutritional therapy" e "Prognosis". Foram incluídos estudos observacionais (coorte e caso-controlo) que avaliassem a associação entre sarcopenia e prognóstico do CHC, apresentando dados quantitativos sobre sobrevida ou progressão da doença. Excluíram-se estudos realizados em modelos animais ou *in vitro*, revisões narrativas ou sistemáticas, meta-análises, cartas ao editor, relatos de caso e comentários.

O processo de seleção dos estudos seguiu as etapas recomendadas pelo PRISMA: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. O número de estudos selecionados em cada fase encontra-se descrito no fluxograma PRISMA apresentado na Figura 1.

O risco de viés, foi avaliado pelo ROBINS-I uma ferramenta usada em revisões sistemáticas para avaliar o risco de viés em estudos não randomizados, comparando-os com um ensaio clínico ideal e analisando sete tipos principais de vieses (10).

RESULTADOS

A presente revisão incluiu oito estudos observacionais retrospectivos, todos correspondendo a estudos de coorte retrospectiva, envolvendo um total de 1302 pacientes com diagnóstico CHC, cujas principais características e resultados estão apresentados na Tabela 1, organizada por ordem cronológica.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com base na ferramenta ROBINS-I, considerando os sete domínios preconizados. O estudo de Lanza *et al.* (2020) apresentou risco de viés moderado, principalmente devido ao potencial viés de confusão e ao desenho retrospectivo, embora tenha utilizado métodos objetivos de avaliação da sarcopenia e análise multivariada (6). O estudo de Li *et al.* (2023) foi igualmente classificado com risco de viés moderado, destacando-se o possível impacto de fatores de confusão não completamente controlados, apesar da robustez da análise estatística (5). O estudo de Doi *et al.* (2024) apresentou risco de viés moderado, com particular limitação relacionada com o reduzido tamanho amostral, podendo influenciar a precisão das estimativas (7). O estudo de Chien *et al.* (2022) foi classificado com risco de viés moderado, associado ao desenho retrospectivo e ao potencial viés de seleção, apesar da inclusão de múltiplos parâmetros clínicos e laboratoriais (11). O estudo de Cheng *et al.* (2020) apresentou risco de viés moderado, sendo o principal domínio de preocupação o viés de confusão, embora tenha sido realizada análise multivariada (12). O estudo de Oura *et al.* (2023) foi classificado com risco de viés moderado, com possível influência de viés relacionado com a avaliação temporal da perda muscular e dados em falta (13). O estudo de Tamai *et al.* (2022) apresentou risco de viés moderado, com limitações inerentes ao desenho observacional, embora com avaliação objetiva da sarcopenia e do estado nutricional (14).

Figura 1

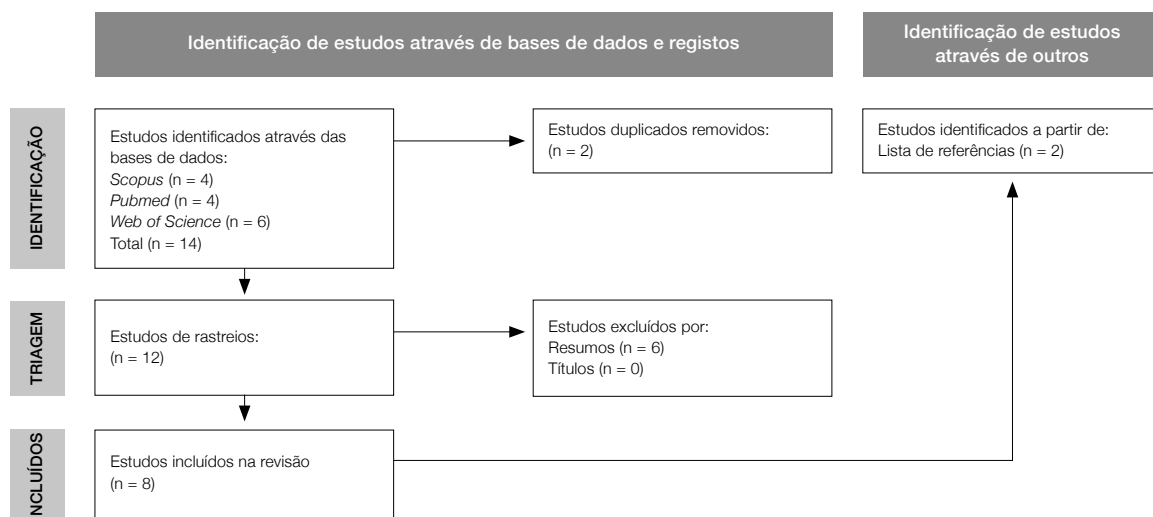


Tabela 1

Características e principais resultados dos estudos incluídos nessa revisão sistemática

AUTOR, ANO, REFERÊNCIA	PAÍS	DESENHO DO ESTUDO	POPULAÇÃO	AValiaÇÃO DA SARCOPENIA	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Lanza <i>et al.</i> , 2020 (6)	Itália	Observacional retrospectivo	142 pacientes submetidos a TACE Masculino: 77%. Idade média: 73 anos	SMI por TC ao nível de L3. Sarcopenia definida por pontos de corte específicos por sexo	Avaliar impacto da sarcopenia na sobrevida após TACE	Prevalência de sarcopenia: 85%. Doentes com sarcopenia apresentaram um risco de mortalidade 2,22 vezes superior comparativamente aos não sarcopênicos (HR=2,22; p=0,046). <u>Sem impacto em complicações ou internamento.</u>
Li <i>et al.</i> , 2023 (5)	China	Observacional retrospectivo	235 pacientes tratados com TACE Masculino: 73,6%. Idade média: 54 anos	SMI por TC. VFI	Avaliar impacto da obesidade visceral sarcopênic na OS	A presença de sarcopenia associou-se a um aumento do risco de mortalidade (HR=5,74), sendo este risco ainda mais elevado na presença de obesidade visceral sarcopênic (HR=8,35; p<0,001). Obesidade visceral isolada: HR = 3,44.
Doi <i>et al.</i> , 2024 (7)	Japão	Observacional retrospectivo	72 pacientes submetidos a ressecção hepática Masculino: 65,3%. Idade média: 61 anos	SMI por TC. Infiltrado CD8+ intratumoral	Avaliar associação entre sarcopenia, imunidade tumoral e prognóstico	Sarcopenia associada a pior OS e RFS. Sarcopenia + CD8+ baixo = pior prognóstico. Ambos fatores independentes
Chien <i>et al.</i> , 2022 (11)	Taiwan	Observacional retrospectivo	260 pacientes submetidos a TACE Masculino: 73,8%. Idade média: 64 anos	SMI por TC. Biomarcadores laboratoriais	Avaliar impacto combinado de sarcopenia e parâmetros bioquímicos	Sarcopenia associada a pior OS e recidiva. Associação com hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia. Preditores independentes
Cheng <i>et al.</i> , 2020 (12)	Taiwan	Observacional retrospectivo	385 pacientes com CHC avançado após falha ao sorafenibe Masculino: 74,3%. Idade média: 64 anos	TPMT por TC ou RM. Pré-sarcopenia: TPMT <16,8 mm/m	Avaliar impacto da pré-sarcopenia na PPS	PPS inferior com pré-sarcopenia (3,8 vs. 5,8 meses; p = 0,003). A pré-sarcopenia foi identificada como preditor independente de mortalidade após progressão da doença, aumentando o risco em 34% (HR=1,34; p=0,012). Recuperação muscular associada a melhor PPS.
Oura <i>et al.</i> , 2023 (13)	Japão	Observacional retrospectivo	70 pacientes com CHC avançado submetidos a HAIC Masculino: 88,9%. Idade média: 69 anos	SMI por TC ao nível de L3. Perda significativa: ≥10% em 3 semanas	Avaliar impacto da perda precoce de massa muscular nos desfechos clínicos	Perda rápida associada a pior OS (6,1 vs. 13,4 meses; p < 0,001). Pior PFS (3,1 vs. 7,3 meses; p < 0,001). A perda precoce de massa muscular associou-se a um aumento significativo do risco de mortalidade (HR=3,4).
Tamai <i>et al.</i> , 2022 (14)	Japão	Observacional retrospectivo	181 pacientes tratados curativamente	PMI por TC. Índice CONUT	Avaliar impacto do estado nutricional e massa muscular na OS	Doentes com menor massa muscular (PMI reduzido) apresentaram um risco de mortalidade 4,63 vezes superior (HR=4,63; p<0,01). De forma semelhante, um estado nutricional comprometido, avaliado por um índice CONUT elevado, associou-se a um aumento do risco de mortalidade (HR=4,13; p<0,01).
Ohara <i>et al.</i> , 2023 (15)	Japão	Observacional retrospectivo	201 pacientes com CHC Masculino: 76,6%. Idade média: 71 anos	PMI por TC. Área de SAT	Avaliar impacto da atrofia muscular e SAT na OS	Atrofia muscular associada a pior OS (p = 0,004). SAT elevado associado a maior mortalidade (p < 0,001). Ambos fatores independentes.

CHC: Carcinoma hepatocelular
CONUT: Controlling Nutritional Status
HAIC: Quimioterapia por infusão arterial hepática
HR: Hazard ratio
OS: Overall survival (sobrevida global)
PFS: Progression-free survival (sobrevida livre de progressão)
PMI: Psoas muscle index (índice do músculo psoas)
PPS: Post-progression survival (sobrevida pós-progressão)

RFS: Recurrence-free survival (sobrevida livre de recidiva)
RM: Ressonância magnética
SAT: Subcutaneous adipose tissue (tecido adiposo subcutâneo)
SMI: Skeletal muscle index (índice de massa muscular esquelética)
TACE: Quimioembolização transarterial
TC: Tomografia computadorizada
TPMT: Transverse psoas muscle thickness (espessura transversal do músculo psoas)
VFI: Visceral fat index (índice de gordura visceral)

Por fim, o estudo de Ohara *et al.* (2023) foi igualmente classificado com risco de viés moderado, refletindo potenciais vieses de seleção e confusão, apesar da utilização de métodos imagiológicos consistentes (15). Globalmente, nenhum dos estudos foi classificado como de baixo risco de viés, o que reflete as limitações inerentes ao desenho observacional retrospectivo.

A maioria dos estudos teve origem em países asiáticos com apenas um estudo europeu, realizado em Itália. Em todos os estudos, a população foi predominantemente masculina, representando entre 65,3% e 88,9% dos participantes, com idades médias variando entre 54 e 73 anos. Todos os estudos selecionados utilizaram técnicas de imagem — principalmente a TC — para aferição da massa muscular esquelética, empregando o SMI, o PMI ou a TPMT, como métodos de avaliação da sarcopenia. Os resultados demonstraram, de forma consistente, uma associação robusta entre a presença de sarcopenia e o agravamento do prognóstico clínico nos doentes com CHC, independentemente do tipo de tratamento recebido. No estudo realizado por Lanza *et al.* (2020), envolvendo 142 pacientes submetidos a embolização transarterial, verificou-se uma prevalência de sarcopenia de 85%, estando esta condição associada a uma redução significativa da sobrevivência global com aumento do risco de mortalidade de *Hazard Ratio* (HR) = 2,22; IC95% = 1,01-4,86; $p = 0,046$. Embora a sarcopenia não tenha impactado a segurança do procedimento nem o tempo de internamento hospitalar, foi um fator determinante de mortalidade (7). No estudo conduzido por Li *et al.* (2023), que incluiu 235 doentes tratados com TACE, foram avaliadas simultaneamente a sarcopenia e a obesidade visceral, através do SMI e do índice de gordura visceral (VFI). A combinação de baixos níveis de SMI e valores elevados de VFI, caracterizando a condição de obesidade visceral sarcopénica, revelou-se o fator prognóstico mais significativo para a sobrevivência global, associando-se a um aumento do risco de mortalidade mais de oito vezes superior comparativamente aos doentes sem esta condição (HR=8,35; IC95%=4,96-14,05; $p < 0,001$), superando o impacto isolado da sarcopenia (aumento do risco de mortalidade; HR=5,74) ou da obesidade visceral (HR = 3,44). Estes dados reforçam a ideia de que a interação entre a composição corporal adversa e massa muscular reduzida potencia o risco de mortalidade (5). Doi *et al.* (2024) investigaram a relação entre sarcopenia, infiltrados linfocitários intratumorais CD8+ e prognóstico em 72 pacientes japoneses. A sarcopenia, quando combinada com baixa densidade de linfócitos CD8+ (inferior a 50 células/mm²), associou-se a piores taxas de OS e sobrevida livre de recidiva (RFS). A análise multivariada confirmou ambas as variáveis como fatores prognósticos independentes. Este estudo sugere que a sarcopenia pode refletir não apenas depleção física, mas também um estado de imunossupressão tumoral, o que contribui para um desfecho mais desfavorável (7). Em consonância, Chien *et al.* (2022) avaliaram 260 pacientes tratados com TACE, observando que a presença de sarcopenia, em associação com biomarcadores laboratoriais adversos — como hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e contagem plaquetária reduzida — esteve significativamente associada a pior OS e recidiva. A combinação destes parâmetros traduziu-se num perfil de risco metabólico-inflamatório agravado, sendo identificada como fator prognóstico independente (11). Por sua vez, Cheng *et al.* (2020) exploraram a influência da pré-sarcopenia em 385 pacientes com CHC avançado após falha terapêutica com sorafenibe. Os doentes com TPMT reduzida (indicando pré-sarcopenia) apresentaram PPS significativamente inferior comparativamente àqueles com massa muscular normal (mediana de 3,8 vs. 5,8 meses; $p = 0,003$), tendo esta condição sido identificada como preditor independente de mortalidade após progressão da doença, com aumento do risco de mortalidade

em 34% (HR=1,34; $p=0,012$) (12). De forma semelhante, Oura *et al.* (2023) analisaram a variação precoce do SMI nas três primeiras semanas após o início da quimioterapia intra-arterial hepática (HAIC) em 70 pacientes. Aqueles que perderam mais de 10% do SMI nesse curto intervalo tiveram OS significativamente inferior (6,1 meses vs. 13,4 meses; $p < 0,001$), bem como menor PPS (3,1 vs. 7,3 meses; $p < 0,001$). A perda rápida de massa muscular foi identificada como um fator prognóstico independente para mortalidade (HR = 3,4; $p < 0,05$), e esteve associada a piores parâmetros nutricionais e função hepática comprometida (13). O estado nutricional foi também considerado por Tamai *et al.* (2022), que avaliaram 181 pacientes tratados curativamente para CHC, utilizando o índice CONUT e o PMI. Verificaram que doentes com estado nutricional comprometido (CONUT elevado) apresentaram pior sobrevivência global, com aumento do risco de mortalidade (HR=4,13; IC95%=1,71-9,96; $p < 0,01$), tal como doentes com menor massa muscular, definida por PMI reduzido, associado a um aumento do risco de mortalidade (HR=4,63; IC95%=1,70-12,54; $p < 0,01$). Ambos os fatores foram considerados preditores independentes, reforçando a importância do estado nutricional e da massa muscular na evolução da doença (14). Por fim, Ohara *et al.* (2023) avaliaram 201 pacientes com CHC, explorando a relação entre atrofia muscular (via PMI) e tecido adiposo subcutâneo (SAT). A presença de atrofia muscular foi associada a pior prognóstico (mediana de OS: 3,52 anos vs. não alcançada; $p = 0,004$), enquanto uma SAT elevada também se correlacionou com maior mortalidade (mediana de OS: 1,80 vs. 6,02 anos; $p < 0,001$). Ambas as variáveis foram validadas como preditores independentes na análise estatística multivariada (15).

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Prevalência e Identificação da Sarcopenia em Pacientes com Carcinoma Hepatocelular

A prevalência de sarcopenia entre pacientes com CHC variou significativamente nos estudos analisados, situando-se entre 27% e 85%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da fase da doença hepática. Essa variação evidencia não só a alta frequência da condição nesse grupo, mas também a ausência de padronização nos métodos de avaliação. Nos estudos analisados, a sarcopenia foi maioritariamente identificada por meio de TC, considerada o padrão-ouro para avaliação da composição corporal em pacientes oncológicos. A análise foi realizada com base em cortes axiais ao nível da vértebra L3, possibilitando o cálculo de índices como: SMI, área muscular esquelética ajustada pela estatura (cm²/m²); PMI, área do músculo psoas ajustada pela altura e TPMT, espessura transversal do músculo psoas ajustada pela altura (mm/m), utilizada como medida alternativa para avaliação da massa muscular. Outros métodos utilizados incluíram a análise do índice CONUT.

Impacto da Sarcopenia na Sobrevida Global

Diversos estudos incluídos nesta revisão reforçam que a presença de sarcopenia em pacientes com CHC está fortemente associada à redução da OS. Num dos estudos analisados, observou-se que a presença de sarcopenia se associou a um aumento do risco de mortalidade, mais do que duplicando o risco de morte em comparação com doentes sem sarcopenia (HR=2,22; IC95%=1,01-4,86; $p=0,046$) (6). A magnitude desse impacto torna-se ainda mais evidente quando a sarcopenia se apresenta combinada com obesidade visceral, caracterizando a chamada obesidade sarcopénica. Doentes com obesidade visceral sarcopénica apresentaram um risco de mortalidade mais de oito vezes superior comparativamente aos doentes sem esta condição (HR=8,35; IC95%=3,61-9,11; $p < 0,001$), enquanto a sarcopenia isolada também

se associou a aumento do risco de mortalidade (HR=5,74) (5). Esses dados sugerem que, além da depleção muscular, a distribuição de gordura corporal pode exercer um papel sinérgico na deterioração do prognóstico. Outros estudos reforçam esse padrão. Pacientes com pré-sarcopenia (uma fase inicial da perda muscular) apresentaram uma PPS significativamente reduzida em comparação com aqueles com massa muscular preservada (3,8 meses vs. 5,8 meses; $p = 0,003$) (12). Valores reduzidos de massa muscular, avaliados através do PMI, associaram-se a um aumento significativo do risco de mortalidade, tal como observado em doentes com pior estado nutricional, refletido por índices CONUT elevados (14). Estes dados confirmam que a sarcopenia, nas suas diferentes formas e estágios, exerce influência direta e significativa na sobrevida dos pacientes com CHC. Além disso, reforçam a importância da sua identificação precoce e a monitorização contínua da composição corporal ao longo do tratamento oncológico.

Associação com outros Desfechos Clínicos

Além da sua forte correlação com a OS, a sarcopenia também se revelou um fator prognóstico adverso para diversos outros desfechos clínicos relevantes em pacientes com CHC. A presença de sarcopenia foi associada a menor PFS e RFS, indicando que a depleção muscular pode acelerar tanto a progressão tumoral quanto o risco de recidiva após o tratamento. Num dos estudos incluídos, pacientes que apresentaram perda rápida de massa muscular durante as primeiras semanas de tratamento exibiram uma PFS mediana de 3,1 meses, em contraste com 7,3 meses entre aqueles que mantiveram estabilidade na composição corporal ($p < 0,001$) (13). Essa perda muscular acelerada foi identificada como um fator prognóstico independente de pior PFS, sugerindo que a sarcopenia pode comprometer a eficácia terapêutica logo nas fases iniciais da intervenção oncológica. Pacientes com pré-sarcopenia apresentaram PPS significativamente mais curta (3,8 meses) em comparação com aqueles com massa muscular preservada (5,8 meses), com significância estatística ($p = 0,003$). Além disso, indivíduos que conseguiram restaurar parcialmente a sua massa muscular durante o tratamento com sorafenibe, um inibidor multiquinase, apresentaram PPS mais longa do que aqueles que mantiveram a depleção muscular (6,3 vs. 3,6 meses; $p = 0,043$) (12), destacando o valor potencial de estratégias de suporte nutricional e físico durante a terapia oncológica. Importante destacar que, apesar da sarcopenia não ter demonstrado impacto direto na ocorrência de complicações pós-procedimento ou na duração da hospitalização em alguns dos estudos, o seu efeito cumulativo nos desfechos clínicos a médio e longo prazo é evidente. Além disso, a combinação da sarcopenia com fatores bioquímicos adversos, como hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, mostrou-se ainda destrutiva, sendo associada a pior OS e RFS (11). Isso sugere que a interação entre o estado nutricional e a função hepática influencia de forma integrada o prognóstico oncológico. Portanto, o impacto da sarcopenia no CHC excede a mortalidade, afetando diretamente o tempo até a progressão da doença, o risco de recidiva e o desfecho após falha terapêutica. Esses dados reforçam a necessidade de estratégias multidimensionais de avaliação e intervenção, incorporando a avaliação nutricional e funcional como parte do planeamento clínico.

Fatores Agravantes Associados à Sarcopenia

Uma descoberta particularmente significativa foi a obesidade visceral sarcopénica. Essa condição mostrou-se como o fator prognóstico mais robusto num dos estudos incluídos, estando associada a um risco de mortalidade mais de oito vezes superior comparativamente aos doentes sem esta condição (HR=8,35; IC95%; $p < 0,001$), superando inclusive os efeitos isolados da sarcopenia (HR = 5,74) e da obesidade visceral (HR

= 3,44). A presença de sarcopenia com distrofia também foi associada a maior mortalidade (HR = 2,70), embora com menor intensidade (5). Esses dados reforçam que a composição corporal adversa, e não apenas o peso ou IMC, deve ser considerada na estratificação de risco dos pacientes. Outro fator amplamente reconhecido é o estado nutricional comprometido, frequentemente avaliado por meio do índice CONUT. Pacientes com pontuações elevadas no índice CONUT, refletindo défices proteicos e imunológicos, apresentaram um risco de mortalidade 4,13 vezes superior comparativamente aos doentes com melhor estado nutricional (HR=4,13; $p < 0,01$). De forma complementar, o PMI, quando baixo, foi também identificado como preditor independente de pior prognóstico (HR = 4,63) (14). A associação entre a má nutrição e a depleção muscular parece estabelecer um ciclo vicioso que compromete não apenas a tolerância ao tratamento, mas também a resposta terapêutica. A função hepática deteriorada — um marcador central no CHC — surge igualmente como um fator interativo. Níveis reduzidos de albumina e elevados de bilirrubina foram, em conjunto com a sarcopenia, associados a piores taxas de sobrevida e recidiva (11), sugerindo que a interação entre disfunção hepática e catabolismo muscular tem efeito sinérgico na piora do prognóstico. Por fim, o SAT, encontrado em alguns pacientes com sarcopenia, também se mostrou associada à pior OS (15). A coexistência de atrofia muscular com alterações inflamatórias e estruturais do tecido adiposo pode refletir um estado inflamatório crónico mais grave, que acelera o declínio funcional e metabólico. A sarcopenia no contexto do CHC raramente ocorre de forma isolada. Pelo contrário, é frequentemente acompanhada de alterações nutricionais, metabólicas e hepáticas que amplificam o seu impacto negativo. O reconhecimento e abordagem precoce desses fatores agravantes são cruciais para uma intervenção clínica mais eficaz e personalizada.

Implicações Clínicas – o Papel da Intervenção Nutricional no Cuidado do Carcinoma Hepatocelular

Diante do impacto consistente da sarcopenia sobre a sobrevida e outros desfechos clínicos em pacientes com CHC, as implicações clínicas tornam-se evidentes: a avaliação precoce da composição corporal e o suporte nutricional ativo devem ser componentes fundamentais da abordagem multidisciplinar nesse contexto oncológico. Os dados analisados nesta revisão sugerem que a sarcopenia é tanto um marcador prognóstico quanto um fator modificável. Assim, as estratégias devem seguir uma abordagem multimodal, personalizada e interdisciplinar, contemplando os seguintes pilares:

1. Otimização do Estado Calórico-Proteico

A ingestão energética recomendada varia entre 30–35 kcal/kg/dia, ajustando-se conforme o estágio da doença hepática. A ingestão proteica deve ser mantida entre 1,2–1,5 g/kg/dia, mesmo em pacientes com encefalopatia hepática controlada, evitando o catabolismo muscular (16). Refeições fracionadas, incluindo ceias noturnas (4). Estas são recomendadas para mitigar o jejum prolongado e a proteólise noturna.

2. Suplementação com Aminoácidos de Cadeia Ramificada

A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), em especial com leucina, tem se mostrado benéfica na modulação do metabolismo proteico em pacientes com CHC. A leucina exerce papel anabólico ao ativar diretamente a via de sinalização mTORC1, promovendo a síntese proteica muscular e contribuindo para a manutenção da massa magra. Além disso, os BCAAs são metabolizados preferencialmente nos músculos esqueléticos, aliviando a sobrecarga metabólica hepática (2-4, 17).

3. Correção de Deficiências Micronutricionais

Micronutrientes como a vitamina D apresentam um papel relevante na manutenção da massa e função muscular. A sua deficiência é comum e deve ser investigada e tratada. Outros nutrientes de interesse incluem a L-carnitina, que atua no metabolismo energético mitocondrial e pode reduzir a fadiga e melhorar a massa muscular, embora as evidências clínicas ainda sejam limitadas (2-4, 17).

4. Exercício Físico Controlado

A prática de exercício físico, mesmo de intensidade leve a moderada, é fortemente recomendada. Modalidades como caminhada, exercícios de resistência com pesos leves, treinos aeróbicos têm demonstrado benefícios na massa muscular, força, desempenho físico e qualidade de vida (2-4, 16, 17).

Limitações dos Estudos Incluídos e Lacunas na Literatura

Apesar da forte associação entre a sarcopenia e pior prognóstico em CHC, os estudos analisados apresentam limitações, como os riscos de vieses identificados anteriormente, a falta de padronização nos critérios diagnósticos e a heterogeneidade das amostras, dificultando a generalização dos resultados e reforçando a necessidade de protocolos diagnósticos mais consistentes e aplicáveis a subgrupos clínicos específicos.

CONCLUSÕES

Esta revisão confirma a sarcopenia como um fator prognóstico negativo independente no CHC. Através da análise de oito estudos observacionais recentes, ficou claro que a depleção da massa muscular esquelética está fortemente associada à redução da OS, PFS, maior risco de recidiva e pior evolução pós-falha terapêutica. Além disso, a sarcopenia mostrou impacto ainda mais severo quando associada a outras condições desfavoráveis, como obesidade visceral. Estas interações sugerem que a sarcopenia não atua isoladamente, mas como parte de um contexto metabólico e imunológico complexo que agrava o prognóstico dos pacientes com CHC. Importa destacar que, embora a sarcopenia represente um marcador prognóstico adverso, ela também se apresenta como um fator potencialmente modificável. A evidência de que a recuperação da massa muscular pode melhorar a sobrevida mesmo em fases avançadas da doença reforça a necessidade de uma abordagem clínica integrada. Assim, a avaliação sistemática da composição corporal, aliada a intervenções nutricionais precoces e estratégias de reabilitação física, deve ser incorporada à rotina clínica dos centros de tratamento oncológico hepático.

Relativamente à intervenção nutricional, a evidência disponível indica que a sarcopenia constitui um fator potencialmente modificável. Estratégias baseadas na avaliação precoce da composição corporal, otimização da ingestão proteica, suplementação nutricional específica e integração de exercício físico supervisionado demonstram potencial para restaurar a massa muscular e melhorar os desfechos clínicos, mesmo em fases avançadas da doença.

Assim, a incorporação sistemática da avaliação nutricional e funcional nos protocolos de cuidado do CHC revela-se fundamental para melhorar o prognóstico e a resposta terapêutica destes doentes.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

SG: Desenho e elaboração do artigo, investigação, análise e interpretação dados, redação do rascunho original, revisão de versões; MSR: Desenho e elaboração do

artigo, supervisão, revisão e edição, aprovação da edição final.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Revoredo S, Del Fabbro E. Hepatocellular carcinoma and sarcopenia: a narrative review. *Annals of palliative medicine* [Internet]. 2023 Nov;12(6):1295–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37872128/>.
2. Sayer AA, Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age and Ageing*. 2022 Oct 1;51(10).
3. Perisetti A, Goyal H, Yendala R, Chandan S, Tharian B, Thandassery RB. Sarcopenia in hepatocellular carcinoma: Current knowledge and future directions. *World Journal of Gastroenterology*. 2022 Jan 28;28(4):432–48.
4. Gallo P, Silletta M, Antonio De Vincentis, Federica Lo Prinzi, Terracciani F, Giuseppina Di Fazio, et al. Sarcopenia in Hepatocellular Carcinoma: Pathogenesis and Management. 2021 Dec 31;67(3):152–63.
5. Li Y, Hou J, Chen R. Prognostic value of sarcopenic visceral obesity in hepatocellular carcinoma treated with TACE. *Medicine*. 2023 Jul 7;102(27):e34292.
6. Lanza E, Chiara Masetti, Messana G, Muglia R, Nicola Riccardo Pugliese, Ceriani RL, et al. Sarcopenia as a predictor of survival in patients undergoing bland transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *PLOS ONE*. 2020 Jun 17;15(6):e0232371–1.
7. Doi S, Yasuda S, Miyashita M, Nagai M, Nakamura K, Matsuo Y, et al. Prognostic relevance of sarcopenia and tumor-infiltrating CD8+ T cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2024 Oct 26;9(2):359–68.
8. PAGE, M. J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 46, p. 1, 30 dez. 2022.
9. SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun. 2007.
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016;355(355):i4919. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>.
11. Chien TP, Huang SF, Chan WH, Pan KT, Yu MC, Lee WC, et al. The combination of sarcopenia and biochemical factors can predict the survival of hepatocellular carcinoma patients receiving transarterial chemoembolization. *Frontiers in oncology* [Internet]. 2022;12:1005571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36248997/>.
12. Cheng TY, Lee PC, Chen YT, Chao Y, Hou MC, Huang YH. Pre-sarcopenia determines post-progression outcomes in advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib failure. *Scientific Reports*. 2020 Oct 27;10(1).
13. Oura K, Morishita A, Tani J, Nomura T, Manabe T, Takuma K, et al. Prognostic Value of Skeletal Muscle Loss in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *Cancers* [Internet]. 2023;15(6):1834. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980720/>.
14. Tamai Y, Iwasa M, Eguchi A, Shigefuku R, Sugimoto R, Tanaka H, et al. The prognostic role of controlling nutritional status and skeletal muscle mass in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *European journal of gastroenterology & hepatology* [Internet]. 2022 Jan;34(12):1269–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36317773/>.
15. Ohara M, Suda G, Kohya R, Sasaki T, Yoda T, Yoshida S, et al. Coexistence of muscle atrophy and high subcutaneous adipose tissue radiodensity predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in nutrition* [Internet]. 2023 Jun;10:1272728. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37867493/>.
16. Ruiz-Margáin A, Román-Calleja BM, Moreno-Guillén P, González-Regueiro JA, Kúsulas-Delint D, Campos-Murguía A, et al. Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. 2021 Oct 10;13(10):1440. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8529929/>.
17. Marasco G, Serenari M, Renzulli M, Alemanni LV, Rossini B, Pettinari I, et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing treatments. *Journal of Gastroenterology*. 2020 Aug 3;55(10):927–43.