

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Marta Paula Pereira Coelho

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE
PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM AGENTES ANTIVIRAIS
DIRETOS: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Belo Horizonte
2024

Marta Paula Pereira Coelho

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE
PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM AGENTES ANTIVIRAIS
DIRETOS: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Luciana Diniz Silva

Coorientador: Prof. Enrico Colosimo

Coorientadora: Prof.^a. Juliana Maria Trindade Bezerra

**Belo Horizonte
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA

Coelho, Marta Paula Pereira.

C672a Avaliação do estado nutricional e da composição corporal de pacientes com Hepatite C Crônica tratados com agentes antivirais diretos [recursos eletrônicos]: um estudo de coorte prospectivo. / Marta Paula Pereira Coelho. -- Belo Horizonte: 2023.

1

34f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Luciana Diniz Silva.

Coorientador (a): Enrico Colosimo; Juliana Maria

Trindade Bezerra. Área de concentração: Saúde do Adulto.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite C Crônica. 2. Antivirais. 3. Aumento do Músculo Esquelético, 4. Força Muscular. 5. Desempenho Físico Funcional. 6. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Luciana Diniz. II. Colosimo, Enrico. III. Bezerra, Juliana Maria Trindade. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 536

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM AGENTES ANTIVIRAIS DIRETOS: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

MARTA PAULA PEREIRA COELHO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia treze de junho de dois mil e vinte e três, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Luciana Diniz Silva - Orientadora
UFMG

Enrico Antonio Colosimo - Coorientador
UFMG

Selma Freire de Carvalho da Cunha
FMRP-USP

Cristiane Alves Villela Nogueira
UFRJ

Adriana Maria Kakehasi
UFMG

Luciana Costa Faria
UFMG

Belo Horizonte, 13 de junho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Enrico Antonio Colosimo, Membro de comissão**, em 19/06/2023, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Diniz Silva, Professora do Magistério Superior**, em 19/06/2023, às 13:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Maria Kakehasi, Professora do Magistério Superior**, em 20/06/2023, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Alves Villela Nogueira, Usuário Externo**, em 03/07/2023, às 23:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Faria, Professora do Magistério Superior**, em 04/07/2023, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Selma Freire de Carvalho, Usuário Externo**, em 10/07/2023, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2274332** e o código CRC **9C465E74**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Professora Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Fernando Marcos dos Reis

Diretora da Faculdade de Medicina: Professora Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Professora Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Professor Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Professora Ana Cristina Simões e Silva

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professora Eliane Viana Mancuzo

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Professora Luciana Costa Faria

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Professora Cláudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Melissa Orlandin Premaor

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu filho Matheus, o meu presente de Deus, que encheu minha vida com mais brilho, amor incondicional e esperança. Dedico à minha família e ao meu marido, sempre ao meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de realizar esse trabalho.

Agradeço a professora Luciana Diniz Silva por todo ensinamento, paciência e carinho durante todos esses anos de caminhada. Agradeço por estar sempre ao meu lado, incentivando, corrigindo e proporcionando meu crescimento profissional. O seu apoio e suporte foram fundamentais.

Ao coorientador Prof. Enrico Colosimo por todo suporte e ensinamentos.

À coorientadora Prof.^a Juliana Maria Trindade Bezerra por toda sua disponibilidade e auxílio.

À Tatiana Bering por todo o seu incentivo, disponibilidade e ensinamentos durante toda a minha caminhada.

À Thais e à Nataly por toda contribuição, companheirismo, conversas, carinho e empenho em todos os momentos.

Ao colega Diego por todo suporte, contribuição e empenho.

À Cecy, Aline, Emily e Cliviany por todo carinho e pelas trocas de aprendizados.

À Raquel Piedade (*in memoriam*) por todo carinho, dedicação e por todos os seus ensinamentos.

Aos alunos de iniciação científica da UFMG por todo auxílio e tempo dedicado nessa jornada.

Aos funcionários e toda a equipe do Laboratório de Bacteriologia da UFMG, em especial ao Walter e à Flaviane por todo suporte e disponibilidade.

Ao professor Gifone por todo carinho, dedicação e por todos os seus ensinamentos.

À professora Dulciene Maria acolhimento e auxílio.

Aos profissionais do Ambulatório de Hepatites Virais por todo suporte e disponibilidade.

Aos queridos pacientes pela confiança e disponibilidade.

À professora Rosângela por todo suporte e por abrir as portas do ambulatório para a nossa pesquisa.

Aos professores e colegas da pós-graduação por todas as trocas e ensinamentos.

Aos funcionários da Pós-graduação, em especial à Andréia por todo carinho, orientações e disponibilidade.

A minha família, meus pais e irmãos por estarem sempre ao meu lado, incentivando e fortalecendo.

Ao meu marido por todo amor, respeito e confiança.

Ao meu filho, Matheus por todo amor, carinho e trazer mais luz e felicidade para minha vida.

A todos os amigos e colegas que estiveram comigo nessa jornada.

APOIO INSTITUCIONAL

Este trabalho foi realizado com o auxílio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG (Fomento número - **APQ-02320-18**).

“É fundamental diminuir a distância entre o que se diz e o que se faz, de tal forma que, num dado momento a tua fala seja tua prática”.

Paulo Freire

RESUMO

O impacto da perda de músculo esquelético na progressão da hepatopatia crônica tem sido cada vez mais reconhecido. A prevalência da sarcopenia entre pacientes cirróticos gira em torno de 40,0% e observou-se que cada aumento de $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ no índice de massa muscular esquelética (IMME) está associado à redução de 3,0% no risco de mortalidade. Contudo, os estudos sobre essa temática em pacientes com hepatite C crônica, ainda, são escassos. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar, de forma inédita, todos os componentes da sarcopenia, isto é, massa muscular esquelética reduzida, força muscular diminuída e desempenho físico baixo em uma coorte de indivíduos cronicamente infectados pelo HCV em período prévio e posterior à terapia com agentes antivirais de ação direta (DAAs). Trata-se de um estudo longitudinal, em que foram incluídos, prospectivamente, pacientes com hepatite C crônica atendidos em ambulatório de cuidados terciários, no período de 2017 a 2020. Esses pacientes foram submetidos à avaliação clínica, nutricional e da composição corporal. As avaliações ocorreram antes do início da terapia com DAA, ou seja, no tempo de base [Tempo 0 (T0)], na 12^a semana após o final do tratamento [Tempo 1 (T1), que corresponde à resposta virológica sustentada (RVS)] e na 48^a semana após a conclusão da terapia com DAA [Tempo 2 (T2)]. A cirrose hepática foi diagnosticada através da avaliação clínica e de exames bioquímicos, histológicos e radiológicos. Em relação aos componentes da composição corporal, a bioimpedância elétrica (BIA) foi utilizada para avaliar o ângulo de fase (AF) e a massa livre de gordura, que neste estudo, foi denominada massa muscular esquelética (MME). A MME foi calculada através de uma equação de regressão múltipla previamente validada para o cálculo da MME. O IMME foi calculado dividindo-se a MME (kg) pelo quadrado da altura (kg/m^2). Adotaram-se como pontos de corte para IMME reduzido, de acordo com idade e sexo, os valores $\leq 8,60 \text{ kg}/\text{m}^2$ para homens e $\leq 5,60 \text{ kg}/\text{m}^2$ para mulheres. A função muscular foi avaliada pela força de preensão manual (FPM) e pelo teste *timed up-and-go* (TUG). Os critérios de sarcopenia foram adaptados do *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP 2)*. Em relação ao AF, valores $\leq 5,4^\circ$ para mulheres e $\leq 5,6^\circ$ para homens foram considerados os pontos de corte para determinar o AF baixo. A avaliação do estado nutricional foi baseada na Avaliação Global Subjetiva (AGS). O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) foi utilizado para avaliar os níveis de atividade física. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão

26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). A análise de caracterização dos dados foi baseada nas frequências absolutas e percentagens para as variáveis categóricas. Para avaliação das variáveis quantitativas foram utilizados cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. O teste de normalidade usado foi o Shapiro Wilk. A força das associações entre os pares: AF e IMME, AF e FPM, AF e TUG foram analisados usando o teste de correlação de Spearman. O teste t pareado foi utilizado para comparar os dados, apresentados como média, antes (T0) e depois (T1, T2) do tratamento com os DAAs. Para as variáveis apresentadas como mediana, foi usado o teste de Friedman. Os valores de significância foram ajustados pela correção de Bonferroni para múltiplos testes ($P = 0,017$). Para a análise longitudinal empregou-se o *R Software Statistical* (versão 3.6.3, R Core Team, 2022). Modelos de regressão linear de efeitos mistos foram usados para testar o efeito do tratamento com DAAs nas anormalidades do músculo esquelético e identificar correlatos de IMME, FPM e desempenho físico em uma análise longitudinal durante o período compreendido entre T0, T1 e T2. Foram incluídos 62 pacientes [32 (51,6%) do sexo feminino; 36 (58,0%) com cirrose hepática compensada; 26 (42,0%) com hepatite crônica; média de idade $58,6 \pm 10,8$ anos]. Foram observados diminuição significativa dos marcadores indiretos de fibrose hepática [escore *AST to Platelet Ratio Index* (APRI) e o *Fibrosis-4 index* (FIB-4)] e aumento de $0,20 \text{ kg/m}^2$ e $0,22 \text{ kg/m}^2$ no IMME em T1 e T2. Após a terapia com DAA, foi identificado aumento de uma unidade do AF associado à redução de 0,38 minutos no TUG. A erradicação do HCV com DAAs associou-se à redução dinâmica de marcadores não-invasivos de fibrose hepática e aumento da massa muscular em pacientes com hepatite C crônica que apresentavam carga viral indetectável na 12ª semana após a conclusão do tratamento antiviral.

Palavras-Chave: hepatite C crônica; massa muscular esquelética; força muscular; desempenho físico, terapia antiviral de ação direta.

ABSTRACT

Skeletal muscle loss's impact on the progression of chronic liver disease has been increasingly recognised. The prevalence of sarcopenia among cirrhotic patients is around 40.0%, and in these patients, each increase of 1 cm²/m² in the skeletal muscle mass index (SMI) was associated with a reduction of 3.0% in mortality risk. However, studies on this topic in patients with chronic hepatitis C are still scarce. Thus, we aimed to evaluate, for the first time, all components of sarcopenia, such as reduced skeletal muscle mass, decreased muscle strength and low physical performance in a cohort of individuals chronically infected by HCV, before and after direct-acting antiviral agent (DAA) treatment. This is a longitudinal study including, prospectively, from 2017 to 2020, patients with chronic hepatitis C who were treated at an outpatient clinic. These patients underwent clinical, nutritional and body composition assessment. The evaluations occurred before the start of DAA therapy at baseline [Time 0 (T0)] and subsequently at the 12th week after the end of treatment [Time 1 (T1), which corresponds to the sustained virological response (SVR)] and at week 48 after completion of DAA therapy [Time 2 (T2)]. Liver cirrhosis was diagnosed through clinical evaluation and biochemical, histological, and radiological examinations. Regarding the components of body composition, bioelectrical impedance (BIA) was used to evaluate phase angle (PhA) and fat-free mass (FFM), which in this study was termed skeletal muscle mass (SM). SM was calculated using a multiple regression equation previously validated to estimate the SM (kg). SMI was calculated by dividing skeletal muscle mass (kg) by the square of height (kg/m²). The cut-off points values adopted for low SMI, according to age and sex, were ≤8.60 kg/m² for men and ≤5.60 kg/m² for women. Muscle function was assessed by handgrip strength (HGS) and the timed up-and-go (TUG) test. The sarcopenia criteria were adapted from the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP 2 Consensus). Regarding the PhA, values ≤5.4° for women and ≤5.6° for men were the cut-off points for low PhA. The assessment of nutritional status was based on the Subjective Global Assessment (SGA). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) assessed physical activity levels. Data were analysed using the statistical program SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Descriptive statistics provided demographic, clinical, biochemical, lifestyle, nutritional, and virological data information. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. The strength of the associations between the pairs: PhA

and SMI, PhA and HGS, PhA and TUG was analysed using Spearman's correlation. The paired t-test was used to compare data, presented as mean, before (T0) and after (T1, T2) DAA treatment. We used the Friedman test for the baseline variables presented as the median. Significance values have been adjusted by Bonferroni correction for multiple tests ($P=0.017$). We conducted the longitudinal analysis using the R Statistical Software (version 3.6.3, R Core Team, 2022). Mixed-effects linear regression models were fitted to SMI, HGS and physical performance and used to test the effect of the DAA during the T0-T2 follow-up period. Sixty-two outpatients [32 (51.6%) female; 36 (58.0%) with compensated liver cirrhosis; 26 (42.0%) with chronic hepatitis; mean age 58.6 ± 10.8 years]. Significant decreases in liver fibrosis markers [AST to Platelet Ratio Index (APRI score), and Fibrosis-4 index (FIB-4 index)] and an increase of 0.20 and 0.22 kg/m² in the SMI were observed at T1 and T2. Following DAA therapy, an increase of one unit of PhA was associated with a reduction of 0.38 min in TUG. HCV eradication with DAA therapy was associated with a dynamic reduction of non-invasive markers of liver fibrosis and increased muscle mass in patients with chronic hepatitis C who had an undetectable HCV load at 12 weeks after completion of antiviral treatment.

Keywords: chronic hepatitis C; skeletal muscle mass; muscle strength; physical performance, direct-acting antiviral therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AF** - Ângulo de fase
- ADA** - *American Diabetes Association*
- AGS** - Avaliação Global Subjetiva
- AHEV** - Ambulatório de Hepatites Virais
- ALM** - *Appendicular Lean Mass*
- ALMI** - *Appendicular Lean Mass Index*
- APRI** - *AST to Platelet Ratio Index*
- ASM** - Massa Muscular Apendicular
- ASMI** - Índice de Massa Muscular Apendicular
- ALT** - Alanina Aminotransferase
- AST** - Aspartato Aminotransferase
- BIA** - Bioimpedância Elétrica
- CAAE** - Certificado de apresentação de apreciação ética
- CC** - Circunferência da Cintura
- cDNA** - DNA complementar
- CHB** - *Chronic hepatitis B*
- CHC** - *Chronic hepatitis C*
- CNPq** - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- COEP** - Comitê de Ética em Pesquisa
- DAA** - do inglês, *Direct Antiviral Drug* - Antiviral de ação direta
- DAAs** - do inglês, *Direct Antiviral Drugs* - Antivirais de ação direta
- DCV** - Daclastavir
- DHGNA** - Doença hepática gordurosa não-alcoólica
- DP** - Desvio Padrão
- DXA** - Densitometria por dupla emissão de raios-X
- DM** - *Diabetes Mellitus*
- EASL** - *European Association for the Study of Liver Diseases*
- EMA** - *European Medical Agency*
- ESPEN** - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*
- EWGSOP** - *European Working Group on Sarcopenia in Older People*
- FDA** - *Food and Drug Administration*
- FFM** - *Fat-free mass*

FIB-4 - *The fibrosis-4 index*

FNIH - *The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)*

FM - *Fat mass*

FPM - Força de Preensão Manual

H - Altura

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HBV - Do inglês: *Hepatitis B virus*; Virus da hepatite B

HC - Hospital das Clínicas

HCV - Do inglês: *Hepatitis C virus*; Virus da hepatite C

HCV-RNA - RNA do vírus da hepatite C

HCC - Carcinoma hepatocelular

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HGS - *Hand Grip Strength*

IAG - Instituto Alfa de Gastroenterologia

IBM - *International Business Machines Corporation*

IC - Intervalo de confiança

IMME - Índice de Massa Muscular Esquelética

IMC - Índice de Massa Corporal

IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*

L3 - Terceira Vértebra Lombar

L4 - Quarta Vértebra Lombar

LDV - Ledipasvir

LM - *Lean Mass*

MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*

MG - Massa gorda

MLG - Massa livre de gordura

MM - Massa magra

MME - Massa Muscular Esquelética

NAFLD - *Non-alcoholic fatty liver disease*

Nutriclim - Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo

OMS - Organização Mundial da Saúde

PB - Perímetro do Braço

PCT - Prega Cutânea Tricipital

Peg - IFN - Interferon peguilado alfa-2a ou alfa-2b

PhA - *Phase Angle*

PMA - Área do Músculo psoas

PMB - Perímetro Muscular do Braço

PrPGCASA - Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais

R - Resistência

RBV - Ribavirina

RC - Razão de chances

ROC - *Receiver Operator Characteristic*

RM - Ressonância Magnética

RNA - do inglês *ribonucleic acid*, ou ácido ribonucleico

RVS - Resposta Viroológica Sustentada

SGA - *Subjective Global Assessment*

SM - Síndrome Metabólica

SM - *Skeletal Muscle Mass*

SMI - *Skeletal Muscle Index*

SOF - Sofosbuvir

SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*

SVR - *Sustained Virological Response*

T0 - Tempo basal

T1 - Tempo na 12^a semana após o final do tratamento, que corresponde à resposta virológica sustentada (RVS)

T2 - Tempo na 48^a semana após a conclusão da terapia com DAA

TC - Tomografia Computadorizada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG - Taxa de filtração glomerular

TIPS - Shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular

TPMT - Espessura transversal do músculo psoas

TUG - *Timed up-and-go test*

Tx - Transplante hepático

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

Xc - Reatância

WHO - *World Health Organization*

§ - Lei de Direitos Autorais - Lei 9610/98 | Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998 - Art. 41. Os direitos patrimoniais do autor perduram por setenta anos contados de 1º de janeiro do ano subsequente ao de seu falecimento, obedecida a ordem sucessória da lei civil.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Causas subjacentes de sarcopenia	35
Quadro 2.	Métodos/instrumentos usados na avaliação da massa muscular/massa livre de gordura em pacientes com hepatopatia	41
Quadro 3.	Estratificação da função hepática de acordo com a classificação Child-Turcotte-Pugh	60
Quadro 4.	Estadiamento do grau de fibrose de acordo com o escore FIB-4	61
Quadro 5.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo o Índice de Massa Corporal	62
Quadro 6.	Classificação do estado nutricional de idosos segundo o Índice de Massa Corporal	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares, pela tomografia computadorizada, em pacientes com doença hepática crônica	43
Tabela 2.	Compilado de estudos em que a massa do músculo psoas foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares, pela tomografia computadorizada, em pacientes com doença hepática crônica	45
Tabela 3.	Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X e bioimpedância elétrica	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma STROBE	58
Figura 2.	Posição para fixação de elétrodos nos pés e nas mãos para análise da bioimpedância	65
Figura 3.	Aparelho de bioimpedância Quantum X	66
Figura 4.	Teste de resistência da bioimpedância	66
Figura 5.	Modelo de dinamômetro JAMAR	67
Figura 6.	Esquema de tratamento com os antivirais de ação direta (DAAs)	70

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	Aprovação do COEP - Osteoporose e hepatite C crônica: avaliação do estado nutricional, das concentrações séricas da vitamina D, da densidade mineral óssea e das citocinas inflamatórias em diferentes estágios da doença hepática. CAAE 20390513.2.0000.5149.	125
ANEXO II	Aprovação do COEP - “Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B e C crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)” CAAE 61481116.0.0000.5149.”.	126
ANEXO III	Apresentação do trabalho em Congresso COELHO, M. P. P. ; VRIES, T. P. ; PIRES, A. M. ; ALVARENGA, E. R. ; CAMBRAIA, R. D. ; BEZERRA, J. M. T. ; COLOSIMO, E. A. ; ROCHA, G. A. ; SILVA, LUCIANA D. . Skeletal muscle mass is significantly increased after direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C - 45th ESPEN Congress 2023. In: 45th ESPEN Congress 2023, 2023, Lyon. Clinical Nutrition ESPEN. Amsterdã: ELSEVIER, 2023. v. 58. p. 605-606.	127

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A	Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Pacientes)	129
APÊNDICE B	Questionários e protocolos empregados no presente estudo	130

SUMÁRIO

1.0.	Considerações iniciais	26
2.0.	Antecedentes Científicos	28
2.1.	Prêmio Nobel: Descoberta do vírus da hepatite C	28
2.2.	Cenário da hepatite C	30
2.3.	Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica	32
2.4.	Nomenclaturas e definições de sarcopenia primária e secundária	33
2.5.	Sarcopenia e hepatopatia crônica	37
2.6.	Diagnóstico da sarcopenia na hepatopatia crônica	38
2.7.	Impacto do tratamento com antivirais de ação direta na composição corporal	49
3.0.	Justificativa e hipóteses a serem testadas	54
4.0.	Objetivos	55
5.0.	Pacientes e Métodos	57
5.1.	Delineamento geral do estudo	57
5.2.	Participantes do estudo - pacientes com hepatite C crônica	57
5.3.	Avaliação clínica e laboratorial	60
5.4.	Avaliação nutricional: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC)	63
5.5.	Avaliação da composição corporal e do ângulo de fase	64
5.6.	Avaliação da força de preensão manual	67
5.7.	Avaliação do desempenho físico	67
5.8.	Avaliação da sarcopenia	68
5.9.	Avaliação da atividade física	68
5.10.	Avaliação do consumo de álcool	68
5.11.	Avaliação da terapia com os antivirais de ação direta (DAAs)	69
5.12.	Cálculo da amostra	71
5.13.	Análise estatística	71
6.0	Referências	73
7.0	Resultados apresentados em formato de artigos	86
8.0	Considerações finais	122
9.0	Apêndice (s) e Anexo (s)	124



Vertumnus^S

Giuseppe Arcimboldo (1591)

Considerações Iniciais e Antecedentes Científicos

1.0. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A presente tese está inserida na linha de pesquisa “Mecanismos de doenças e tratamento das afecções hepatobiliares: Estudo das alterações patogênicas e fisiopatológicas relacionadas às doenças hepatobiliares e do seu tratamento com ênfase no transplante hepático” do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (PrPGCASA) da Universidade Federal de Minas Gerais e integra o Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Multiprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo - Nutriclim - registrado no Diretório dos Grupos de Pesquisas do Brasil - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Neste projeto de doutoramento, o objetivo foi avaliar, de forma inédita, todos os componentes da sarcopenia, isto é, massa muscular esquelética reduzida, força muscular diminuída e desempenho físico baixo em uma coorte de indivíduos cronicamente infectados pelo HCV em período prévio e posterior à terapia com agentes antivirais de ação direta (DAAs).

No ano de 2013, eu me formei em Nutrição pelo Centro Universitário Newton Paiva. Durante esse período, tive a oportunidade de conhecer a colega e amiga Tatiana, nutricionista que me apresentou a minha orientadora Luciana Diniz e me abriu as portas para o universo da pesquisa e docência.

Em 2015 iniciei meu mestrado acompanhando pacientes no Ambulatório de Dependência Química, em que avalei aspectos nutricionais e relacionados à qualidade de vida desses indivíduos. Em seguida, no doutorado, busquei aprofundar meus estudos na área de hepatologia, em especial, sobre a hepatite C e suas associações com as alterações musculares e os fatores nutricionais.

Dessa maneira, serão apresentados a seguir os resultados do projeto de doutorado vinculado ao PrPGCASA/UFMG. A tese foi elaborada no formato de artigo científico, em consonância com os requisitos estabelecidos pelo PrPGCASA para a defesa. O material aqui apresentado está organizado da seguinte forma:

Apresentação da tese

- Considerações Iniciais;
- Antecedentes Científicos;
- Objetivos;
- Métodos;
- Referências;
- Resultados apresentados em formato de artigo;
- Considerações finais;
- Apêndice (s) e Anexo (s).

2.0. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1. Prêmio Nobel - Descoberta do vírus da hepatite C

Em 5 de outubro de 2020, os cientistas Harvey Alter, Michael Houghton e Charles Rice foram laureados com o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina pela descoberta do vírus da hepatite C (HCV). Essa descoberta permitiu a abordagem clínica de “milhões” de pacientes. Houve com o avançar do conhecimento melhora significativa da performance dos testes diagnósticos, além da revolução do tratamento da infecção causada pelo HCV com os agentes virais de ação direta [do inglês, *Direct Antiviral Drugs* (DAAs)] (BAUMERT, 2020).

Segundo o Instituto Karolinska, situado na Suécia, os norte-americanos Harvey J. Alter e Charles M. Rice e o britânico Michael Houghton foram considerados pesquisadores decisivos na luta contra um "grande problema de saúde global que causa cirrose e hepatocarcinoma ao redor do mundo". Na década de 70, Harvey Alter iniciou sua carreira no Departamento de Hematologia e Hemotransfusões. Nesse período, as descobertas dos vírus das hepatites A e B alcançaram avanços significativos. Apesar deste grande feito científico, a redução da incidência dos casos de hepatites pós-transfusionais não foi observada. Essa comprovação corroborou com a hipótese de existir “outro vírus”, o qual também seria responsável por número expressivo de hepatites pós transfusionais. Alter, em colaboração com Baruch Blumberg, ganhador do Prêmio Nobel de 1976, devido a descoberta do antígeno de superfície do vírus da hepatite B, iniciou estudos com o objetivo de identificar este “potencial” agente responsável pela hepatite pós-transfusional (BAUMERT, 2020).

Esse agente “potencial” foi, inicialmente, denominado vírus da “Hepatite não-A, não- B”. A infecção causada por este vírus foi relacionada ao quadro clínico caracterizado pela fase aguda acompanhada por sintomas frustrados que evoluía, em sua grande maioria, para a fase crônica potencialmente letal. Ainda, foi demonstrado por Alter, que chimpanzés transfundidos com o soro de 27 pacientes infectados pelo vírus da “Hepatite não-A, não-B” desenvolveram hepatite. Com base nesses achados, este pesquisador conseguiu comprovar que o agente responsável pelas hepatites pós-transfusionais era um “vírus” (BURKI, 2020; BAUMERT, 2020).

Em 1982, Michael Houghton iniciou experimentos com o intuito de identificar o genoma do vírus da “Hepatite não-A, não-B”. Contudo, essa trajetória, inicialmente, pautada em métodos científicos clássicos como, por exemplo, a visualização de partículas virais, foi marcada pela sequência de insucessos. Esse pesquisador se associou aos colegas Qui-Lim Choo e George Kuo e direcionaram os estudos em prol da abordagem proteômica. Durante cinco anos, em trabalho laborioso, foi feita a transferência de ácidos nucleicos isolados de fígado e plasma de chimpanzés infectados pelo vírus da “Hepatite não-A, não- B” para bacteriófagos, que foram usados como vetores de clonagem. Assim, várias bibliotecas de DNA complementar (cDNA) foram geradas. Supondo que alguns desses cDNAs seriam derivados do vírus da “Hepatite não-A, não-B” e que os anticorpos contra eles estariam presentes em pacientes com hepatite decorrente de transmissão parenteral através de hemotransusão, Houghton e seus colegas testaram as proteínas codificadas com o sangue de um paciente infectado. Após dois anos de testes, identificou-se um clone positivo denominado 5-1-1, permitindo, assim, o reconhecimento de um vírus-RNA, que foi denominado vírus da hepatite C (HCV). A presença de anticorpos contra proteínas virais em pacientes e em chimpanzés com “Hepatite não-A, não-B”, tornou possível a identificação do HCV como agente causal. Houghton e colegas publicaram suas descobertas em 1989 (BURKI, 2020; BAUMERT, 2020).

A descoberta de Houghton foi seguida por vários estudos que tinham como objetivo a demonstração da replicação do HCV. Charles Rice, virologista que trabalhava na Universidade de Washington, em Saint Louis, teve papel decisivo para o entendimento do ciclo do HCV. Este pesquisador identificou erros acumulados no processo de replicação do HCV, fato que impedia a replicação desse vírus. Foi identificada, então, uma região na extremidade não traduzida 3' do genoma do HCV composta por aproximadamente 100 pares de bases. Rice, Alexander Kolykhalov e sua equipe, com base na importância dessa região para a replicação viral, a incluíram em RNAs do HCV. Ainda, neste experimento foi inserida uma sequência de consenso, que teve como objetivo eliminar possíveis erros deletérios. Através desta abordagem de engenharia genética, os cientistas identificaram um clone de comprimento total que resultou em infecção viral efetiva acompanhada pelo surgimento de doença hepática

em chimpanzés. Esse estudo confirmou que o HCV de forma isolada era capaz de causar hepatite viral (BURKI, 2020; BAUMERT, 2020).

A descoberta feita por Alter, Houghton e Rice abriu caminho para os testes de triagem aplicados durante as hemotransfusões e para a elaboração de antivirais que possibilitam alcançar a cura virológica em cerca de 95,0% dos pacientes infectados pelo HCV. No entanto, segundo Rice, ainda, é necessário muito trabalho, “precisamos de uma vacina, de medicamentos mais acessíveis e de triagem ampla para a identificação da doença em fase precoce” (BURKI, 2020).

2.2. Cenário da hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é considerada um problema relevante de saúde pública no Brasil e no mundo (POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2017; WHO, 2017). Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas sejam portadoras crônicas do HCV e que 399.000 morram, anualmente, em consequência de doença hepática associada ao vírus (POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2017; WHO, 2017). Endêmica em todo o mundo, a prevalência da hepatite C não é homogênea e apresenta diferenças regionais consideráveis (WHO, 2017).

O sistema de vigilância epidemiológica no Brasil utiliza a presença do HCV-RNA como critério diagnóstico de hepatite C. A notificação compulsória da hepatite viral, no Brasil teve início em 1996 e, no período de 1999 a 2011, foram notificados 82.041 casos de HCV, sendo 60,1% pacientes do sexo masculino (BRASIL, 2012). Entre os anos de 2012 e 2015, cerca de 150 mil pacientes, que apresentavam HCV-RNA positivo, foram identificados pelo sistema de vigilância brasileiro (BRASIL, 2015). A prevalência da infecção pelo HCV com base nos dados do Inquérito Nacional de Hepatites Virais no período de 2009 a 2010 nas capitais brasileiras foi de 1,38% (intervalo de confiança - IC 95%, 1,12% - 1,64%). Dentre essas regiões, a prevalência da hepatite C foi maior na região Norte [2,1% (IC 95% 1,4% - 2,8%)] (PEREIRA *et al.*, 2013).

De acordo com a história natural da hepatite C, aproximadamente 80,0% dos

indivíduos que adquirem a infecção aguda tornam-se portadores crônicos, e destes, cerca de 20,0% evoluem para a cirrose e suas complicações em aproximadamente 10 a 20 anos após a infecção (ALTER *et al.*, 1992). Dessa maneira, o número de indivíduos cronicamente infectados pelo HCV, que estão em risco de evoluir para formas avançadas da doença hepática, é projetado em aumentar de forma significativa nas próximas décadas, especialmente pela falta de rastreamento efetivo da infecção (MOHD HANAFIAH *et al.*, 2013; WESTBROOK & DUSHEIKO, 2014).

Em relação ao tratamento nos últimos 20 anos, o interferon peguilado alfa-2a ou alfa-2b (Peg-IFN) e a ribavirina (RBV) foram os componentes essenciais do tratamento antiviral da hepatite C crônica, contudo, a partir de 2011, essa terapia passa por mudança profunda e radical (WHO, 2018a). Inicialmente, foram introduzidos os DAAs que compreendiam dois inibidores de proteases do HCV: boceprevir e telaprevir (EASL, 2011).

Esses medicamentos foram usados em combinação com o Peg-IFN + RBV e se associaram à maior complexidade do tratamento e elevada frequência de efeitos adversos (SARRAZIN *et al.*, 2012). Conseqüentemente, essa terapia, atualmente, não é mais recomendada em muitos países (DUSHEIKO & WEDEMEYER, 2012). Assim, desde o ano de 2013, a terapia sem o emprego de interferon alfa (INF- α) tornou-se realidade. Em 2015, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medical Agency* (EMA) aprovaram novos DAAs: sofosbuvir (inibidor de polimerase nucleotídeo análogo); simeprevir (inibidor de protease de segunda geração); daclatasvir (inibidor da HCV-NS5A); combinação - sofosbuvir + ledipasvir (inibidor da NS5A); combinação paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir (EASL, 2014).

Ressalta-se que 90,0% dos pacientes acometidos por doença crônica podem ser “curados” com apenas três meses de terapia. No entanto, o avanço no tratamento da hepatite C crônica também representa um desafio para muitos sistemas de saúde em todo o mundo. Apesar de extremamente seguras e eficazes, as novas terapias são caras (WEDEMEYER *et al.*, 2015).

No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C

e coinfeções (BRASIL, 2019), entre os DAAs que são fornecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite C crônica estão: ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir e glecaprevir/pibrentasvir (NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS, de 31 de outubro de 2019).

Em síntese, 33 anos após a descoberta do HCV, DAAs foram desenvolvidos e revolucionaram o tratamento da infecção pelo HCV, proporcionando, assim, perspectivas em relação à cura abrangente de uma infecção viral crônica em seres humanos (CHUNG & BAUMERT, 2014; BURKI, 2020).

2.3. Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica

Comumente, as doenças hepáticas, principalmente em fase avançada, ocasionam alterações nutricionais relevantes. Dessa forma, pesquisadores têm centralizado suas investigações no papel desempenhado pela dieta e a influência do estado nutricional na evolução das doenças hepáticas (MANGUSO & GOSTINO; YASUTAKE *et al.*, 2012), visto que o fígado exerce papel relevante em vias bioquímicas envolvidas na metabolização de inúmeros nutrientes essenciais à vida (KALAITZAKIS, 2014).

Os aspectos nutricionais nesses pacientes são considerados fatores de risco para a progressão da hepatopatia, isto é, contribuem para a promoção ou o aceleração do curso da doença para estágios avançados: cirrose e carcinoma hepatocelular. O sobrepeso e a obesidade parecem ter influência negativa no curso clínico dessas entidades clínicas (NEGRO, 2020) e, a desnutrição, achado frequente em pacientes com cirrose hepática, representa fator de risco associado à sobrevida desses indivíduos (BUNCHORNTAVAKUL & REDDY, 2020).

Dentre as causas associadas à desnutrição na hepatopatia crônica, especialmente em vigência de fibrose significativa, destacam-se menor ingestão dietética, náusea, saciedade precoce, atraso no esvaziamento gástrico, aumento do gasto energético, má absorção de nutrientes, metabolismo hepático alterado, motilidade intestinal prejudicada e supercrescimento bacteriano intestinal (KACHAAMY *et al.*, 2012; BUNCHORNTAVAKUL & REDDY, 2020).

Dessa maneira, no contexto da cirrose hepática, a desnutrição é muito relevante. Essa alteração nutricional, nos pacientes cirróticos, é identificada em 13,0% e pode atingir valores superiores a 90,0% em casos com hepatopatia avançada (FERREIRA *et al.* 2011; MENTA *et al.* 2015). Em estudo prospectivo, em que foram incluídos 1.053 pacientes com cirrose, na Itália, a prevalência de desnutrição avaliada pela antropometria foi de 23,0%, 44,0% e 57,0% em pacientes com cirrose classificados pelo escore de Child-Turcotte-Pugh - A, Child-Turcotte-Pugh - B e Child-Turcotte-Pugh - C, respectivamente (MERLI *et al.*, 1996). Em conjunto, cirrose e desnutrição contribuem para a perda de massa muscular esquelética. Esta perda, por sua vez, é considerada indicador relevante de desnutrição (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

2.4. Nomenclaturas e definições de sarcopenia primária e secundária

Embora a prevalência de sarcopenia aumente em paralelo à progressão da fibrose hepática (HIRAOKA *et al.*, 2016), foi demonstrado que em pacientes com hepatite C crônica, a redução da massa muscular esquelética precede o desenvolvimento da cirrose (GOWDA *et al.*, 2014). Apesar da relevância clínica das anormalidades do músculo esquelético em pacientes com doença hepática, o *crosstalk*/interação músculo-fígado, ainda, não foi totalmente esclarecido em indivíduos cronicamente infectados pelo HCV.

Em relação a avaliação da sarcopenia, atualmente, não há uma definição padrão-ouro nem um consenso universal para diagnosticar essa condição em indivíduos infectados pelo HCV. A sarcopenia foi, originalmente, reconhecida como perda de massa muscular esquelética e força ligada ao processo de envelhecimento (STUDENSKI *et al.*, 2014; CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). Dessa maneira, é fundamental ter consciência que os critérios do consenso internacional são direcionados à população geriátrica. Dentre as definições de sarcopenia, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) é o consenso mais amplamente mencionado (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). Na iniciativa original do EWGSOP, a sarcopenia foi operacionalmente descrita como uma perda gradual de massa muscular (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2010). No decorrer de oito anos, o consenso EWGSOP1 (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2010) foi revisado e publicado como EWGSOP2 (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). De acordo com o consenso atualizado, EWGSOP2, a

sarcopenia deve ser rastreada pela manobra de preensão manual para detectar força muscular reduzida (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). Assim, a sarcopenia é provável quando se identifica baixa força muscular e, posteriormente, esta condição deve ser confirmada pela determinação de massa muscular reduzida (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). Em ambos os consensos, versão 1 e 2, o índice de músculo esquelético é avaliado pelo ajuste da massa magra apendicular (ALM) pela altura ao quadrado (ALM/H^2) (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). Além deste aspecto, uma iniciativa americana conduzida pela *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*, que usou dados agrupados de vários estudos epidemiológicos, incluindo participantes idosos residentes na comunidade, recomenda que a massa muscular apendicular [do inglês *appendicular lean mass* (ALM)] seja ajustada pelo índice de massa corporal (ALM/IMC) (STUDENSKI *et al.*, 2014). Ambos os consensos: EWGSOP1 e EWGSOP2, bem como o consenso do FNIH, definem a sarcopenia como uma perda de massa muscular e redução da força muscular. Em sua definição de 2018, o EWGSOP2 compreende o baixo desempenho físico como um indicador da gravidade da sarcopenia (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019).

Sarcopenia está associada ao aumento de desfechos clínicos negativos, que incluem quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019b). Como descrito previamente, a primeira vez em que o termo sarcopenia foi utilizado, este se referia à perda de massa muscular referente ao processo de envelhecimento (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997). Em adição ao avançar da idade, a massa e a função do músculo esquelético sofrem influência de inúmeros fatores (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019a; CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019b). Dessa forma, diante da identificação da sarcopenia, é recomendada uma abordagem sistemática com o intuito de determinar as causas potenciais (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2010). No contexto da depleção da massa muscular, seja pelo processo de envelhecimento ou por causas secundárias, as quais incluem a presença de doença aguda e/ou crônica, deve atentar-se também para as causas subjacentes (**Quadro 1**) (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019b). Em síntese, observa-se que a sarcopenia secundária pode ser considerada condição clínica complexa relacionada a amplo espectro de causas subjacentes.

A massa muscular esquelética é determinada pelo equilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas, assim, na prática clínica, a detecção de anormalidades do sistema muscular esquelético torna-se relevante (HEYMSFIELD *et al.*, 2014; HEYMSFIELD *et al.*, 2015). Como descrito anteriormente, a perda da massa muscular, é considerada indicador importante de desnutrição (CEDERHOLM *et al.*, 2019). Desnutrição é definida como estado mórbido secundário à deficiência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes (JELLIFFE, 1966). Dessa maneira, conforme descrito acima, de forma operacional, sarcopenia, associada ao envelhecimento, é definida como a perda de massa e função muscular esquelética, ou seja, força ou desempenho (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a). Contudo, ao estender-se às anormalidades musculares que ocorrem em vigência de doença crônica, depara-se com diferentes termos usados, como por exemplo, “sarcopenia”, “miopenia”, “dinapenia”, “miosteatose”, “sarco-osteopenia” e “sarco-osteoporose”. Ao transpor esse conhecimento ao cenário da doença hepática, embora a sarcopenia esteja associada a desfechos adversos graves na presença de cirrose, não há consenso universal para definir e diagnosticar essa condição nessa população. Assim, esse excesso de termos já antecipa a complexidade do mecanismo da perda muscular em vigência de comorbidade crônica (EVANS *et al.*, 2008; FEARON, EVANS & ANKER, 2011).

Quadro1. Causas subjacentes de sarcopenia

<i>Aspectos nutricionais</i>
Baixa ingestão de proteínas
Baixa ingestão de calorias
Deficiência de micronutrientes
Distúrbios cardiorrespiratórios, incluindo insuficiência cardíaca crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica
Má absorção e outras condições gastrointestinais
Anorexia (envelhecimento, problemas orais)
<i>Aspectos associado à inatividade</i>
Repouso imobilidade e falta de condicionamento físico
Baixa atividade estilo de vida sedentária
<i>Comorbidades</i>
Doenças ósseas e articulares
Distúrbios metabólicos (particularmente o <i>diabetes mellitus</i>)
Doenças Endócrinas (particularmente insuficiência/deficiência androgênica)
Comorbidades neurológicas

<i>Aspectos nutricionais</i>
Baixa ingestão de proteínas
Neoplasia/câncer
Doença hepática e doença renal
<i>Aspectos relacionados à iatrogenia</i>
Admissão hospitalar
Relacionado ao uso de medicamentos e drogas

Adaptado de CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a.

Em síntese, não existe padronização nos diversos termos usados para descrever o compartimento “massa muscular”. Vários termos têm sido empregados como, por exemplo, massa muscular, massa muscular esquelética, massa magra, massa livre de gordura, todos tentando representar o mesmo compartimento: a massa muscular (GONZALEZ, 2021). Essa autora, então, sugere que cada termo deve ser utilizado de acordo com o método selecionado para a avaliação da composição corporal.

Segundo GONZALEZ (2021), poucos métodos de avaliação de composição corporal têm a capacidade de mensurar diretamente a massa muscular. Dentre eles destaca-se a ressonância magnética (RM). Por meio da RM é possível não só avaliar a massa muscular esquelética total em kg [do inglês, (SM) *skeletal muscle mass*] como, também, a distribuição regional. Ainda, a tomografia computadorizada (TC) é capaz de analisar a massa muscular esquelética de forma direta. Contudo, este instrumento utiliza apenas a área muscular esquelética da região da terceira vértebra lombar (L3). Essa área é comumente utilizada, pois representa a que possui melhor correlação com a massa muscular esquelética total. Geralmente, esta medida é ajustada pela altura ao quadrado e é apresentada como índice do músculo esquelético em cm^2/m^2 [do inglês, (SMI) *skeletal muscle index*] (BUCKINX *et al.*, 2018). Além dos métodos já descritos, ressalta-se a diluição de creatina marcada (do inglês, *D3-creatine dilution*), no momento, disponível apenas para pesquisa (EVANS *et al.*, 2019).

Nos estudos que abordam a massa muscular, a massa livre de gordura [do inglês, (FFM) *fat-free mass*] é outro termo comumente empregado. Este compartimento corporal é avaliado pelos métodos bicompartimentais, isto é, o corpo humano é dividido em dois grandes compartimentos, de acordo com as características químicas: a massa

de gordura ou massa gorda [do inglês, (FM) *fat mass*] (GONZALEZ, 2021). Dentre os métodos bicompartimentais destacam-se as estimativas de composição corporal obtidas por meio de pregas cutâneas, a hidrodensitometria e a pletismografia aérea (BODPOD®) e a medida de água corporal total por técnicas de diluição.

Ainda, deve-se considerar o termo massa magra [do inglês, *lean mass* (LM)]. Este o compartimento corporal não inclui a gordura anatômica ou gordura de armazenamento (contida no tecido adiposo subcutâneo e visceral), mas inclui a gordura essencial, presente nas membranas celulares, na medula óssea, e nas bainhas dos nervos e cérebro (MAZZOCCOLI, 2016). Vale ressaltar que, no momento, não existe um instrumento capaz de mensurar a massa magra. Além deste aspecto, este termo é usado erroneamente como sinônimo de massa livre de gordura (GONZALEZ *et al.*, 2018; GONZALEZ, 2021).

Finalmente, outro termo muito utilizado como marcador de massa muscular é a massa muscular esquelética apendicular [do inglês, *appendicular lean mass* (ALM)]. O índice da massa muscular esquelética apendicular (ALMI) é usado quando a ALM é ajustada pela altura em metros elevada ao quadrado (kg/m^2). Adicionalmente, a ALM pode ser ajustada pelo IMC, ou seja, ALM/IMC ou, ainda, pelo peso, ALM/peso (Kg). A ALM é mensurada pela absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA), principalmente usada na avaliação de sarcopenia em idosos. No entanto, o compartimento medido pelo DXA é o ALM. A maior parte dos músculos estão localizados nos braços e pernas (75,0%) e, portanto, esta medida apendicular pode ser considerada um bom marcador da massa muscular total. Entretanto, a ALM também é apenas estimativa da massa muscular apendicular, uma vez que a maior parte da ALM (75,0% - 85,0%) é composta de músculo, mas o restante é constituído de pele e tecido conectivo (BUCKINX *et al.*, 2018; GONZALEZ *et al.*, 2018; GONZALEZ, 2021).

2.5. Sarcopenia e hepatopatia crônica

A sarcopenia é frequentemente vista em pacientes cirróticos e atinge taxas que variam de 30,0% a 70,0% (DASARATHY & MERLI, 2016). A etiologia da sarcopenia, neste contexto, é multifatorial e inclui diminuição da ingestão nutricional, má absorção,

metabolismo modificado, alterações hormonais e hiperamonemia (DASARATHY & MERLI, 2016). Várias evidências têm demonstrado a associação da sarcopenia com desfechos negativos nessa população (DASARATHY & MERLI, 2016). Dentre esses desfechos, destacam-se a redução da qualidade de vida bem como a redução da sobrevida em pacientes com cirrose. Em investigação prévia, apesar de não estar completamente estabelecida na literatura científica, foi proposta a inclusão da perda da massa muscular esquelética para a pontuação do Modelo para Doença Hepática Terminal, do inglês, *Model for End-Stage Liver Disease*, sistema de pontuação que quantifica a urgência do transplante de fígado em pacientes cirróticos (MONTANO-LOZA *et al.*, 2016).

Em síntese, em pacientes cirróticos, a sarcopenia é reconhecida como complicação significativa e as diretrizes da “*European Association for the Study of the Liver*” (EASL) (MERLI *et al.*, 2019) e da “*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*” (ESPEN) (BISCHOFF *et al.*, 2020) apontam para o rastreamento da desnutrição e da sarcopenia em hepatopatas. Além deste aspecto, a sarcopenia está associada à síndrome metabólica e à fibrose hepática avançada (LIM *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2016; HAN *et al.*, 2018).

Conforme descrito anteriormente, a sarcopenia foi estudada principalmente em indivíduos idosos oriundos da comunidade e vários consensos foram desenvolvidos (STUDENSKI *et al.*, 2014; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b; SON *et al.*, 2021). Vale ressaltar que o emprego dos consensos existentes para avaliar a sarcopenia em pacientes cirróticos apresenta limitações. Dentre elas destaca-se a influência da retenção de hídrica na mensuração da massa muscular em pacientes cirróticos com ascite ou edema periférico. Ainda, não há um consenso específico a ser usado em hepatopatas crônicos (TANDOM; MONTANO-LOZA, 2020).

Em estudos prévios, desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, BERING *et al.* (2018a), por meio da bioimpedância elétrica, avaliaram a prevalência de FFM baixa em 135 pacientes com hepatite C crônica. Nesse estudo, foi verificada prevalência significativa de FFM diminuída, independentemente do grau de hepatopatia, isto é, 28,3% e 18,0% em pacientes com cirrose compensada e pacientes com hepatite C crônica sem cirrose, respectivamente. Em outro estudo, conduzido por BERING *et al.*

(2018b), foram incluídos 104 pacientes com hepatite C crônica, submetidos à avaliação do índice de massa muscular esquelética apendicular e da massa óssea por meio da DXA. Nessa investigação, 34,6%, 27,9%, 14,4%, 8,7% e 3,8% dos pacientes apresentavam densidade mineral óssea baixa, força muscular reduzida (avaliada pela dinamometria), pré-sarcopenia (massa muscular baixa, avaliada pela DXA), sarcopenia (massa muscular e força muscular, ambas reduzidas) e obesidade sarcopênica, respectivamente.

2.6 Diagnóstico da sarcopenia na hepatopatia crônica

No contexto da doença hepática crônica, a última década teve como destaque várias investigações que focaram na avaliação da sarcopenia (DASARATHY & MERLI, 2016; BUNCHORNTAVAKUL *et al.*, 2020). A massa muscular diminui com o envelhecimento, isto é, há perda de aproximadamente 1,0% ao ano até que o indivíduo atinja os 70 anos de idade e, subsequentemente, essa perda aumenta para 1,5% ao ano (BAUMGARTNER *et al.*, 1998). Em pacientes com cirrose hepática, a frequência anual de perda muscular é maior e evolui de forma mais rápida. Observou-se que, nesses pacientes, perdas maiores que 3,0% ao ano aumentam o risco de mortalidade, independente da gravidade da doença hepática (HANAI *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que o espectro de alterações da massa muscular em pacientes com hepatopatia é amplo. Em casos de cirrose avançada, a alteração muscular torna-se pronunciada e pode ser identificada em avaliações clínica e nutricional, ambas, passíveis de serem usadas em cenários de prática clínica. Por outro lado, em estágios iniciais da doença hepática, a perda muscular pode não ser evidente. Já nas fases avançadas das hepatopatias, a presença de ascite e de obesidade podem dificultar o reconhecimento da sarcopenia. Assim, torna-se essencial que os métodos de avaliação da massa muscular/massa livre de gordura forneçam formas de medidas objetivas, reprodutíveis e validadas para essa população específica. Ainda, devem ser considerados o estado nutricional e o grau de hepatopatia dos pacientes (MONTANO-LOZA; EBADI, 2020). Entretanto, nos estudos publicados até o momento, que tinham como objetivo avaliar sarcopenia em pacientes com doença crônica do

fígado, em sua maioria, a massa muscular/massa livre de gordura foi avaliada de forma isolada (MONTANO-LOZA; EBADI, 2020). Dessa maneira, ainda, várias lacunas são observadas na apreciação desse tema.

Conforme descrito previamente, a prevalência da sarcopenia pode atingir 70,0% a 100,0% de cirróticos, particularmente em estudos que avaliam a composição corporal em pacientes listados para serem submetidos ao transplante hepático (FERREIRA *et al.*, 2011). Contudo, os estudos são heterogêneos em vários aspectos, dentre eles destacam-se os métodos empregados, a forma de mensuração da massa muscular/massa livre de gordura e/ou da performance/força muscular, a ausência de pontos de cortes específicos para hepatopatas, a inclusão de pacientes com etiologias e fases diferentes da doença hepática (DASARATHY; MERLI, 2016; MONTANO-LOZA; EBADI, 2020; TANDOM; MONTANO-LOZA, 2020). Além deste aspecto, as diferenças da massa muscular podem estar relacionadas ao sexo, à etnia e à área geográfica do paciente (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a).

Em nossa contemporaneidade, não existe técnica padronizada para o diagnóstico de sarcopenia, ocasionada por causas secundárias em qualquer população, incluindo pacientes acometidos por doenças hepáticas (SINCLAIR, 2019). Conforme descrito acima, a maioria das investigações estavam direcionadas à avaliação isolada da massa muscular/massa livre de gordura (MONTANO-LOZA; EBADI, 2020). Os estudos que incorporam a avaliação da massa muscular e a análise da funcionalidade (força e desempenho) são escassos. Adicionalmente, estas investigações usam protocolos heterogêneos em populações variadas. Existem várias modalidades para quantificação da massa muscular, incluindo técnicas diretas e indiretas, como antropometria, bioimpedância elétrica, DXA, ultrassom, RM e TC (**Quadro 2**).

Quadro 2. Métodos/instrumentos usados na avaliação da massa muscular/massa livre de gordura em pacientes com hepatopatia.

Métodos empregados para avaliação da massa muscular/massa livre de gordura	Vantagens	Desvantagens
Cenário - Prática clínica		
Circunferência Muscular do braço	Custo menor; não invasivo; disponibilidade maior	Baixa reprodutibilidade; das mensurações são influenciadas pela perda de tecido adiposo subcutâneo; requer treinamento especializado
Análise da composição corporal pela bioimpedância elétrica	Não Invasivo; rápido; simples; custo menor	As mensurações são influenciadas pelos seguintes fatores: retenção de líquidos; uso de diuréticos; ingestão de líquidos e alimentos previamente ao teste; realização de atividade física em momento anterior ao procedimento
Absorciometria de duplo feixe de raios-X	Não Invasivo; custo intermediário; disponibilidade maior quando comparada aos métodos de imagem; resultados consistentes e pouca exposição à radiação	As mensurações são influenciadas pela presença de edema em membro inferior
Cenário - Laboratório de pesquisa/pesquisa clínica		
Ultrassom (espessura do músculo da coxa)	Não invasivo; simples; confiável; custo menor; ausência de exposição à radiação; o método não é influenciado pela presença de edema	Reprodutibilidade, até o presente momento, não foi não aferida
Tomografia computadorizada; Ressonância magnética	Rápido; preciso; o método não é influenciado pela presença de ascite ou edema; capacidade de quantificar a quantidade e a qualidade, isto é, a presença de infiltração de gordura do músculo esquelético (mioesteatose)	Custo elevado, exposição à radiação quando o paciente é submetido à tomografia computadorizada

Adaptado de Montano-Loza AJ & Ebadi M (2020).

Diante dos diferentes métodos, a escolha da técnica mais apropriada para a mensuração da massa muscular/massa livre de gordura depende da apreciação de alguns aspectos. Dentre eles destacam-se o cenário, isto é, prática clínica *versus* laboratório de pesquisa/pesquisa clínica, recursos disponíveis, grau de precisão, acessibilidade e viabilidade da técnica (MONTANO-LOZA; EBADI, 2020). Embora todos os métodos possam ser aplicáveis na população em geral, muitos não são apropriados ou precisos em pacientes cirróticos (**Quadro 2**). Nas tabelas abaixo, os estudos em pacientes hepatopatas foram agrupados de acordo com o método usado: (1) **Tabela 1**, compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura da vértebra lombar número 3 (L3) pela TC; (2) **Tabela 2**, compilação de estudos em que a massa do músculo psoas foi avaliada pela TC; (3) **Tabela 3**, compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela DXA e bioimpedância elétrica (BIA), adaptado de SON *et al.* (2021).

Tabela 1. Compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População do estudo	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia
Montano-Loza (2012)	Canadá	112	Candidatos Tx	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Tandon (2012)	Canadá	142	Candidatos Tx	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
DiMartini (2013)	EUA	338	Candidatos Tx	L ₃₋₄	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Giusto (2015)	Itália	59	Candidatos Tx	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Hanai (2015)	Japão	130	Cirrose	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Sinclair (2016)	Austrália	145	Candidatos Tx (sexo masculino)	L ₄	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Gu (2018)	Coréia	653	Cirrose	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Paternostro (2019)	Áustria	109	Cirrose	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Acosta (2019)	Estados Unidos da América	119	Pacientes submetidos a Tx pós HCC	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}

Tx, transplante hepático; L3 - L4, na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares; HCC, carcinoma hepatocelular.
a, para homens; b, para mulheres.

Adaptado de SON *et al.*, 2021.

(Continuação) Tabela 1. Compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

(Autor (ano))	País	Número de indivíduos	População do estudo	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia
Kumar (2020)	Índia	115	Candidatos Tx	L ₃	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Carey (2017)	América do Norte	396	Candidatos Tx	L ₃	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Ebadi (2018)	América do Norte	353	Candidatos Tx	L ₃	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Kappus (2020)	Reino Unido	355	Candidatos Tx	L ₃	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Montano-loza (2014)	Canadá	248	Candidatos Tx	L ₃	53,0 cm ² /m ² para IMC ≥25 kg/m ² /43,0 cm ² /m ² para IMC <25 kg/m ^{2a} 41,0 cm ² /m ^{2 b}
Van Vugt (2018)	Holanda	585	Candidatos Tx	L ₃	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Ishikawa (2016)	Japão	149	Doença crônica do fígado	L ₃	42,0 cm ² / m ^{2a} 38,0 cm ² /m ^{2b}
Ebadi (2020)	Canadá	603	Cirrose	L ₃	50,0 cm ² /m ^{2a} 37,0 cm ² /m ^{2b}

Tx, transplante hepático; L3 - L4, na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares; HCC, carcinoma hepatocelular.

a, para homens; b, para mulheres.

Adaptado de SON *et al.*, 2021.

Tabela 2. Compilado de estudos em que a massa do músculo psoas foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População de estudo	Método de mensuração	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia	Método de determinação do ponto de corte
Englesbe (2010)	Estados Unidos da América	163	Cirróticos submetidos aTx	PMA	L ₄	NR	Quartis mais baixos
Krell (2013)	Estados Unidos da América	207	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA	L ₄	NR	Tercil inferior
Golse (2017)	Estados Unidos da América	256	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA	L ₃ - 4	1561 mm ^{2a} 1464 mm ^{2b}	Curva ROC relacionada à mortalidade em um ano
Hamaguchi (2014)	Japão	200	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA/altura ²	Umbigo	6,86 cm ² /m ^{2a} 4,117 cm ² /m ^{2b}	Curva ROC para mortalidade
Tsien (2014)	Estados Unidos da América	53	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA/altura ²	L ₄	12,3 cm ² / m ^{2a} 10,5 cm ² /m ^{2b}	5º percentil específico para idade > 50 anos
Kalafateli (2017)	Reino Unido	232	Receptores do Tx	PMA/altura ²	L ₃	340 mm ² /m ²	Quartis mais inferiores estratificados pelo sexo
Ebadi (2018)	América do Norte	353	Cirróticos	PMA/altura ²	L ₃	5,1 cm ² /m ^{2a} 4,3 cm ² /m ^{2b}	Curva ROC relacionada à mortalidade na lista de espera

Tx, transplante hepático; PMA, área do músculo psoas; L3 - L4, na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; TPMT, espessura transversal do músculo psoas; TIPS, *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular.

Adaptado de SON *et al.*, 2021.

(Continuação) Tabela 2. Compilado de estudos em que a massa do músculo psoas foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População de estudo	Método de mensuração	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia	Método de determinação do ponto de corte
Hou (2020)	China	251	Cirróticos	PMA/altura ²	L ₃	3,5 cm ² /m ^{2a} 2,6 cm ² /m ^{2b}	Curva ROC relacionada à mortalidade em 3 anos
Ohara (2020)	Japão	318	Doença hepática crônica	PMA/altura ²	L ₃	(1). 330 mm ² /m ^{2a} 169 mm ² /m ^{2b} (2). 374 mm ² /m ^{2a} 229 mm ² /m ^{2b}	(1) 2 DP abaixo da média do controle normal (2) 5,0% inferiores ou controle normal
Durand (2014)	França	562	Cirróticos em lista de espera	TPMT/altura	Umbigo	16,8 mm/m	Índice de Youden relacionado à mortalidade na lista de espera
Kim (2014)	Coréia	65	Cirrose descompensada	TPMT/altura	L ₃₋₄ ou umbigo	14 mm/m	Curva ROC relacionada à mortalidade em 1 ano
Huguet (2018)	França	173	Pacientes com cirrose em lista de espera	TPMT/altura	Umbigo	15,2 mm/m	Curva ROC relacionada à mortalidade
Praktijnjo (2019)	Europa	186	Pacientes com cirrose descompensada submetidos ao TIPS	TPMT/altura	Umbigo	17,8 mm/m 14,0 mm/m	Curva ROC relacionada à mortalidade em 1 ano

Tx, transplante hepático; PMA, área do músculo psoas; L3 - L4, na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; TPMT, espessura transversal do músculo psoas; TIPS, *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular.
Adaptado de SON *et al.*, 2021.

Tabela 3. Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X e bioimpedância elétrica.

Modalidade	Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População de estudo	Método de mensuração	Pontos de corte para sarcopenia	Método de determinação do ponto de corte
DXA	Giusto (2015)	Itália	139	Candidatos Tx	ASMI	27,26 kg/m ^a 25,45 kg/m ^b	Baumgartner <i>et al.</i> (1998) (2 DP abaixo do valor médio de acordo com o sexo)
DXA	Bering (2018)	Brasil	104	Hepatite C crônica	ASMI	7,26 kg/m ^{2a} 5,45 kg/m ^{2 b}	EWGSOP1
DXA	Belarmino (2018)	Brasil	144	Cirróticos, sexo masculino com ascite	ASMI	7,26 kg/m ^{2 a}	EWGSOP1
DXA	Alferink (2019)	Holanda	4609	Participantes do <i>Rotterdam Study</i>	ASMI	7,25 kg/m ^{2a} 5,67 kg/m ^{2b}	EWGSOP1
DXA	Lindqvist (2019)	Suécia	53	TX	ASMI	7,59 kg/m ^{2a} 5,47 kg/m ^{2b}	Média (1 DP abaixo do valor médio da população jovem)
DXA	Lee (2016)	Coréia	2761	DHGNA	ASM/IMC	0,789 0,521	FNIH
DXA	Han (2020)	Coréia	7191	DHGNA	ASM/IMC	0,882 0,582	Quartil inferior FNIH
DXA	Golabi (2020)	EUA	4611	DHGNA	ASM/IMC	0,789 0,521	FNIH

DXA, Absorciometria por dupla emissão de raio X; Tx, transplante hepático; ASM, músculo esquelético apendicular; ASMI, índice do músculo esquelético apendicular; DP, desvio padrão; EWGSOP1, *European Working Group on Sarcopenia in Older People*; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; IMC, índice de massa corporal; FNIH, “*the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)*”; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; AWGS, *The Asian Working Group for Sarcopenia*; JSH, *The Japan Society of Hepatology*; DM, *diabetes mellitus*.

Adaptado de SON *et al.*, 2021.

(Continuação) Tabela 3. Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X e bioimpedância elétrica.

Modalidade	Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População de estudo	Método de mensuração	Pontos de corte para sarcopenia	Método de determinação do ponto de corte
DXA	Santos (2021)	Brasil	210	Cirróticos	Membro superior/músculo/altura ²	2,104 1,506	Curva ROC para mortalidade
BIA	Nishikawa (2017)	Japão	382	Cirróticos	ASMI	7,0 kg/m ^{2a} 5,7 kg/m ^{2b}	Definição da AWGS e JSH
BIA	Hanai (2017)	Japão	120	Cirróticos	ASMI	7,0 kg/m ^{2a} 5,7 kg/m ^{2b}	Definição da AWGS e JSH
BIA	Hayashi (2018)	Japão	112	Doença hepática crônica	ASMI	7,0 kg/m ^{2a} 5,7 kg/m ^{2b}	Definição da AWGS e JSH
BIA	Kim (2020)	Coréia	2168	Doença hepática crônica	ASM/IMC	0,789 0,521	FNIH
BIA	Seo (2020)	Coréia	4210	Homens com DM tipo 2	(ASM/peso corporal) × 100	0,789 0,521	2 DP abaixo do valor médio da população jovem
BIA	Petta (2017)	Itália	225	DHGNA	ASM/IMC (ASM/peso corporal) × 100	37,0% 28,0%	FNIH Janssen

DXA, Absorciometria por dupla emissão de raio X; Tx, transplante hepático; ASM, músculo esquelético apendicular; ASMI, índice do músculo esquelético apendicular; DP, desvio padrão; EWGSOP1, *European Working Group on Sarcopenia in Older People*; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; IMC, índice de massa corporal; FNIH, “*the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)*”; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; AWGS, *The Asian Working Group for Sarcopenia*; JSH, *The Japan Society of Hepatology*; DM, *diabetes mellitus*.

Adaptado de SON *et al.*, 2021.

2.6. Impacto do tratamento com antivirais de ação direta na composição corporal

Conforme descrito previamente, no contexto da hepatite C crônica, a evolução da hepatopatia inflamatória pode originar as formas avançadas de acometimento hepático - cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Dentre os fatores de risco implicados no desenvolvimento das formas avançadas de doença hepática destacam-se os níveis séricos elevados de alanina aminotransferase (ALT), o uso abusivo de álcool e a coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV). Vale ressaltar que além da hepatopatia, a hepatite C crônica é considerada doença sistêmica e várias condições extra-hepáticas, associadas à infecção crônica pelo HCV têm sido descritas como, por exemplo, a crioglobulinemia mista, distúrbios linfoproliferativos, doenças cardiovasculares e renais, resistência periférica à insulina, *diabetes mellitus* tipo 2, artrite reumatoide e produção de autoanticorpos (DIETZ, MAASOUMY, 2022).

No cenário das manifestações extra-hepáticas, a interação entre o HCV e as alterações do músculo esquelético também são relevantes. A sarcopenia tem sido considerada condição complexa e multifacetada e, especificamente, em pacientes infectados cronicamente pelo HCV, os mecanismos envolvidos na lesão do músculo esquelético não foram completamente esclarecidos. Nesse cenário, as interlocuções entre o hospedeiro, o vírus e o ambiente não devem ser desconsiderados.

Em relação ao HCV, o desenvolvimento do DAA revolucionou o tratamento dessa infecção crônica (CHUNG & BAUMERT, 2014; BURKI, 2020). Considerando o grau de acometimento hepático, a erradicação do HCV ocasionaria alteração do microambiente inflamatório e associar-se-ia à melhora da função hepática. Entretanto, esses efeitos podem extrapolar o fígado e alcançarem o músculo esquelético. Nesse sentido, alguns trabalhos foram publicados com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento com os DAAs na melhora da composição corporal e em aspectos relacionados à qualidade de vida de pacientes infectados cronicamente pelo HCV.

Sugimoto *et al.* (2018) avaliaram a composição corporal de 33 pacientes submetidos ao tratamento com os DAAs. A bioimpedância multifrequencial foi utilizada para avaliar a massa muscular esquelética e a área de gordura visceral em diferentes períodos do acompanhamento clínico, isto é, na 24^a semana antes do tratamento, no início do uso dos DAAs, no final do tratamento, na 24^a semana após o término da terapia com DAAs, e na 48^a semana após o término da terapia com DAAs. Dentre os pacientes incluídos, foi observado aumento da albumina após 48 semanas de tratamento naqueles que apresentavam massa muscular reduzida no tempo basal. Ainda, foi identificado aumento da massa muscular esquelética na 24^a e na 48^a semana após o término da terapia com DAAs. O aumento da massa muscular se associou ao aumento do peso corporal e redução da gordura visceral.

Ichikawa *et al.* (2020), como o emprego do questionário SF-36 e da TC, avaliaram a qualidade de vida e o índice de massa muscular, respectivamente, em indivíduos infectados pelo HCV ($n = 82$), no início e após três anos do tratamento com DAAs. Nesse estudo, foram observados melhora da percepção de saúde, aprimoramento da qualidade do sono e aumento da massa muscular.

Adicionalmente, no Japão, Yoh *et al.* (2017) avaliaram as alterações musculares em pacientes com hepatite C submetidos ao tratamento com DAAs. A bioimpedância elétrica foi utilizada para avaliar a massa muscular esquelética. Os pacientes que alcançaram a resposta virológica sustentada RVS ($n = 36$) apresentaram aumento da massa muscular em comparação ao valor basal. Diferentemente, Wojtowicz *et al.* (2018), na Polônia, ao avaliaram o efeito do tratamento com DAAs na performance física de pacientes submetidos ao transplante hepático, não observaram aumento da massa muscular ou melhora nos parâmetros bioquímicos direcionados à avaliação da performance hepática (WOJTOWICZ *et al.*, 2018).

Com base nos achados descritos acima, a erradicação do HCV associa-se à melhora da função hepática e ganho de massa muscular. Contudo, as evidências ainda são restritas. Vale ressaltar que na avaliação do músculo esquelético, não

há consenso acerca do método mais apropriado e/ou dos pontos de corte utilizados nos hepatopatas.

Em síntese, os efeitos da RVS induzida pelos DAAs na massa muscular de pacientes com hepatite C crônica são controversos, incluindo resultados como nenhuma alteração na massa muscular, supressão da perda muscular esquelética, aumento da massa muscular ou até mesmo diminuição da massa muscular. Além deste aspecto, a maioria dos estudos disponíveis foram realizados em países asiáticos, limitando a avaliação de potenciais fatores ligados à etnia e diferenças geográficas. Neste contexto, o papel desempenhado pela resposta imunológica do hospedeiro, especialmente os efeitos pró-inflamatórios, sobre as células musculares esqueléticas na infecção crônica pelo HCV não deve ser negligenciado. Futuros estudos longitudinais e multicêntricos são necessários para reduzir esta lacuna do conhecimento.



A Leiteira^s
Johannes Vermeer
1657 - 1658

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.0. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES A SEREM TESTADAS

O diagnóstico e a classificação de distúrbios nutricionais e a associação dessas alterações com a evolução da hepatopatia em pacientes com hepatite C crônica, ainda, não foram completamente esclarecidos. Além deste aspecto, estudos que avaliam a influência da terapia com DAAs no estado nutricional desses pacientes são escassos na literatura.

O tratamento da HCV visa a interromper a replicação viral e prevenir as complicações da infecção crônica, como a evolução para a cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. Contudo, outros fatores implicados na aceleração do curso da doença hepática têm sido identificados nesses pacientes. Dentre eles destacam-se obesidade/sobrepeso, que influenciam a progressão da fibrose hepática. Ainda, o *crosstalk*/interação entre o músculo e o fígado deve ser outro fator potencial a ser considerado em relação à progressão da hepatopatia e a manutenção do estado de saúde de pacientes com hepatite C crônica (PEDERSEN & HOJMAN, 2012; HIRAOKA *et al.*, 2016).

Dessa maneira, pretende-se com a realização desta tese, testar as seguintes hipóteses:

- 1). O tratamento com antivirais e a erradicação do vírus interfere de forma positiva na massa muscular e no estado nutricional dos pacientes.
- 2). O tratamento com antivirais e a erradicação do vírus associa-se à melhora da função hepática.

4.0. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Avaliar alterações em parâmetros da composição corporal e da função hepática antes e depois da erradicação do HCV pela terapia composta pelos agentes antivirais diretos (DAAs) em pacientes com hepatite C crônica.

Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de obesidade, sarcopenia e fatores associados (nutricionais e clínicos) em pacientes com hepatite C crônica submetidos ao tratamento antiviral com DAAs;
- Avaliar o estado nutricional e a composição corporal de pacientes com hepatite C crônica antes e depois do tratamento antiviral;
- Avaliar a influência da terapia antiviral em parâmetros da composição corporal: massa gorda, massa muscular esquelética, ângulo de fase;
- Avaliar a influência da terapia antiviral em parâmetros antropométricos: IMC e circunferência da cintura;
- Avaliar a influência da terapia antiviral em parâmetros bioquímicos relacionados à função hepática;
- Realizar uma revisão de literatura sobre sarcopenia e hepatites virais: características, mecanismos e relevância clínica.



The Leaning Man[§]
Camille Claudel (1886)

PACIENTES E MÉTODOS

5.0. PACIENTES E MÉTODOS

Em consonância às diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o presente estudo foi aprovado pelo Comitê de em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG), por meio dos pareceres nº ETIC 0404.0.203.000-10 (**ANEXO I**) e CAAE 61481116.0.0000.5149 (**ANEXO II**).

5.1. Delineamento geral do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com objetivo de avaliar o estado nutricional e a composição corporal de pacientes com hepatite C crônica submetidos ao tratamento com agentes antivirais diretos. Este estudo foi conduzido no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFMG) depois de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE: 61481116.0.0000.5149). Todos os indivíduos incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE I**).

Os dados foram coletados no período de março de 2017 a julho de 2020. Os pacientes foram entrevistados nos dias das consultas médica de rotina. A entrevista realizada pelos pesquisadores visava obter dados demográficos, clínicos e informações sobre o estilo de vida. Ainda, os indivíduos incluídos foram submetidos à avaliação do estado nutricional e da composição corporal. Informações adicionais, especialmente sobre os exames complementares, foram coletadas no momento da inclusão no estudo, durante o acompanhamento nutricional e/ou pela consulta do prontuário médico (**APÊNDICE II**).

5.2. Participantes do estudo - pacientes com hepatite C crônica

Sessenta e sete pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica foram convidados a participar do estudo. Estes pacientes iniciaram o tratamento antiviral e foram submetidos à avaliação nutricional, à avaliação da composição corporal, à dinamometria e ao teste *Timed up-and-go* (TUG).

Crêterios de Inclusão

- Diagnóstico confirmado de hepatite C crônica [anti-HCV e HCV-*Ribonucleic acid* (HCV-RNA)];
- Pacientes com idade entre 18 e 75 anos;
- Estar cognitivamente apto a realizar o protocolo de pesquisa.

Crêterios de exclusão

- Coinfec o pelos vírus: HBV ou HIV;
- Tratamento antiviral atual ou nos últimos 12 meses;
- Diagnóstico de neoplasia, inclusive carcinoma hepatocelular;
- Pacientes com outras causas de doença hepática além da infec o pelo HCV e doenças avançadas, como doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica e neoplasia, incluindo carcinoma hepatocelular;
- Pacientes que desenvolverem doenças graves durante o tratamento;
- Cirrose descompensada;
- Presença de sobrecarga de fluidos interfere na avalia o da composi o corporal, a pontua o de *Child-Pugh-Turcotte* de cada paciente foi obtida. Os pacientes que atingiram a pontua o de *Child-Pugh-Turcotte* ≥ 7 pontos não foram incluídos no estudo;
- Presença de encefalopatia hepática ou outra condi o física ou mental que pudesse comprometer o processo de entrevista;
- Gestantes ou lactantes.

Durante a condu o do estudo do total de 67 pacientes, cinco foram excluídos devido o aparecimento de doenças graves durante o uso dos DAAs: (mieloma múltiplo $n = 1$), descompens o de doenças já existentes (*diabetes mellitus*) ($n = 1$), morte súbita ($n = 1$) e em dois casos houve descontinua o no estudo. Dessa maneira, foram avaliados 62 pacientes (**Figura 1**).

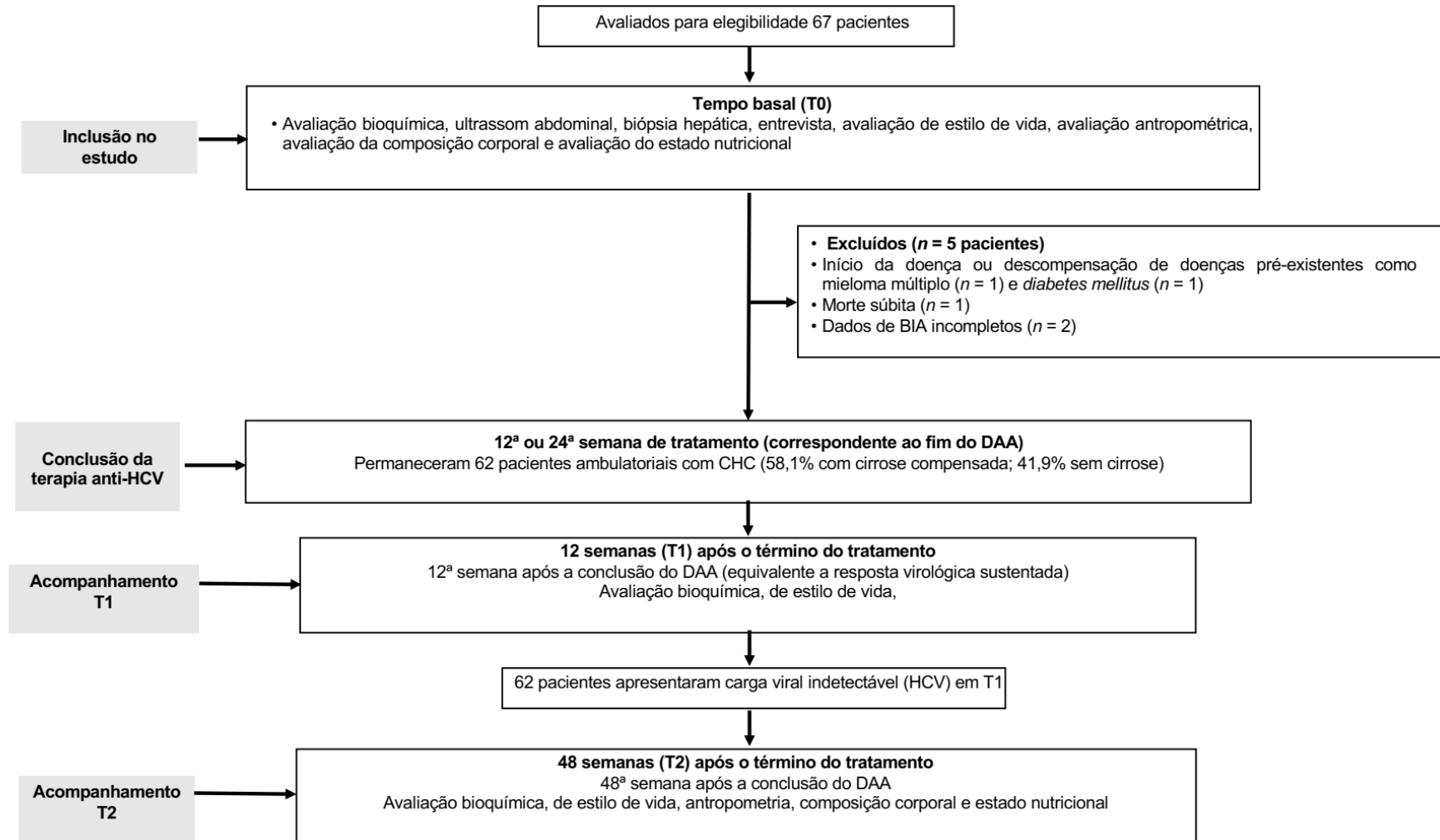


Figura 1. Fluxograma STROBE. BIA, bioimpedância elétrica; CHC, hepatite C crônica; DAA, tratamento antiviral de ação direta; número de pacientes; STROBE, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*; RVS, resposta virológica sustentada.

5.3. Avaliação clínica e laboratorial

Diagnóstico de infecção crônica pelo vírus da hepatite C

A infecção crônica pelo HCV foi confirmada por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de terceira geração (*AxSYM HCV, version 3.0; Abbott GmbH&Co., Wiesbaden, Germany*). HCV-RNA foi detectado pelo ensaio (*AMPLICOR 2.0 assay Roche Diagnostics, Branchburg, NJ*) de acordo com as instruções do fabricante.

Avaliação da carga viral e genotipagem

A carga viral foi determinada utilizando o teste comercial (*Cobas Taq Man HCV test V.2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA*). Genotipagem do HCV foi realizada por meio de ensaio com sonda específica (*VERSANT HCV genotyping assays; Bayer's Diagnostic Corporation, Tarrytown, NY*) de acordo com a recomendação do fabricante. Pacientes com HCV-RNA positivo foram diagnosticados com hepatite C crônica.

Exames bioquímicos

Foram solicitados exames laboratoriais de rotina conforme os protocolos de assistência instituído no AHEV/IAG/HC/UFMG para avaliação do estado geral dos pacientes, os exames foram: hemograma, testes da função hepática, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides, ureia e creatinina. É importante enfatizar que nenhum exame adicional foi realizado para a finalidade desta pesquisa.

Avaliação da presença e estadiamento da cirrose hepática

Foram calculados os escores de Child-Turcotte-Pugh (CHILD & TURCOTTE, 1964) para estratificar os pacientes com cirrose hepática em três grupos distintos (A, B ou C) em ordem crescente de gravidade da hepatopatia (**Quadro 3**).

Como a sobrecarga hídrica interfere na avaliação da composição corporal, o escore de Child-Pugh-Turcotte foi avaliado para cada paciente, e àqueles com escore de Child-Pugh-Turcotte >7 pontos e/ou cirrose descompensada não foram incluídos no estudo (CHILD & TURCOTTE, 1964; D'AMICO *et al.*, 2014) (**Quadro 3**). O diagnóstico de cirrose foi baseado em parâmetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos (GINÈS *et al.*, 2021).

Os pacientes foram diagnosticados com cirrose compensada ou cirrose descompensada durante a entrevista clínica e o exame físico. O diagnóstico de cirrose compensada foi baseado na ausência de sangramento de varizes de esôfago, ascite e edema, icterícia ou encefalopatia sintomática. A presença de cirrose descompensada foi pautada pela presença de qualquer uma das complicações descritas anteriormente (D'AMICO *et al.*, 2014).

Entre os pacientes com cirrose submetidos à mensuração da rigidez hepática, empregou-se os critérios Baveno-VII para detectar a presença de hipertensão portal clinicamente significativa (DE FRANCHIS *et al.*, 2022). Nos pacientes cirróticos, em que não foi possível submetê-los à elastografia hepática, os seguintes achados sugestivos de hipertensão portal clinicamente significativa foram considerados: esplenomegalia, dilatação da veia porta, oclusão da veia porta, formação de vasos colaterais, diminuição da contagem de plaquetas e presença de varizes gastroesofágicas no exame endoscópico (DE FRANCHIS *et al.*, 2022).

Cada paciente foi submetido à avaliação clínica detalhada. O exame físico, particularmente para triagem de edema bilateral de membros inferiores e ascite, foi feito de forma minuciosa. Além disso, todos os pacientes incluídos apresentavam níveis séricos de albumina $\geq 3,5$ g/dL e ausência de ascite foi confirmada através da ultrassonografia abdominal.

Quadro 3. Estratificação da função hepática de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh*

PONTOS	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1 a 2	Graus 3 a 4
Ascite	Ausente	Leve a moderada	Acentuada (tensa)
Bilirrubinas (mg/dl)	<2,0	2,0 a 3,0	>3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8 a 3,5	<2,8
Protrombina (segundos)	<4,0	4,0 a 6,0	>6

*Child A, 5 a 6 pontos; Child B, 7 a 9 pontos; Child C, 10 a 15 pontos. Fonte: (CHILD & TURCOTTE, 1964).

O FIB4 é um escore de avaliação do grau de fibrose hepática validado em pacientes com hepatite C crônica e destaca-se por ser método prático, não invasivo e de baixo custo. O cálculo utiliza exames laboratorial de rotina e idade, de acordo com a fórmula a seguir (STERLING *et al.*, 2006; VALLET-PICHARD *et al.*, 2007):

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{)} \times \text{ALT (U/L)}}$$

Os valores de referência do FIB4 são classificados de acordo com a escala METAVIR (Quadro 4)

Quadro 4. Estadiamento do grau de fibrose de acordo com o escore FIB4

RESULTADO	≤1,45	1,45 - 3,25	≥3,25
Interpretação	Ausência de fibrose significativa	Não é possível identificar do valor de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose avançada

Quadro adaptado de (BRASIL, 2019)

Comorbidades clínicas e avaliação de distúrbios metabólicos

A hipertensão foi diagnosticada de acordo com o *European Society of Hypertension* e *European Society of Cardiology Guidelines* (MANCIA *et al.*, 2018) e o *diabetes mellitus* foi definido usando o *American Diabetes Association Guidelines* (ADA, 2018). A dislipidemia foi diagnosticada de acordo com *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias* (CATAPANO *et al.*, 2016). A síndrome metabólica foi diagnosticada de acordo com o critério harmonizado de 2009 (ALBERTI *et al.*, 2009).

5.4. Avaliação do estado nutricional: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC)

Uma nutricionista realizou todas as avaliações do estado nutricional. Peso e altura foram medidos com plataforma mecânica (Filizola, São Paulo, Brasil). Apenas roupas leves puderam ser usadas no momento da aferição e os indivíduos foram orientados a retirar os sapatos, cintos e outros acessórios. Determinou-se a altura em estadiômetro acoplado à balança, estando o paciente em pé, descalço, em plataforma fixa, de costas para o marcador, com pés unidos, em posição ereta, com os olhos voltados para frente (JELLIFFE, 1968).

Foi utilizada a fórmula de Quetelet para calcular o índice de massa corporal (IMC), a partir do peso corporal (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros: *índice de massa corporal = peso atual (kg)/estatura (m)²* e o estado nutricional foi classificado segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) como descrito (**Quadro 5**).

Quadro 5. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o índice de massa corporal.

IMC (kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
<16,0	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25,0 a 29,9	Sobrepeso
30,0 a 34,9	Obesidade grau I
35,0 a 39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

IMC, Índice de Massa Corporal.

Os pacientes idosos (≥ 60 anos, no Brasil) tiveram o IMC classificado pelo critério de LIPSCHITZ (1994) como descrito no **Quadro 6**.

Quadro 6. Classificação do estado nutricional de idosos segundo o Índice de Massa Corporal.

IMC (kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
< 22,0	Magreza
22,0 - 26,9	Eutrofia
≥ 27,0	Excesso de peso

IMC, Índice de Massa Corporal.

A circunferência da cintura (CC) foi medida no plano horizontal, a meio caminho entre a borda inferior das costelas e a crista íliaca superior, na posição ortostática, com fita elástica (cm). A obesidade central foi diagnosticada como muito alta quando a circunferência da cintura foi ≥ 102cm em homens e ≥ 88cm em mulheres (ALBERTI *et al.*, 2009; SILVEIRA, *et al.*, 2018).

A desnutrição foi avaliada por meio da avaliação global subjetiva (AGS). Os pacientes foram classificados da seguinte forma: nutridos (AGS A), suspeitos de desnutrição ou moderadamente desnutridos (AGS B) e desnutridos graves (AGS C) (DETSKY, 1987).

5.5. Avaliação da composição corporal e do ângulo de fase

A composição corporal e o ângulo de fase foram avaliados por meio da BIA (*RJL Systems Quantum, Clinton Township, MI*), e as medidas foram obtidas sob rigorosa padronização do procedimento, de acordo com o *National Institutes of Health* (BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS IN BODY COMPOSITION MEASUREMENT, 1996).

As medidas foram realizadas com os pacientes deitados na posição supina, com braços e pernas estendidos, sendo orientados a retirar todos os adornos de metal. Antes da colocação dos eletrodos, as áreas de contato foram higienizadas com álcool, para que um eletrodo emissor fosse colocado próximo à articulação metacarpo-falangeana da superfície dorsal da mão direita e o outro na posição distal ao arco transversal da superfície superior do pé direito, e, por sua vez, um eletrodo detector fosse colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito e o outro entre o maléolo medial e lateral do

tornozelo direito, como demonstrado na **Figura 2**.

O aparelho de Bioimpedância Elétrica (BIA) utilizado foi o Quantum X (RJL System, 2007) (**Figura 3**), o qual foi testado antes do início dos exames, devendo apresentar Resistência (R) aceitável, ou seja, entre 495 e 505 ohms e Reatância (Xc) aceitável, ou seja, entre -0,03 e 0.03 ohm.

O procedimento para o teste é demonstrado na **Figura 4** e os valores de R e de Xc foram fornecidos pelo equipamento, e os seguintes dados de peso, altura, idade e sexo foram digitados no software *Body Composition* (RJL Systems) para obtenção dos resultados de Massa Magra (MM) e Massa Gorda (MG), ambos tanto em quilogramas quanto em percentual, bem como obtenção do valor do Ângulo de Fase (AF).

A massa livre de gordura (MLG), neste estudo, denominada massa muscular esquelética, foi calculada usando uma equação BIA de regressão múltipla previamente validada de massa muscular esquelética (MME) (kg) = $[(Ht^2 / R \times 0,401) + (\text{gênero} \times 3,825) + (\text{idade} \times -0,071)] + 5,102$ em que a altura está em centímetros e a resistência em ohms; para homens = 1 e mulheres = 0; e idade em anos (JANSSEN *et al.*, 2000).

O índice de massa muscular esquelética (IMME) foi calculado dividindo-se a massa muscular esquelética (kg) pelo quadrado da altura corporal (kg/m²); assim, IMME = [MME (kg)/H (m²)]. Adotou-se como ponto de corte para baixo IMME o valor ≤ 2 DP abaixo da média do IMME do grupo controle, de acordo com idade e sexo, $\leq 8,60$ kg/m² em homens e $\leq 5,60$ kg/m² em mulheres, conforme descrito anteriormente por Coelho *et al.* (2020). Ainda, avaliamos o grau de concordância entre o ponto de corte estabelecido no grupo controle e aquele adotado em estudo anterior de Janssen *et al.*: $\leq 8,51$ kg/m² em homens e $\leq 5,75$ kg/m² em mulheres (JANSSEN *et al.*, 2004) (k = 0,94; P \leq 0,001) (COELHO *et al.* 2020; BYRT *et al.*, 1993).

Considerando o contexto da doença hepática crônica, um conjunto crescente de evidências tem demonstrado que o ângulo de fase (AF) derivado da BIA não é apenas considerado um indicador prognóstico independente para fibrose hepática (PAGANO *et al.*, 2020) e taxas de sobrevivência relacionadas à cirrose (RUIZ-MARGÁIN *et al.*, 2015), mas tem sido apontado como um índice de qualidade muscular global (RUIZ-MARGÁIN, *et al.*, 2015; DI VINCENZO *et al.* 2021; RUIZ-MARGÁIN, *et al.*, 2021), independente da presença

de ascite (RUIZ-MARGÁIN, *et al.*, 2021).

Os valores bioelétricos de R e Xc com corrente em frequência única de 50 KHz foram utilizados para calcular o AF pela seguinte equação: $AF (^{\circ}) = \text{arco tangente} (Xc/R) \times (180/\pi)$. Adotou-se como ponto de corte para baixo AF o valor $\leq 5,4^{\circ}$ em mulheres e $\leq 5,6^{\circ}$ em homens, segundo Ruiz-Margáin *et al.* (2021).

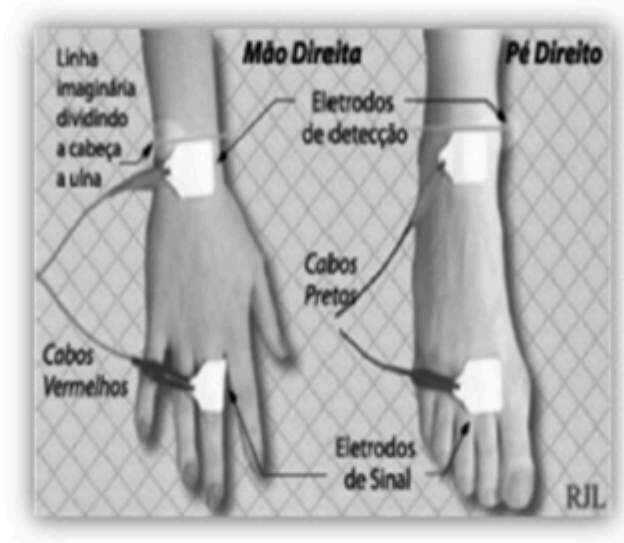


Figura 2. Posição para a fixação de eletrodos nas mãos e nos pés para a análise de Bioimpedância Elétrica. (Fonte: R.J.L System, 2007).



Figura 3. Aparelho de Bioimpedância Elétrica Quantum X RJL System (Fonte: RJL System, 2007).

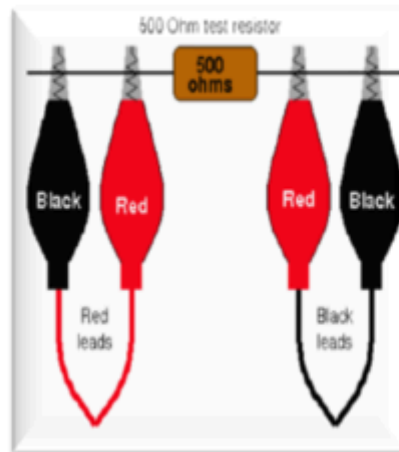


Figura 4. Teste de resistência para Bioimpedância Elétrica. (Fonte: RJL System, 2007).

5.6. Avaliação da força de preensão manual

A aferição da força muscular foi realizada com o dinamômetro JAMAR® (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA) (**Figura 5**).



Figura 5. Modelo de dinamômetro JAMAR®

Para aferir a força, os pacientes permaneciam assentados com os cotovelos apoiados e flexionados em 90°. Foram coletadas três medições a mão dominante, e utilizado a maior medida para avaliação da força muscular. O ponto de corte utilizado para avaliar força de preensão manual baixa foi de <27 kg para homens e <16 kg para mulheres de acordo com os critérios preconizados pelo EWGSOP2 (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019).

5.7. Avaliação do desempenho físico

Teste timed get-up-and-go

O TUG mede o tempo necessário para completar uma série de tarefas relacionadas com a avaliação das funções da vida diária. Através desse teste, avalia-se o equilíbrio dinâmico, o qual pode ser interpretado como medida de desempenho físico. O indivíduo inicia o teste sentado em um banco (encostado na parede), com os braços cruzados à frente do peito. O teste consiste em levantar-se do banco, caminhar, de forma confortável, sem correr, três metros contornando um cone (que demarca a distância) e retornar ao banco, sentando-se novamente. O teste foi realizado duas vezes, sendo o menor tempo computado como resultado (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991). Adotamos como ponto de corte para desempenho baixo o resultado do TUG maior ou igual a 20 segundos de acordo com o Consenso EWGSOP2 (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019).

5.8. Avaliação da sarcopenia

A sarcopenia foi definida pela presença de ambos IMME diminuído e FPM reduzida de acordo com o Consenso EWGSOP2 (CRUZ-JENTOF *et al.*, 2019). A obesidade sarcopênica foi definida pela presença de sarcopenia e percentual de gordura corporal >27,0% e >38,0% para homens e mulheres, respectivamente (BAUMGARTNER *et al.*, 1998).

5.9. Avaliação de Atividade física

O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) versão curta. O IPAQ foi proposto pela Organização Mundial da Saúde, em 1998, na tentativa de elaboração de um instrumento válido, reprodutível e padronizado que pudesse avaliar o nível de atividade física da população mundial. O IPAQ é composto de três aspectos distintos: caminhada, atividade moderada e atividade vigorosa. Ao final das perguntas, o indivíduo pode ser classificado como: sedentário, irregularmente ativo ou inativo. As perguntas do IPAQ incluem as atividades no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício como parte das atividades em casa ou no jardim. A atividade física habitual dos participantes foi avaliada por meio da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado para a população brasileira (HALLAL *et al.*, 2014). A atividade física foi dicotomizada em adequada escala categórica moderada a alta do IPAQ ≥ 600 equivalentes metabólicos (MET -min/semana] ou baixa (<600 MET-min/semana). Um profissional treinado aplicou os questionários.

5.10. Avaliação do consumo de álcool

História prévia de uso de álcool foi investigada como parte da avaliação do estilo de vida. O consumo de álcool de risco foi definido como o consumo superior a 20 g e 30 g de álcool diariamente para mulheres e homens, respectivamente, por mais de cinco anos (U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2020).

5.11. Avaliação da terapia com os antivirais de ação direta (DAAs)

De acordo com as diretrizes de prática clínica e o protocolo do centro de tratamento (AASLD-IDSA, 2018; BRASIL, 2019; EASL, 2020), os pacientes iniciaram a terapia com duração variável de 12 a 24 semanas. As entrevistas presenciais foram conduzidas pelo mesmo investigador. Na primeira entrevista, fornecemos informações ao paciente e obtivemos o consentimento informado por escrito. Foram realizadas entrevistas sucessivas na semana 4, na semana 12 ou 24 de tratamento (fim do tratamento) e 12 semanas após o seu término, momento em que se avalia a resposta virológica sustentada (RVS), revelando a cura ou não da infecção pelo HCV. Os pacientes foram considerados como tendo atingido a RVS se tivessem HCV-RNA indetectável após 12 semanas de conclusão do DAA. A última entrevista foi realizada na 48^a semana após o início da terapia antiviral de ação direta (Figura 5). Para confirmar a influência dos DAAs nos dados clínicos, comparamos os dados no momento da inclusão do paciente no estudo (T0), na 12^a semana após conclusão do tratamento, correspondente à RVS e na 48^a semana após o término dos DAAs.



Figura 6. Esquema de tratamento com os antirretrovirais de ação direta (DAA's).

5.12. Cálculo da amostra

No início deste estudo, havia poucos estudos avaliando o impacto da erradicação do HCV na composição corporal de pacientes com hepatite C. Os primeiros pacientes que receberam terapia com DAAs em nosso ambulatório foram aqueles incluídos como pacientes virgens de tratamento, conforme relatado em o manuscrito de BERING *et al.* (2018). Após a publicação desse estudo transversal, os primeiros 30 pacientes foram submetidos ao tratamento com DDAs. Durante o tratamento foram utilizadas medidas antropométricas para avaliação do estado nutricional (dados não publicados). Essa fase preliminar foi importante para o desenho da pesquisa atual. No contexto da sarcopenia primária, a perda muscular esquelética está intimamente associada a doenças metabólicas e cardiovasculares em idosos. Avançando em direção às doenças hepáticas crônicas, a sarcopenia está frequentemente associada à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Com base nesses achados, inicialmente, utilizamos a medida da circunferência da cintura (CC) para calcular o tamanho da amostra. Posteriormente, com a publicação de SUGIMOTO *et al.* (2018), foi possível revisar esses cálculos com base na mensuração da massa muscular em diferentes momentos da terapia com DAAs.

O tamanho da amostra foi calculado com base no IMME, considerado o desfecho principal do presente estudo. O cálculo foi realizado usando um teste t para amostras pareadas, considerando um tamanho de efeito (média da diferença) de $0,1 \text{ kg/m}^2$, um teste bilateral, um poder de 90% e nível de significância de 0,05. O desvio padrão para a média diferença de IMME utilizada no cálculo foi de $0,22 \text{ kg/m}^2$ (SUGIMOTO *et al.* 2018). Baseado nesses achados, o tamanho da amostra obtido foi de 43 indivíduos. Considerando uma perda de 30,0% durante o acompanhamento dos pacientes ($43/0,7 = 61,43$), estimou-se que seria necessário um tamanho de amostra de 62 pacientes para a precisão acima mencionada.

5.13. Análise estatística

Os dados foram analisados no software estatístico IBM SPSS versão 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Análises descritivas forneceram informações sobre os dados demográficos, clínicos, bioquímicos, de estilo de vida, nutricionais e de dados virológicos. A comparação das porcentagens foi feita pelo teste Qui-quadrado de Pearson assintótico ou exato. A comparação das medianas foi feita pelo Teste Mann Whitney, quando não houve

distribuição normal. O teste de normalidade usado foi o Shapiro Wilk.

A força das associações entre os pares: AF e IMME, AF e FPM, AF e TUG foram analisados usando o teste de correlação de Spearman. O teste t pareado foi utilizado para comparar os dados, apresentados como média, antes (T0) e depois (T1, T2) do tratamento com os DAAs. Para as variáveis apresentadas como mediana, foi usado o teste de Friedman. Os valores de significância foram ajustados pela correção de Bonferroni para múltiplos testes ($P=0,017$). Para a análise longitudinal empregou-se o *R Software Statistical* (versão 3.6.3, R Core Team, 2022). Modelos de regressão linear de efeitos mistos foram usados para testar o efeito do tratamento com DAAs nas anormalidades do músculo esquelético e identificar correlatos de IMME, FPM e desempenho físico em uma análise longitudinal durante o período compreendido entre T0, T1 e T2. As variáveis testadas nos modelos incluíram variáveis fixas, todas avaliadas em T0, sexo, idade, presença de cirrose compensada, presença de comorbidades clínicas (hipertensão, *diabetes mellitus* e síndrome metabólica), AF baixo, estilo de vida sedentário, taxa de filtração glomerular (TFG) e variáveis temporais, com distinção entre antes do tratamento T0 e pós-tratamento (T1 a T2). Níveis séricos de HCV-RNA foram excluídos da regressão linear mista, pois os resultados dos testes para HCV foram negativos (HCV-RNA indetectável) em todos os pacientes após o tratamento. Um teste de razão de verossimilhança com procedimento de seleção retrospectiva foi utilizado para construir os três modelos multivariáveis finais, que incluíam variáveis com nível de significância de 0,05. Nestes modelos, apenas as variáveis que permaneceram significativas após o ajuste multivariável foram mantidas nos modelos finais.

6.0. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
3. Alferink LJM, Trajanoska K, Erler NS, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in The Rotterdam Study: About Muscle Mass, Sarcopenia, Fat Mass, and Fat Distribution. *J Bone Miner Res* 2019;34:1254-1263. doi: 10.1002/jbmr.3713.
4. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992;327:1899-905. doi: 10.1056/NEJM199212313272702. PMID: 1280771.
5. Amaral CA, Amaral TLM, Monteiro GTR, Vasconcellos MTL, Portela MC. Hand grip strength: Reference values for adults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil. *PLoS One*. 2019 Jan 31;14(1):e0211452. doi: 10.1371/journal.pone.0211452. PMID: 30703162; PMCID: PMC6354998.
6. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002
7. Baumert TF. The Nobel Prize in Medicine 2020 for the Discovery of Hepatitis C Virus: Transforming Hepatology. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1303-1305. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.017. PMID: 33213742.
8. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jul;48(1):16-23. doi: 10.1093/ajcn/48.1.16. PMID: 3389323.
9. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, Pereira RM, Caparbo VF, Ravacci GR, Damiani L, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*. 2017 Mar 8;9(7):401-408. doi: 10.4254/wjh.v9.i7.401. PMID: 28321276; PMCID: PMC5340995.
10. Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, de Souza ACM, de Melo LF, Vieira DA, et al. Bioelectrical impedance analysis-derived measurements in chronic hepatitis C: clinical relevance of fat-free mass and phase Angle evaluation. *Nutr Clin Pract* 2018;33:238e46. <https://doi.org/10.1177/0884533617728487>.
11. Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, de Souza ACM, de Melo LF, Vieira DA, et al. Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Measurements in Chronic Hepatitis C. Clinical Relevance of Fat-Free Mass and Phase Angle Evaluation. *Nutr Clin Pract* 2018a;33:238-246. <https://doi.org/10.1177/0884533617728487>.

12. Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, et al. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018b;9:255-268. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12269>.
13. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Plauth M. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020 Dec;39(12):3533-3562. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33213977.
14. Brasil, 2019 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>>.
15. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, and Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2012.
16. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação, and Sinan Net, Hepatites Virais Casos Confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação por Ano de Diagnóstico/Sintomas, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2015.
17. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, Maggi S, Dennison E, Al-Daghri NM, Allepaerts S, Bauer J, Bautmans I, Brandi ML, Bruyère O, Cederholm T, Cerreta F, Cherubini A, Cooper C, Cruz-Jentoft A, McCloskey E, Dawson-Hughes B, Kaufman JM, Laslop A, Petermans J, Reginster JY, Rizzoli R, Robinson S, Rolland Y, Rueda R, Vellas B, Kanis JA. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Apr;9(2):269-278. doi: 10.1002/jcsm.12268. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29349935; PMCID: PMC5879987.
18. Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MC. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr.* 2008 Jun;27(3):357-62. doi: 10.1016/j.clnu.2008.03.008. Epub 2008 May 2. PMID: 18455840.
19. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:64-77. doi: 10.1111/apt.15571. PMID: 31701570.
20. Burki T. Nobel Prize for hepatitis C virus discoverers. *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1058. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32111-5. PMID: 33038954.
21. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993;46(5):423-9.
22. Cameron N. The measurement of human growth. London: Croom-Helm; 1984.
23. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation Consortium. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017;23(5):625-633. doi: 10.1002/lt.24750.
24. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, Vargas HE, Douglas DD. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl*

2010;16:1373-8. doi: 10.1002/lt.22167. PMID: 21117246.

- 25.** Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- 26.** Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats A, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community.
- 27.** Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85.
- 28.** Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C-the arc of a medical triumph. *N Engl J Med* 2014;370:1576-8. doi: 10.1056/NEJMp1400986. PMID: 24720678.
- 29.** Coelho MPP, Diniz KGD, Bering T, Ferreira LDSA, Vieira DA, Castro MRC, et al. Skeletal muscle mass index and phase angle are decreased in individuals with dependence on alcohol and other substances. *Nutrition* 2020; 71:110614.
- 30.** Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older People. *Age Ageing* 2010;39: 412e23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
- 31.** Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
- 32.** Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16e31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- 33.** Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019b;48:16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing* 2019;48:601. PMID: 30312372.
- 34.** Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019a Jun 29;393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590. PMID: 31171417.
- 35.** D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-93. doi: 10.1111/apt.12721.

36. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1232-1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27515775; PMCID: PMC5116259.
37. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959-74.
38. Dietz C, Maasoumy B. Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection-From Drug Discovery to Successful Implementation in Clinical Practice. *Viruses*. 2022;17;14(6):1325. doi: 10.3390/v14061325. PMID: 35746796; PMCID: PMC9231290
39. DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Kim KH, Fontes P. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1172-80. doi: 10.1002/lt.23724. PMID: 23960026.
40. Diniz KGD. Estado nutricional e fatores relacionados ao estilo de vida em pacientes com hepatite c crônica [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
41. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, Moreau R, Vilgrain V, Valla D. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.026. PMID: 24607622.
42. Dusheiko G, Wedemeyer H. New protease inhibitors and direct-acting antivirals for hepatitis C: interferon's long goodbye. *Gut* 2012;61:1647-52. doi:10.1136/gutjnl-2012-302910. PMID: 22936671.
43. Ebadi M, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, et al. Sarcopenia Severity Based on Computed Tomography Image Analysis in Patients with Cirrhosis. *Nutrients* 2020;12:3463. doi: 10.3390/nu12113463.
44. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, et al. From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:1053-1062. doi: 10.1002/jcsm.12349.
45. Endo K, Sato T, Suzuki A, Yoshida Y, Kakisaka K, Miyasaka A, Takikawa Y. Sustained virologic response by direct-acting antivirals suppresses skeletal muscle loss in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;35(9):1602-1609. doi: 10.1111/jgh.14991. Epub 2020 Feb 16. PMID: 31975438.
46. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, Holcombe SA, Wang SC, Segev DL, Sonnenday CJ. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039. PMID: 20670867.
47. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020a; 73: 202-09.
48. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020b;158:1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.

49. Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis-The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018;38:1706-1717. <https://doi.org/10.1111/liv.13876>.
50. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.003. Epub 2013 Dec 9. Erratum in: *J Hepatol* 2014;61:183-4. PMID: 24331294.
51. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.023. PMID: 21371579.
52. Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, Cummings S, Cawthon PM. D3 -Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Feb;10(1):14-21. doi: 10.1002/jcsm.12390. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30900400; PMCID: PMC6438329.
53. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008 Dec;27(6):793-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18718696.
54. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Mar;2(1):1-3. doi: 10.1007/s13539-011-0025-7. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21475620; PMCID: PMC3063883.
55. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:248-54. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01228.x. PMID: 20236138.
56. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press, 1990. ISBN 0472101463.
57. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2540-5. doi: 10.1093/ajcn/34.11.2540. PMID: 6975564.
58. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
59. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Giannelli V, 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;27:328-334
60. Golabi P, Gerber L, Paik JM, et al. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2020;2(6):100171. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100171.
61. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:143-154. doi: 10.1002/lt.24671.

62. Gonzalez MC (2021). Massa muscular, massa magra, massa livre de gordura...é tudo a mesma coisa? <https://nutricaoevida.com.br/2021/02/12/massa-muscular-massa-magra-massa-livre-de-gordura-e-tudo-a-mesma-coisa/>
63. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Sep 2018;21(5):366-374.
64. Gu DH, Kim MY, Seo YS, et al. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2018;24(3):319-330. doi: 10.3350/cmh.2017.0077.
65. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N, Uemoto S. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1413-9. doi: 10.1002/lt.23970. PMID: 25088484.
66. Han E, Lee YH, Kim BK, et al. Sarcopenia is associated with the risk of significant liver fibrosis in metabolically unhealthy subjects with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(3):300-312. doi: 10.1111/apt.14843.
67. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2016;46:743-51. doi: 10.1111/hepr.12616. PMID: 26579878.
68. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2017 Dec;47(13):1359-1367. doi: 10.1111/hepr.12873.
69. Hayashi M, Abe K, Fujita M, et al. Association between sarcopenia and osteoporosis in chronic liver disease. *Hepatol Res* 2018;48:893-904. doi: 10.1111/hepr.13192.
70. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, Jia G, Thomas DM. Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:9-18. doi: 10.1007/s13539-014-0130-5. PMID: 24532493.
71. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal fat free mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc* 2015;74:355- 366. doi: 10.1017/S0029665115000129.
72. Hiraoka A, Michitaka K, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T et al. Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:940-947.
73. Hou L, Deng Y, Wu H, et al. Low psoas muscle index associates with long-term mortality in cirrhosis: construction of a nomogram. *Ann Transl Med* 2020;8(6):358. doi: 10.21037/atm.2020.02.49.
74. Huguet A, Latournerie M, Debry PH, et al. The psoas muscle transversal diameter predicts mortality in patients with cirrhosis on a waiting list for liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nutrition* 2018;51-52:73-79. doi: 10.1016/j.nut.2018.01.008.
75. Ichikawa T, Miyaaki H, Miura S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Kira K, Taura N, Nakao K. Direct- acting Antivirals Improved the Quality of Life, Ameliorated Disease-related Symptoms, and

- Augmented Muscle Volume Three Years Later in Patients with Hepatitis C Virus. *Intern Med*. 2020;59(21):2653-2660. doi: 10.2169/internalmedicine.5102-20. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33132304; PMCID: PMC7691030.
76. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Aug;89(2):465-71. doi: 10.1152/jappl.2000.89.2.465. PMID: 10926627
77. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004;159(4):413-21.
78. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jul;89(1):81-8. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81. Erratum in: *J Appl Physiol* (1985). 2014 May 15;116(10):1342. PMID: 10904038.
79. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). *Monogr Ser World Health Organ*. 1966;53:3-271. PMID: 4960818.
80. Kachaamy T, Bajaj JS, Heuman DM. Muscle and mortality in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 100-2. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.002.
81. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. Version 2. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:113-121. doi: 10.1002/jcsm.12095. PMID: 27239424.
82. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:14686-14695. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14686. PMID: 25356031.
83. Kappus MR, Wegermann K, Bozdogan E, et al. Use of Skeletal Muscle Index as a Predictor of Wait-List Mortality in Patients With End-Stage Liver Disease. *Liver Transpl* 2020;26:1090- 1099. doi: 10.1002/lt.25802.
84. Kim KH, Kim BK, Park JY, et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol* 2020;32:58–65. doi: 10.1097/meg.0000000000001475.
85. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, Kim Y. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci* 2014;29:1253-1259. doi: 10.3346/jkms.2014.29.9.1253. PMID: 25246744.
86. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2013; 19:1396-1402.
87. Kumar V, Benjamin J, Shasthry V, et al. Sarcopenia in Cirrhosis: Fallout on Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10(5):467-476. doi: 10.1016/j.jceh.2019.12.003.
88. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab* 2009;27:456–463.

89. Lee YH, Kim SU, Song K, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology* 2016;63(3):776-86. doi: 10.1002/hep.28376.
90. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010;33:1652-4. doi: 10.2337/dc10-0107
91. Lindqvist C, Brismar TB, Majeed A et al. Assessment of muscle mass depletion in chronic liver disease: Dual-energy x-ray absorptiometry compared with computed tomography. *Nutrition* 2019; 61:93-98.
92. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994;21:55-67.
93. Manguso F & 'gostino iet therapy in virus-related liver disease. In Preedy VR, Lakshman R, Srirajaskanthan R, Watson RR. 1. ed. Estados Unidos: Taylor e Francis Group, 2010. 271 p.
94. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:387-9.
95. Matsudo SM, Araújo T, Matsudo VR, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras AtivFís Saúde* 2001; 6:5-18. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/view/931/1222>
96. Mazzocchi G. Body composition: Where and when. *Eur J Radiol.* 2016 Aug;85(8):1456-60. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.020. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26564096.
97. Menta PL, Correia MI, Vidigal PV, Silva LD, Teixeira R. Nutrition status of patients with chronic hepatitis B or C. *Nutr Clin Pract* 2015;30:290-296. doi: 10.1177/0884533614546168. PMID: 25190687.
98. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, Corradini SG, Siciliano M, Farcomeni A, Attili AF, Berloco P, Rossi M. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int.* 2010;30:208-14. doi: 10.1111/j.1478- 3231.2009.02135.x. PMID: 19840246.
99. Mihai F, Trifan A, Stanciu C, Huiban L, Muzîca C, Lupaşcu-Ursulescu C, Negru D, Savin ML, Gîrleanu I, Cuciureanu T, Sîngeap AM. L3 Skeletal Muscle Index Dynamics in Patients with HCV-Related Compensated Cirrhosis Following Sustained Virological Response after Direct Acting Antiviral Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2021 Nov 10;57(11):1226. doi: 10.3390/medicina57111226. PMID: 34833444; PMCID: PMC8623211.
100. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-42. doi: 10.1002/hep.26141. PMID: 23172780.
101. Montano-Loza AJ & Ebadi M. Definition and diagnosis of sarcopenia in the research and clinical settings. In Tandon P, Montano-Loza. *Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis. The Basics, the*

Challenges, and the Future. 1th ed. Switzerland: Springer; 2020. ISBN 978-3-030-26225-9; ISBN 978-3-030-26226-6 (eBook); doi: 10.1007/978-3-030-26226-6.

- 102.** Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126-135. doi:10.1002/jcsm.12039
- 103.** Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX, Beaumont C, Esfandiari N, Myers RP. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD- Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jul 16;6(7):e102. doi: 10.1038/ctg.2015.31. PMID: 26181291; PMCID: PMC4816259.
- 104.** Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transplant* 2014;20: 640-648.
- 105.** Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;10(2):166-73, 173.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.028. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21893129.
- 106.** Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int* 2020;40 Suppl 1:72-76. doi: 10.1111/liv.14362. Review. PMID: 32077608.
- 107.** Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, et al. Clinical utility of bioimpedance analysis in liver cirrhosis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2017;24:409-416. doi:10.1002/jhbp.455.
- 108.** Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, et al. 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;46:951-963
- 109.** NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS, de 31 de outubro de 2019.
- 110.** Ohara M, Suda G, Kimura M, Maehara O, et al. Analysis of the optimal psoas muscle mass index cut-off values, as measured by computed tomography, for the diagnosis of loss of skeletal muscle mass in Japanese people. *Hepatol Res* 2020;50:715-725. doi: 10.1111/hepr.13499.
- 111.** Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, et al. The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2019;39:2374-2385
- 112.** Pedersen L, Hojman P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*. 2012 Jul 1;1(3):164-167. PubMed PMID: 23700527; PubMed Central PMCID: PMC3609091
- 113.** Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, Figueiredo GM, Montarroyos UR, Braga C, Turchi MD, Coral G, Crespo D, Lima ML, Alencar LC, Costa M, dos Santos AA, Ximenes RA. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13:60. doi: 10.1186/1471-2334-13-60. PMID: 23374914. PMID: 27891296.
- 114.** Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:510-518.

doi:10.1111/apt.13889.

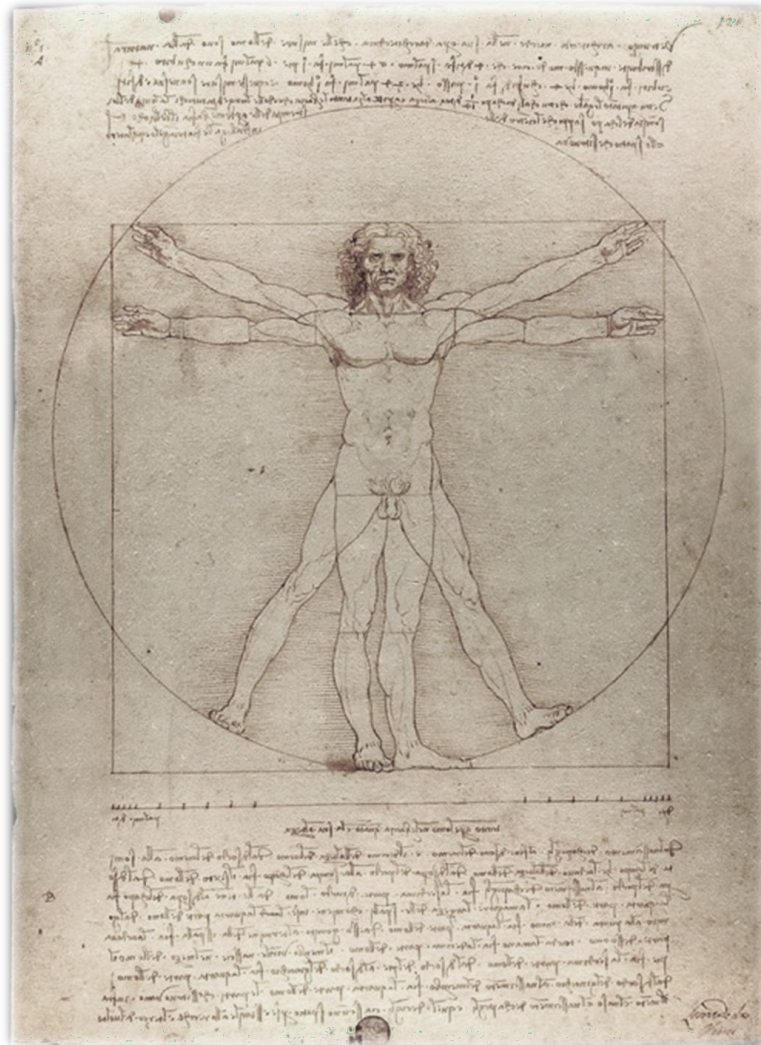
- 115.** Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- 116.** Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8. doi: 10.1111/j.1532- 5415.1991.tb01616.x. PMID: 1991946.
- 117.** Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9). 137
- 118.** Praktijnjo M, Clees C, Pigliacelli A et al. Sarcopenia is Associated with Development of Acute- on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00025. doi:10.14309/ctg.0000000000000025.
- 119.** Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127: 990S-991S.
- 120.** Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 50:1231–1233. 1989.
- 121.** Sakamori R, Yamada R, Shinkai K, Doi A, Tahata Y, Shigekawa M, Kodama T, Hikita H, Yamada T, Tatsumi T, Takehara T. Improvement of Skeletal Muscle Mass after Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment for Hepatitis C Virus in Decompensated Liver Cirrhosis. *Intern Med*. 2021;60(5):745-750. doi: 10.2169/internalmedicine.6029-20. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33642562; PMCID: PMC7990635.
- 122.** Santos LAA, Lima TB, Qi X, et al. Refining dual-energy x-ray absorptiometry data to predict mortality among cirrhotic outpatients: A retrospective study. *Nutrition* 2021;85:111132. doi:10.1016/j.nut.2020.111132
- 123.** Sarrazin C, Hézode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S88-100. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60010-5. PMID: 22300469.
- 124.** Schoppen T, Boonstra A, Groothoff JW, de Vries J, Göeken LN, Eisma WH. The Timed "up and go" test: reliability and validity in persons with unilateral lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Jul;80(7):825-8. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90234-4. PMID: 10414769.
- 125.** Seo D, Lee YH, Park SW, et al. Sarcopenia is associated with non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2020;46:362-369. doi:10.1016/j.diabet.2019.10.004
- 126.** Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80:896-903.
- 127.** Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:765-77. doi: 10.1111/apt.13549.
- 128.** Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to

Clinical Practice. *Nutrients*. 2019;11(10):2454. doi:10.3390/nu11102454

- 129.** Son SW, Song DS, Chang UI, Yang JM. Definition of Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel)* 2021;11:349. doi: 10.3390/life11040349.
- 130.** Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82:128-37. doi: 10.1093/ptj/82.2.128.
- 131.** Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178. PMID: 16729309.
- 132.** Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TT, Vassileva MT. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:547-58. doi: 10.1093/gerona/glu010. PMID: 24737557.
- 133.** Sugimoto R, Iwasa M, Hara N, Tamai Y, Yoshikawa K, Ogura S, Tanaka H, Eguchi A, Yamamoto N, Kobayashi Y, Hasegawa H, Takei Y. Changes in liver function and body composition by direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*. 2018 Apr;48(5):337-344. doi: 10.1111/hepr.12999. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29115717.
- 134.** Tandon P, Montano-Loza AJ. *Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis: The Basics, the Challenges, and the Future*. 1sted. Canadá. 2020.
- 135.** Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, Esfandiari N, Baracos V, Montano-Loza AJ, Myers RP. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209-16. doi: 10.1002/lt.23495. PMID: 22740290.
- 136.** Tokuchi Y, Suda G, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Kubo A, Yoshida S, Fu Q, Yang Z, Hosoda S, Ohara M, Yamada R, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sakamoto N. Possible correlation between increased serum free carnitine levels and increased skeletal muscle mass following HCV eradication by direct acting antivirals. *Sci Rep*. 2021 Aug 16;11(1):16616. doi: 10.1038/s41598-021-96203-z. PMID: 34400736; PMCID: PMC8368156.
- 137.** Tokuchi Y, Suda G, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Ohara M, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Changes in the estimated renal function after hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral agents: Impact of changes in skeletal muscle mass. *J Viral Hepat*. 2021 May;28(5):755-763. doi: 10.1111/jvh.13484. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33587828.
- 138.** Tsien C, Garber A, Narayanan A, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1250-1257. doi:10.1111/jgh.12524.
- 139.** Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;27(3):430-41. doi:
- 140.** Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014 May. 1749-61. doi:

10.1016/S0140-6736(14)60121-5.

- 141.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6. doi: 10.1002/hep.21669. PMID: 17567829.
- 142.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6. doi: 10.1002/hep.21669. PMID: 17567829.
- 143.** 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;68:707-714. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.030
- 144.** Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346. PMID: 12883497.
- 145.** Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide - filling the gaps. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 1:1-5. doi: 10.1111/jvh.12371. PMID: 25560838.
- 146.** Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012. PMID: 25443346.
- 147.** Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J* 2019;40:475.
- 148.** Wojtowicz M, Wilkowski P, Hryniewiecka E, Cieciora T, Paczek L, Ciszek M. Effect of Successful Treatment of Hepatitis C Virus Infection Recurrence With Direct-Acting Antiviral Agents on Physical Performance in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018 Sep;50(7):2027-2030. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.109. Epub 2018 Mar 13. PMID: 30177103.
- 149.** World Health Organization - Global Hepatitis Report, 2017. Geneva. Internet: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed 10 december 2020).
- 150.** World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee Geneva: WHO; 1995. [World Health Organization technical report series 854]
- 151.** Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:859697. doi: 10.1155/2012/859697. PMID: 23197979.
- 152.** Yoh K, Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, Yuri Y, Hasegawa K, Nakano C, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Takata R, Iijima H, Nishiguchi S. Predictors Associated with Increase in Skeletal Muscle Mass after Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10):1135.



Homem vitruviano[§]

Leonardo Da Vinci -1490

RESULTADOS

7.0 RESULTADOS NA FORMA DE APRESENTAÇÃO DE ARTIGOS

Primeiro Artigo: Sarcopenia na hepatite viral crônica: do conceito à relevância clínica

Com o intuito de responder ao **objetivo específico** - Realizar uma revisão de literatura sobre sarcopenia e hepatites virais: características, mecanismos e relevância clínica, foi elaborada a revisão que culminou na confecção do primeiro artigo.

Resumo:

Dentre os fatores de risco da cirrose e do carcinoma hepatocelular, observa-se um aumento da frequência de variáveis metabólicas, contudo, as hepatites virais crônicas B e C, no mundo, permanecem como fatores de risco relevantes associados à doença hepática avançada. Além de danos no fígado, os vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV) associam-se às manifestações extra-hepáticas, incluindo crioglobulinemia mista, doenças linfoproliferativas, doença renal crônica, resistência à insulina, *diabetes* tipo 2, síndrome seca, poliartrite semelhante à artrite reumatoide e produção de autoanticorpos. Recentemente, esta lista cresceu e inclui, também, a perda de músculo esquelético denominada "sarcopenia". A perda de massa muscular ou função muscular é uma característica significativa da desnutrição em pacientes cirróticos e é detectada em aproximadamente 23,0% a 60,0% dos pacientes com doença hepática avançada. No entanto, entre os estudos previamente publicados, há heterogeneidade significativa em relação às etiologias das doenças hepáticas e aos métodos usados para diagnosticar a sarcopenia. Em particular, a interação entre sarcopenia, hepatites virais crônicas B e C não foi completamente esclarecida. A sarcopenia pode resultar de uma interação complexa e multifacetada entre vírus-hospedeiro-ambiente em indivíduos cronicamente infectados pelo HBV ou HCV. Assim, na presente revisão, fornecemos uma visão geral do conceito, prevalência, relevância clínica e mecanismos potenciais implicados na presença de sarcopenia em pacientes com hepatite viral crônica, com ênfase nos resultados clínicos, que têm sido associados à perda de músculo esquelético nesses pacientes. Uma visão abrangente da sarcopenia em indivíduos cronicamente infectados com HBV ou HCV, independentemente do estágio da doença hepática, reforçarão a necessidade de uma abordagem integrada de educação médica/nutricional/física no cotidiano do cuidado clínico dispensados aos pacientes com hepatites virais crônicas B e C.

Palavras-Chave: Hepatite B crônica; Hepatite C crônica; Sarcopenia; Perda muscular esquelética; Cirrose; desfechos clínicos.



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Hepatol 2023 May 27; 15(5): 649-665

DOI: 10.4254/wjh.v15.i5.649

ISSN 1948-5182 (online)

MINIREVIEWS

Sarcopenia in chronic viral hepatitis: From concept to clinical relevance

Marta Paula Pereira Coelho, Pedro Alves Soares Vaz de Castro, Thaís Pontello de Vries, Enrico Antônio Colosimo, Juliana Maria Trindade Bezerra, Gifone Aguiar Rocha, Ludana Diniz Silva

Specialty type: Nutrition and dietetics

Provenance and peer review: Invited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0

Grade B (Very good): B

Grade C (Good): C

Grade D (Fair): 0

Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Morozov S, Russia; Yang SS, Taiwan

Received: December 31, 2022

Peer-review started: December 31, 2022

First decision: January 30, 2023

Revised: February 17, 2023

Accepted: April 6, 2023

Article in press: April 6, 2023

Published online: May 27, 2023



Marta Paula Pereira Coelho, Thaís Pontello de Vries, Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Pedro Alves Soares Vaz de Castro, Medical Undergraduate Student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Enrico Antônio Colosimo, Department of Statistics, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Juliana Maria Trindade Bezerra, Department of Biological Sciences, Universidade Estadual do Maranhão, Açailândia 65715-000, Maranhão, Brazil

Juliana Maria Trindade Bezerra, Post-Graduate Programme of Animal Science, Universidade Estadual do Maranhão, São Luiz do Maranhão 65.055-310, Maranhão, Brazil

Gifone Aguiar Rocha, Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Luciana Diniz Silva, Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Corresponding author: Luciana Diniz Silva, MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av Alfredo Balena 190 s245, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil. luciana@lucianasilva@gmail.com

Abstract

Although the frequency of metabolic risk factors for cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) is increasing, chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) remain the most relevant risk factors for advanced liver disease worldwide. In addition to liver damage, hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are associated with a myriad of extrahepatic manifestations including mixed cryoglobulinaemia, lymphoproliferative disorders, renal disease, insulin resistance, type 2 diabetes, sicca syndrome, rheumatoid arthritis-like polyarthritis, and autoantibody production. Recently, the list has grown to include sarcopenia. Loss of muscle mass or muscle function is a critical feature of malnutrition in cirrhotic patients and has been found in approximately 23.0%-60.0% of patients with advanced liver disease. Nonetheless, among published

studies, there is significant heterogeneity in the aetiologies of hepatic diseases and measurement methods used to determine sarcopenia. In particular, the interaction between sarcopenia, CHB and CHC has not been completely clarified in a real-world setting. Sarcopenia can result from a complex and multifaceted virus-host-environment interplay in individuals chronically infected with HBV or HCV. Thus, in the present review, we provide an overview of the concept, prevalence, clinical relevance, and potential mechanisms of sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis, with an emphasis on clinical outcomes, which have been associated with skeletal muscle loss in these patients. A comprehensive overview of sarcopenia in individuals chronically infected with HBV or HCV, independent of the stage of the liver disease, will reinforce the necessity of an integrated medical/nutritional/physical education approach in the daily clinical care of patients with CHB and CHC.

Key Words: Chronic hepatitis B; Chronic hepatitis C; Sarcopenia; Skeletal muscle loss; Cirrhosis; Clinical outcomes

©The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: Sarcopenia is a key feature of malnutrition in liver cirrhosis and has been found in approximately 23.0%-60.0% of patients with advanced hepatic disease. Skeletal muscle loss is associated with poor quality of life and increased mortality, which are significant cirrhosis-related complications. In individuals chronically infected with hepatitis B virus or hepatitis C virus, the muscle-liver-immune crosstalk during the development of sarcopenia has not been completely clarified. Based on these findings, an overview of the concept, prevalence, clinical relevance, and potential mechanisms of sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis is of utmost importance.

Citation: Coelho MPP, de Castro PASV, de Vries TP, Colosimo EA, Bezerra JMT, Rocha GA, Silva LD. Sarcopenia in chronic viral hepatitis: From concept to clinical relevance. *World J Hepatol* 2023; 15(5): 649-665

URL: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v15/i5/649.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v15.i5.649>

INTRODUCTION

Globally, chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) were responsible for almost 96.0% of the 1.3 million deaths related to hepatitis viruses in 2015[1,2]. Two-thirds of the global burden of cirrhosis could be attributed to hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections[2] and approximately 720000 deaths involving chronically infected individuals have occurred, mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC)[1,2].

HBV and HCV affect hepatocytes and can cause both acute and chronic diseases[3]. Individuals with long-term chronic infections have a considerable risk of developing cirrhosis and HCC during their lifetime[3]. Although the frequency of metabolic risk factors for cirrhosis and HCC, such as metabolic syndrome, obesity, type II diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing, HBV and HCV are currently the most relevant global risk factors for severe hepatic diseases[4,5].

In addition to potential liver diseases, HCV infection is associated with several extrahepatic manifestations, including mixed cryoglobulinaemia, lymphoproliferative disorders, renal disease, insulin resistance, type 2 diabetes, sicca syndrome, rheumatoid arthritis-like polyarthritis, and autoantibody production[6]. Similar to CHC, CHB can be associated with extrahepatic systemic and/or autoimmune manifestations such as systemic vasculitis, glomerulonephritis, and cutaneous manifestations[7].

Numerous studies have demonstrated that both CHB and CHC are associated with nutritional disorders, especially in hepatic cirrhosis, and patients with impaired metabolic function of the liver are at a high risk of malnutrition. This nutritional abnormality has been identified in 13.0%-70.0% of patients with liver disease[8,9] and it is associated with poor quality of life[10-12] and relevant cirrhosis-related complications such as sepsis[13], refractory ascites[14], hepatic encephalopathy[15,16], spontaneous bacterial peritonitis[17], reduced survival[18], and high mortality[19-21]. Taken together, malnourishment and liver cirrhosis contribute to skeletal muscle wasting, an important marker of malnutrition. Loss of muscle mass or muscle function is the key feature of malnutrition in cirrhotic patients and has been found in approximately 23.0%-60.0% of patients with advanced liver disease[9,22-25].

Sarcopenia has been considered a relevant topic in clinical hepatology settings, and a comprehensive overview of skeletal muscle loss in individuals chronically infected with HBV or HCV, independent of

the stage of the liver disease, will strengthen an integrated medical/nutritional/physical education approach in the daily clinical care of patients with CHB and CHC.

Thus, we first contextualised our review in relation to the connection between liver and nutrient metabolism. We then briefly reviewed the origin of the concept of sarcopenia along with the progress in understanding viral hepatitis biology and its related clinical manifestations. Finally, we performed a review to identify and summarise available data on the prevalence and clinical implications of sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis.

Essential crosstalk between liver metabolic functions and nutrient metabolism in the body

It is well known that liver plays a central role in the metabolism of nutrients, including macronutrients/micronutrients, vitamin storage and processing, and oxidant/antioxidant balance[26-29]. Hepatic dysfunction can impair the entire spectrum of metabolic and nutritional processes in the body. Therefore, liver diseases are strongly associated with nutritional disorders[9,23,25]. In fat metabolism, hepatocytes break down fats to generate energy[30]. In carbohydrate metabolism, hepatic cells are capable of storing or releasing glucose and contribute to maintaining a constant blood glucose level in circulation[31].

Additionally, the liver is crucial for maintaining protein and nitrogen metabolism[32]. Hepatic cells perform important functions in the balance between protein synthesis and degradation. In healthy individuals, the blood ammonia level originating from amino acid metabolism is controlled by functional hepatic glutamine metabolism and urea cycle in the liver[33,34]. In the presence of cirrhosis, hepatocyte dysfunction is associated with a state of overall protein deficiency and hyperammonaemia. In this setting, glutamine synthesis from glutamate in skeletal muscle mass plays a significant compensatory role in ammonia disposal[33-35].

Although glutamine synthetase activity is low in skeletal muscle[36] because of its large mass, skeletal muscle is quantitatively the most important site of glutamine synthesis. Ammonia uptake by appendicular muscle has been measured in patients with acute liver failure[37] and was estimated to be 100 nmol/100 g/min. In chronic liver disease, skeletal muscle also functions as an important extrahepatic site for the removal of ammonia[34,38].

Skeletal muscle encompasses 30.0%-40.0% of the total body mass; thus, this organ is the primary protein store in the human body[39]. The protein turnover balance is responsible for maintaining normal skeletal muscle mass[40]. Increased plasma ammonia levels have been linked to sarcopenia, as a potential mediator of muscle depletion in cirrhosis. Several investigations, including those using animal models, have demonstrated that hyperammonaemia stimulates myostatin expression[41-43]. Myokine is a well known inhibitor of protein synthesis[12]. Furthermore, hyperammonaemia results in muscle mitochondrial dysfunction, increased formation of reactive oxygen species, and oxidative stress, which impair muscle function and repair[44].

This evidence sheds light on the potential pathophysiological mechanisms involved in the liver-muscle axis in hepatic fibrosis[12,35]. Various investigations have shown that skeletal muscle wasting is associated with the progression and poor prognosis of chronic hepatopathy[9,17-21,45-47].

Definition of sarcopenia in different scenarios – from the aging process to hepatic diseases

Sarcopenia and chronic viral hepatitis timelines: Understanding the potential interactions between muscle, liver, and chronic viral hepatitis. The neurologist MacDonald Critchley wrote a manuscript 90 years ago titled “The neurology of old age”[48], which is recognised as the first publication demonstrating age-related skeletal muscle loss. Later, in 1970, Nathan Shock conducted the Baltimore Study of Aging, in which functional changes with age were observed in physiological systems such as sensory, cardiovascular, respiratory, and renal systems[49,50]. However, the term sarcopenia from the Greek words “sarx” (flesh or muscle) and “penia” (loss) was first coined by Rosenberg in the late 1980s. According to the author, no decline is more dramatic or potentially more functionally significant than the loss of muscle mass with advancing age[50]. Thus, in the first stage of concept elaboration, sarcopenia was operationally described as a gradual loss of muscle mass based on methods estimating muscle mass[50]. A pioneering study by Baumgartner *et al*[51] (1998) described sarcopenia as when the appendicular skeletal muscle mass measured by the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and adjusted for squared height, was less than two standard deviations below the sex-specific means of healthy young adult individuals. However, following studies have shown that the loss of muscle function, defined as muscle strength and power, is two to five times higher than muscle mass wasting and is significantly linked to adverse outcomes[52,53].

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) defined sarcopenia as a syndrome characterised by gradual and generalised loss of skeletal muscle mass and strength[54,55]. Finally, in 2016, sarcopenia was recognised as a disease in the 10th Edition of the International Classification of Diseases with the ICD code 10 - M62.84: Muscle insufficiency[56,57].

Although sarcopenia was originally recognised as an age-related loss of skeletal muscle mass, this clinical condition has been expanded to include loss of muscle function; in addition, it is related to a broad range of chronic diseases[58,59]. Translating this definition into the hepatic disease panorama, several studies have demonstrated that sarcopenia is of utmost significance[9,17-21,58]. Nevertheless, in literature, the term sarcopenia is marked by multiple definitions, diverse methods used to measure

skeletal muscle mass, and heterogeneous study designs enrolling patients with cirrhosis of different aetiologies[58,59]. In addition, the major part of the investigations targeting sarcopenia in patients with hepatic diseases evaluated only the skeletal muscle mass[58,59]. Despite these conundrums, we have to bear in mind that most of the cirrhotic patients with skeletal muscle loss included in previous investigations had chronic viral hepatitis.

Although many studies have shown a relationship between liver damage and sarcopenia, the mechanisms underlying skeletal muscle injury have not been completely clarified. Sarcopenia can result from a complex and multifaceted virus-host-environment interplay in individuals chronically infected with HBV or HCV.

Concerning the overlap between viral hepatitis[60-64] and sarcopenia timelines[48-51,65-67] (Figure 1), even before Rosenberg proposed the term sarcopenia[50], Storch (1984) reported a clinical case of 'lupoid' hepatitis with the detection of hepatitis B core antigen (HBcAg) in motor endplates and cross-striations of skeletal muscle in a 12-year-old female patient[67]. Although the diagnostic significance and causes of the described findings were unclear, extrahepatic deposition of this viral marker has been proposed as an indicator of HBV replication in skeletal muscle[67]. Subsequently, inclusion body myositis, a chronic progressive inflammatory myopathy in the elderly, was associated with HCV infection[68,69].

In particular, the prevalence of sarcopenia has been associated with the progression of liver fibrosis [24,70,71]. A study by Hiraoka *et al*[71] (2016) in Japan, using computed tomography and handgrip strength (based on the EWGSOP criteria), found sarcopenia in 7.1%, 11.8%, and 21.9% of the patients with chronic viral hepatitis B and/or C without cirrhosis, with compensated (Child-Turcotte-Pugh A), and decompensated (Child-Turcotte-Pugh B/C) cirrhosis, respectively. Bering *et al*[72] (2017), also using the reference values recommended by EWGSOP, identified the presence of sarcopenia in 7.1% and 11.8% of the non-cirrhotic and compensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh A) Brazilian patients, respectively. In both studies, 7.0% of the CHC subjects had sarcopenia prior to the onset of cirrhosis[71, 72]. In line with these findings, a cross-sectional study from the National Health Examination and Nutrition showed that low muscle mass, as evaluated by mid-upper arm circumference measurements, antedates the development of cirrhosis in American patients with CHC[73]. Taken together, these data shed light on putative risk factors for skeletal muscle loss other than advanced hepatopathy-related factors. Among the potential predictors, virus, host, and environmental factors, such as viral load/genotype, nutritional status, and immune response should be highlighted.

Currently, advancements in direct-acting antiviral agents (DAAs) have resulted in outstanding improvements in the management of patients chronically infected with HCV, with sustained virological response rates that surpass 95.0% in real-life scenarios[74]. Treatment with DAAs is safe and effective and has been associated with liver and non-liver benefits, such as the prevention of hepatic disease progression and improvements in quality of life scores[74,75]. However, a study showed that DAA-induced clearance does not completely restore the altered cytokine and chemokine milieu in CHC patients[76]. Hence, in these individuals, cytokine and chemokine signatures vary depending on the stage of the liver disease and the response to antiviral therapy[77-80]. This knowledge can be transferred to the muscle-liver axis in the context of HCV eradication, especially with the introduction of interferon-free (IFN-free) treatments in clinical practice. More recently, results from interventional studies have demonstrated that HCV eradication by DAAs suppresses skeletal muscle loss in patients with CHC[81-84], suggesting a direct role of the virus in muscle mass depletion. However, the role played by the host immune response, especially pro-inflammatory effects, on skeletal muscle cells in CHC should not be overlooked[6,77-79,85]. Future longitudinal and multicentre studies are required to reduce this gap in knowledge.

Concerning extrahepatic manifestations of HCV infection, several studies suggest that an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines might induce immune activation in sites outside the liver, and consequently, generate a wide range of systemic symptoms and signals, including myalgia, weakness, fatigue, nausea, abdominal pain, weight loss, arthralgia, purpura, Raynaud's phenomenon, xerostomia, dry eyes, depressive feelings, and anxious mood[6,86]. Therefore, CHC has been identified as a systemic disease, and 40%-74% of patients chronically infected with HCV may develop at least one non-liver manifestation throughout the clinical course of the infection[86].

It is generally acknowledged that the mechanisms involved in HCV-related extrahepatic manifestations are attributable to antibody- and cell-mediated immune responses[87-90]. Among these mechanisms, cryoglobulinaemia (type II cryoglobulin) is associated with chronic HCV[6,86]. Cryoglobulins are immunoglobulins that precipitate *in vitro* at temperatures < 37 °C and solubilise upon warming. HCV can trigger the expansion of B cell clones that secrete monoclonal IgM with rheumatoid factor activity. IgM then binds to polyclonal IgG molecules, which recognise HCV antigens. The resulting immunocomplexes activate complement proteins, which bind cell receptors on endothelial cells, leading to the recruitment of mononuclear and polymorphonuclear cells resulting in vasculitis. Vasculitis may occur in the brain, skin, joints, kidneys, lungs, heart, and digestive tract[6,86]. Another site that may be affected by immune-mediated occurrence is the skeletal muscle. Although secondary sarcopenia is frequently identified in patients with cirrhosis, the mechanisms underlying the interaction between the loss of skeletal mass, inflammatory mediators, and chronic viral hepatitis are still unclear. Given the potential role of circulating pro-inflammatory cytokines in mediating age-related sarcopenia

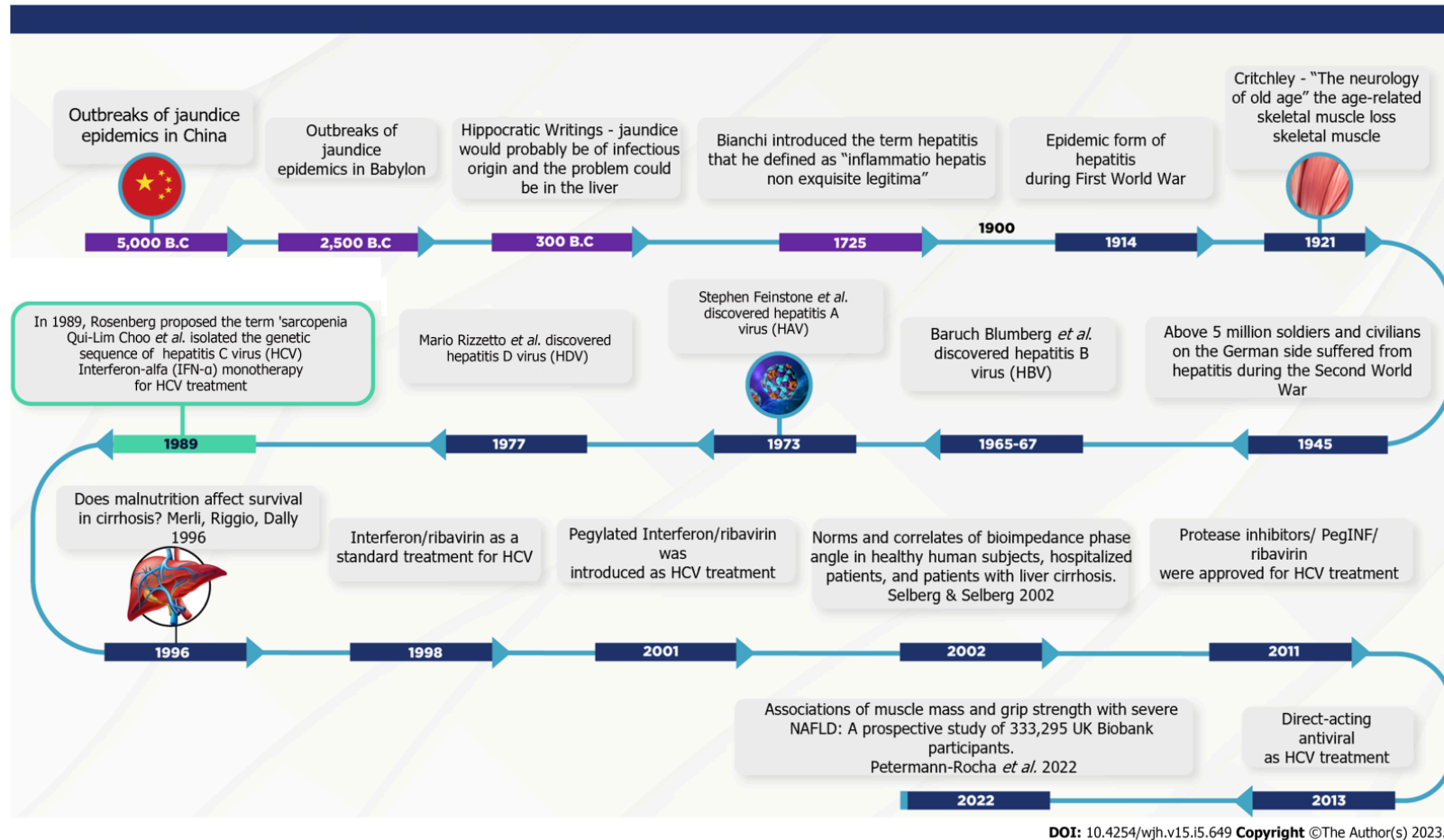


Figure 1 Timeline of the knowledge evolution in the chronic viral hepatitis and sarcopenia fields.

[91,92], the effects of these inflammatory mediators on the pathogenesis of skeletal muscle loss occurring in HBV and HCV should be evaluated.

Other potential predictors of sarcopenia in chronic viral hepatitis should be considered, such as environmental factors, which are strongly linked to nutritional disorders and muscle homeostasis. Several lifestyle aspects in individuals with CHB and CHC may contribute to muscle damage, such as dietary patterns, diet-related non-communicable diseases, sedentarism, cigarette smoking, alcohol, and non-alcohol substance use. Analysing data from the Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-2011, Han *et al*[93] observed that sarcopenia was independently associated with liver fibrosis in patients with CHB. The authors also observed that when the study population was stratified according to metabolic factors, sarcopenia was independently associated with fibrosis among subgroups with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, and liver steatosis.

More recently, Santos *et al*[94] (2022), used DXA, handgrip strength, and Timed Up and Go test to show that in patients with CHB, the presence of metabolic-associated fatty liver disease and central obesity was associated with low muscle mass and strength. Although secondary sarcopenia is a well-known predictor of liver fibrosis in patients with NAFLD[95], the interaction between sarcopenia and CHB is poorly understood. These findings encourage the evaluation of metabolic and skeletal muscle loss among individuals chronically infected with HBV and reinforce the need for further large-scale case-control studies.

Few studies have examined the effects of antiviral treatment on muscle mass in CHB patients. In an investigation centred on the measurement of psoas major muscle using computed tomography before and after long-term entecavir therapy, no significant change in the muscular area was identified in any of the patients, but a significant increase was detected in the group of patients with serum albumin < 4 g/dL before treatment[96]. In contrast, Kim *et al*[97] (2020) investigated the dynamic association between changes in fibrosis and muscle mass during antiviral therapy and reported that appendicular skeletal muscle mass (ASM) significantly decreased during treatment of HBV infection.

Approximately 462 million adults worldwide are underweight, whereas 1.9 billion are either overweight or obese[98,99]. According to the World Health Organization definition, the double burden of malnutrition is characterised by the coexistence of undernutrition along with overweight, obesity, or diet-related non-communicable diseases within individuals, households, and populations across the course of life[98,99]. Furthermore, a growing body of evidence has shown that excessive food intake and lack of physical exercise, considered serious characteristics of the modern lifestyle, have also been verified in patients with liver disease[100,101]. Health professionals face a great challenge particularly in the management of CHB and/or CHC patients, because malnutrition and overweight can simultaneously be present in a patient[47,102]. Sarcopenic obesity, which is characterised by a decrease in ASM and excess body fat, is associated with increased mortality and influences the metabolic profile and physical performance compared with clinical manifestations alone[47,100]. Consequently, an improvement in the comprehension of body composition and nutritional status of chronically infected HBV and HCV individuals, regardless of the severity of the liver disease, is highly relevant for clinicians, dieticians, and specialists in hepatic diseases[101,102].

PREVALENCE AND CLINICAL IMPLICATIONS ASSOCIATED WITH SARCOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Sarcopenia is a relevant risk factor for adverse outcomes in cirrhotic patients[12,18]. As mentioned earlier, among the objectives of this review, we aimed to identify and summarise the available data on the prevalence and adverse clinical outcomes of sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis. The steps involved in the review process are as follows:

Literature search

We first performed a sequential electronic search using PubMed, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health on September 1, 2022 to identify published scientific reports on sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis. The search included studies that were published between January 1995 and September 2022. To do the research, a combination of the following descriptors was used: "hepatitis C", "chronic hepatitis C", "hepatitis B", "chronic hepatitis B", "sarcopenia", "low muscle mass", "sarcopenic obesity", "skeletal muscle mass", and "skeletal muscle" (Supplementary material).

The eligibility of the articles was evaluated by two independent reviewers (MPPC and TPV). Duplicate articles were excluded from the analysis. The articles were selected by title, abstract, and full text in separate and sequential steps, following the predefined inclusion and exclusion criteria. To evaluate whether the articles met all previously established criteria, each article was analysed individually. A third reviewer resolved the disagreements between the two reviewers.

Eligibility criteria

We used the Patients, Intervention, Comparison, Outcome model to develop literature search strategies [103]. Eligible manuscripts included adults aged ≥ 18 years who were chronically infected with HBV or HCV. We also considered the following conditions: presence of inpatients and outpatients, sample size of at least 30 subjects, and loss of skeletal muscle mass and/or function as the variable of interest. In addition, the clinical outcomes included infectious and noninfectious complications (clinical outcomes), increased length of hospital stay, mortality, survival, and health-related quality of life scores. Moreover, data on the prevalence of low skeletal muscle mass and/or function, including pre-sarcopenia, sarcopenia, and sarcopenic obesity, independent of the grade of liver fibrosis, were also assessed.

Quality assessment

The methodological quality of the studies was assessed by two independent reviewers using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools applicable to each specific study design [104]. Each criterion was assessed as “yes” (fulfilled), “no” (not fulfilled), or “unclear”. Any differences in opinion between the reviewers regarding the methodological quality were resolved by consensus through direct discussion. Disagreements were resolved through discussion with a third research member.

A total of 1427 articles were identified in the aforementioned databases. After discarding duplicates, non-English language papers, and non-relevant articles, 17 full-length published articles were selected for appraisal and were retained in the current mini-review (Supplementary material).

Prevalence, definitions, and clinical outcomes associated with sarcopenia

One of the most remarkable consequences of aging is the involuntary loss of muscle mass, strength, and function, termed sarcopenia [54-56]. Various attempts have been made to apply this operational definition to hepatic disease settings, as summarised in Table 1 [47,71-73,93,94,105-109,110-114,115]. The designs of the 17 included studies were retrospective cohort ($n = 8$), cross-sectional ($n = 8$), and prospective cohort ($n = 1$). Most of the studies were performed in Asia (7/17, six in Japan and one in Korea [71,93,108,109,111,112,114]) and America (four in the United States [73,106,107,115], two in Canada [47,105], and two in South America [72,94]), while one each was performed in Europe [113], and in Australia/Oceania [110]. The overall sarcopenia prevalence varied from 3.8% to 53.7% in the 17 studies.

The median age of the participants ranged from 49.2 to 70.5 years [112,113]. One study included only men [110] while all the others were mixed-sex investigations, with the number of women varying between 26 [72] and 9287 [73]. Different aetiologies of liver diseases were observed in these studies [47,71-73,93,94,105-109,110-114,115]; with respect to chronic viral hepatitis, two studies included only patients chronically infected with HBV [93,94] and HCV [72]. In 53.0% of the investigations, sarcopenia was diagnosed according to one of the four consensus diagnostic criteria for age-related sarcopenia proposed by the Asian Working Group for Sarcopenia, EWGSOP, the Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project, and the Japan Society of Hepatology [71,72,93,108,111,112,114,115]. Muscle mass was measured using computed tomography in the majority of studies (8/17 studies [47,71,105-107,109,111,113]), followed by bioelectrical impedance analysis (4/17 [108,112,114,115]), DXA (4/17 studies [72,93,94,110]), and anthropometric measurements (1/17 studies [73]). Muscle strength was measured using handgrip strength in 5/17 studies [71,72,94,112,114]. Physical performance was evaluated in two studies [94,112].

The studies reported results for approximately six different types of outcomes: mortality (five studies [47,105,106,110,113]), decreased survival (four studies [108,109,113,114]), severity of liver fibrosis (two studies [71,93]), osteopenia/osteoporosis and vertebral fractures (two studies [72,112]), while one each identified poor quality of life [111], and malnutrition [72]. In HBV scenario, sarcopenia was associated with metabolic derangements, central obesity, and metabolic syndrome [93,94].

DISCUSSION

Globally, sarcopenia is a research hotspot [116] and its clinical significance in patients with chronic liver disease is of utmost importance. In cirrhosis, sarcopenia intensely affects the health status and health-related quality of life [10,13-17,18-21]. Muscle wasting that affects cirrhotic patients is accelerated, and losses greater than 3.0% annually have been related to adverse outcomes [59].

Despite the awareness and clinical recognition of sarcopenia in cirrhotic patients, large heterogeneity permeates studies focused on sarcopenia in these individuals. It should be highlighted that in literature, the term sarcopenia is marked by multiple definitions, diverse measurement methods, and heterogeneous study designs enrolling patients with cirrhosis of diverse aetiologies and different stages of liver fibrosis [59]. In addition, most investigations targeting sarcopenia in patients with hepatic diseases have evaluated only skeletal muscle mass [59].

In the current review, the overall prevalence of sarcopenia varied from 3.8% to 53.7%. This difference can be attributed to the different criteria used to detect sarcopenia. In patients with chronic liver disease, there is neither a gold-standard definition nor a universal operational criterion for identifying sarcopenic cases. Additionally, the aetiology of the liver disease and severity of hepatic fibrosis varied

Table 1 Summary of main studies investigating the association between sarcopenia and adverse clinical outcomes in the context of chronic hepatopathies including patients chronically infected with hepatitis B or C virus, n (%)

Ref.	Study location	Study design	Diagnosis of sarcopenia	Study population (n)	Age, yr ¹	Sex (M/ F) (n)	Aetiology of liver disease, n (%)	Overall prevalence of sarcopenia (%)	Prevalence of sarcopenia according to the severity of the liver disease (%)	Clinical outcome/main results
Montano-Loza <i>et al</i> [105], 2012	Canada	Retrospective cohort	CT at the level of the third lumbar vertebrae (L3 SMI, ≤ 38.5 cm ² /m ² for women and ≤ 52.4 cm ² /m ² for men)	112 cirrhotic patients evaluated for LT	54.0 \pm 1.0	78/34	Alcohol 25 (22.0); HCV 32 (29.0); Alcohol + HCV 18 (16.0); HBV 2 (2.0); Autoimmune 21 (19.0); Others 14 (13.0)	40	Not mentioned	Sarcopenia, Child-Pugh score, and MELD score were associated with mortality
Krell <i>et al</i> [106], 2013	United States	Retrospective cohort	CT-measured psoas muscle; Sex-stratified TPA terciles; Criteria for cutoff: Lowest TPA tercile	207 adult patients who underwent LT	51.7 \pm 9.8	129/78	HCV 54 (26.1); HBV 9 (4.4); Alcohol 30 (14.5); Autoimmune 47 (22.7); NASH 8 (3.9); HCC 52 (25.1); Others 28 (13.5); More than one indication for liver transplantation 21 (10.1)	-	Not mentioned	Sarcopenia was associated with a heightened risk for post-transplant infections and mortality
Gowda <i>et al</i> [73], 2014	United States	Cross-sectional	MUAC below the 10 th percentile for age- and sex-matched reference values	18513 NHANES participants	HCV -39.3 \pm 8.5; HCV + 47 \pm 5.8	HCV- 8923/9287; HCV+ 197/106	303 (1.6%) had CHC	Low MUAC HCV+ 42/303 (13.8); HCV-1220/18210 (6.7)	HCV+ without significant liver fibrosis (APRI \leq 1.5)	CHC was associated with low MUAC, even in the absence of advanced liver disease
Yadav <i>et al</i> [107], 2015	United States	Prospective cohort	CT at the level of the third lumbar vertebrae; (L3 SMI, ≤ 38.5 cm ² /m ² for women and ≤ 52.4 cm ² /m ² for men)	213 cirrhotic patients evaluated for LT	55.3 \pm 8.6	129/84	HCV 94 (44.0); Alcohol 34 (16.0); NASH 29 (13.6); PBC/PBS 16 (7.5); Cryptogenic cirrhosis 13 (6.1); Others 26 (12.2)	22.2	Not mentioned	Sarcopenia was not associated with mortality, poor quality of life, and functional capacity
Hiraoka <i>et al</i> [71], 2016	Japan	Cross-sectional	CT-measured psoas muscle and HGS-measured muscle strength AWGS and EWGSOP criteria	807	67.1 \pm 10.0	466/341	HCV 511 (63.3); HBV 134 (16.6); HBV and HCV 3 (3.7); Alcohol 45 (5.6); Others 114 (14.1); Previous or current HCC 256 (31.7)	3.9–16.7 (AGWS); 7.1–21.9 (EWGSOP)	[CH, LC Child-Pugh (A, and B/C)]; AGWS; 3.9, 4.8, 16.7; EWGSOP; 7.1, 11.8, 21.9	Prevalence of sarcopenia increased with the progression of chronic liver disease
Montano-Loza <i>et al</i> [47], 2016	Canada	Retrospective cohort	CT at the level of the third lumbar vertebrae; (L3 SMI, ≤ 41.0 cm ² /m ² for women and ≤ 53.0 cm ² /m ² for men)	678	56.0 \pm 1.0 to 58.0 \pm 1.0	457/221	HCV 269 (40.0), alcohol 153 (23.0), NASH and cryptogenic cirrhosis 96 (14.0); Autoimmune liver disease 55 (8.0); HBV 43 (6.0); Others not specified 5 (1.0); Concomitant HCC 291 (43.0)	Sarcopenia 292 (43.0), Sarcopenic obesity 135 (20.0), Myosteatosis 353 (52.0), Sarcopenia and myosteatosis 176 (26.0)	Child-Pugh (A, B, C); Sarcopenia 12.7, 51.0, 36.3; Sarcopenic obesity; 8.9, 47.4, 43.7; Myosteatosis 12.2, 51.0, 36.8	Sarcopenia and myosteatosis were independently associated with a higher long-term mortality in cirrhosis

Nishikawa <i>et al</i> [108], 2017	Japan	Cross-sectional	BIA-measured upper limb skeletal muscle mass (kg) AWGS cutoff (SMI, ≤ 7.0 kg/m ² for men and ≤ 5.7 kg/m ² for women)	383	65.2 \pm 10.3	205/178	HBV 32 (8.3); HCV 235 (61.4); Others 116 (30.3)	136 (35.5)	No association with Child-Pugh score	Sarcopenia was associated with low overall survival in male patients
Bering <i>et al</i> [72], 2018	Brazil	Cross-sectional	DXA-measured ASMI with EWGSOP cutoff (ASMI, ≤ 7.26 kg/m ² for men and ≤ 5.45 kg/m ² for women)HGS-measured muscle strength - EWGSOP criteria	104	50.5 \pm 11.3	78/26	CHC patients without cirrhosis 70 (67.3), with compensated cirrhosis 34 (32.7)	Low muscle strength 29 (27.9), Low ASMI 15 (14.4); Sarcopenia 9 (8.7); Sarcopenic obesity 3 (3.8)	Sarcopenia without cirrhosis 5 (7.1) with compensated cirrhosis 4 (11.8)	Sarcopenia was associated with bone mineral content and malnutrition. BMI was normal in 88.9% of sarcopenic patients and in all patients with sarcopenic obesity. The mid-arm muscle circumference was positively correlated with ASMI
Han <i>et al</i> [93], 2018	Korea	Cross-sectional	DXA-measured ASMI with sarcopenia defined as the lowest quintile for sex-specific sarcopenia index cutoff values (< 0.89 for men and < 0.58 for women) modified from the criteria, were adapted from the FNIIH Consensus	506	Non-sarcopenic 48.5 \pm 12.9; Sarcopenic 48.5 \pm 12.9	258/248	CHB significant fibrosis according to FIB4without sarcopenia160/407 (39.3)with sarcopenia57/99 (57.6)	99 (19.6)	Not mentioned	Sarcopenia was associated with significant fibrosis, specifically in CHB patients with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, and liver steatosis
Kamo <i>et al</i> [109], 2019	Japan	Retrospective cohort	CT at the level of the third lumbar vertebrae; Sarcopenic obesity as the combination of low SMI (< 40.31 cm ² /m ² for men; < 30.88 cm ² /m ² for women) and either VFA ≥ 100 cm ² or BMI ≥ 25 kg/m ²	277	54.0 [18.0–69.0]	134/143	HCC 74 (26.7), HCV and/or HBV 60 (21.7), Cholestatic disease 56 (20.2); Others 87 (31.4)	Groups divided according to SMI and VFA or BMI; Without sarcopenia/non-obesity (NN); $n = 167$ (60.0)/ $n = 179$ (65.0); Without sarcopenia/obesity (NO); $n = 55$ (20.0)/ $n = 43$ (15.0); Sarcopenia/ non-obesity (SN); $n = 46$ (17.0)/ $n = 49$ (18.0); Sarcopenia/obesity (SO); $n = 9$ (3.0)/ $n = 6$ (2.0)	Groups divided according to SMI and VFA Child-Pugh A, B/C; Sarcopenia/non-obesity (SN); 13 (28.3)/33 (71.7); Sarcopenia/obesity (SO) 4 (44.4)/5 (55.6); Groups divided according to SMI and BMIChild-Pugh A, B/C; Sarcopenia/ non-obesity (SN); 12 (24.5)/37 (75.5); Sarcopenia/obesity (SO) 5 (8.3)/1 (1.7)	Patients with sarcopenic obesity showed worse survival after LDLT compared to non-sarcopenic/non-obesity patients
Sinclair <i>et al</i> [110], 2019	Australia	Retrospective cohort	DXA-measured ASMI - cutoff (ASMI, ≤ 7.26 kg/m ² for men)	420	55.4 [49.1–59.4]	Male, 420	HCC 119 (28.3), HCV 102 (24.3), Alcoholic cirrhosis 53 (12.6), Primary sclerosing cholangitis 43 (10.2), NAFLD 26 (6.2); Others autoimmune and metabolic conditions, 77 (18.3)	130 (30.9)	Not mentioned	Low ASMI is strongly associated with mortality in men awaiting liver transplantation
Ohashi <i>et al</i> [111], 2019	Japan	Cross-sectional	CT at the level of the third lumbar vertebrae; JHS criteria (L3 SMI, ≤ 38.0 cm ² /m ² for women and ≤ 42.0 cm ² /m ² for men)	335	69.5 \pm 10.2	169/166	HCV 139 (41.5), HBV 57 (17.0), NAFLD 44 (13.1), Alcoholic liver disease 40 (11.9) Others 55 (16.4)HCC 86/335	180 (53.7)	Child-Pugh A, B, C169 (94.0), 10 (5.5), 1 (0.5)	Sarcopenia was associated with low scores of quality of life using the Medical Outcomes Short-Form Health Survey (SF-36)

Coelho MPP *et al.* Sarcopenia and chronic viral hepatitis

Author	Country	Study Design	Criteria	n	Age (years)	Sex (M/F)	Comorbidities	Sarcopenia Definition	Child-Pugh	Outcomes
Saeki <i>et al</i> [112], 2019	Japan	Cross-sectional	BIA-measured SMI. Sarcopenia was diagnosed using the following criteria: JSH criteria: Low HGS (< 26 kg for men and < 18 kg for women) and low SMI (< 7.0 kg/m ² for men and < 5.7 kg/m ² for women); AWGS criteria: Low HGS (< 26 kg for men and < 18 kg for women) and/or low gait speed (≤ 0.8 m/s both for men and women) and low SMI (< 7.0 kg/m ² for men and < 5.7 kg/m ² for women); FWGSOP2 criteria: Low HGS (< 27 kg for men and < 16 kg for women) and low SMI (< 7.0 kg/m ² for men and < 5.5 kg/m ² for women). Low gait speed (≤ 0.8 m/s for both men and women) is an indicator for defining severe sarcopenia	142	70.5 [58.8–76.0]	90/52	HCV 45 (31.7), HBV 16 (11.3), Alcoholic liver disease 48 (33.8); Others 33 (23.2)	JSH or AWGS criteria; 48 (33.8); EWGSOP2 criteria; 40 (28.2)	Child-Pugh A/B, C; 32 (66.7)/16 (33.3)	Sarcopenia, osteoporosis, osteosarcopenia, and vertebral fracture were highly prevalent and closely associated with one another in patients with liver cirrhosis. Specifically, patients with osteosarcopenia had the highest risk of vertebral fractures
Pinto dos Santos <i>et al</i> [113], 2019	Germany	Retrospective cohort	CT-measured PMA and bilateral ESA as well as the combined PSMA. Muscle areas were subsequently normalised to the patient's height squared - PMI, ESI, and PSMI	368	49.2 [36.9–61.5]	255/113	HCC 164 (44.6), Alcoholic liver disease 147 (39.9), HCV 91 (24.7), HBV 55 (14.9), Biliary liver disease 38 (10.3) Others (11.1)	Median PSMI was used to divide the study population into high and low muscle index subgroups, which were further compared	Child-Pugh A, B, C; 53 (14.4), 92 (25.0), 197 (53.5)	Sarcopenia was a predictor of early post-OLT survival in male patients
Nishikawa <i>et al</i> [114], 2021	Japan	Retrospective cohort	BIA-measured SMI; Sarcopenia was diagnosed using criteria: JSH criteria: low HGS (< 26 kg for men and < 18 kg for women) and SMI (< 7.0 kg/m ² for men and < 5.7 kg/m ² for women); AWGS criteria: Low calf circumference (CC) (< 34 cm for men and < 33 cm for women); Japanese criteria: High waist circumference (WC) (> 85 cm for men and > 90 cm for women)	631 CLD	65.0 [52.0–71.0]	309/322	HCV 286 (45.3), HBV 90 (14.3), Others 255 (40.4)	Sarcopenia; Low HGS + Low SMI; 73/631 (11.6); Low HGS; men 49 (15.9); women 89 (27.6); Low SMI; men 76 (24.6); women 107 (33.2); Low CC; men 49 (15.9); women 81 (25.2); High WC; men 106 (66.7); women 103 (32.0)	Not mentioned	Multivariate analysis showed that men, presence of LC, presence of HCC, low-GS, low-CC, serum albumin, estimated glomerular filtration rate, hepatitis B virus, and hepatitis C virus were significant factors contributing to the overall survival. CC can be an alternative marker for muscle mass in CLD patients
Van Dongen <i>et al</i> [115], 2022	United States	Retrospective cohort	BIA-measured SMI; EWGSOP2 criteria: With sarcopenia if their SMI > 1 SD below the gender-specific mean for young adults (aged 20–39 y) in NHANES III (≥ 36.7% in men and ≥ 26.6% in women)	12032 NHANES participants (NHANES III, 1988–1994); 4200 (34.9%) CLD; 7832 (65.1%)	NAFLD 46.01(0.47); ALD 43.92 (1.33); HCV 39.49 (0.94); HBV 41.12 (1.70); Control;	6049/5983	NAFLD 3238 (77.1%); ALD 685 (16.3%); HCV 218 (5.2%); HBV 59 (1.4%)	Prevalence of sarcopenia was higher among NAFLD than other; CLDs and controls (40.7% in NAFLD, 27.2% in ALD, 22.4% in HCV, 16.8% in HBV, and 18.5% in controls)	Not mentioned	Among 4 patients with CLDs and the controls, all-cause cumulative mortality was: 35.2% HCV, 34.7% ALD, and 29.6% NAFLD. The presence of sarcopenia was associated with a higher risk of all-cause

				controls	41.56 (0.40)						mortality only among subjects with NAFLD. Attainment of ideal LS7 metrics (ideal body mass index, ideal blood pressure, ideal physical activity, and ideal glycaemic control) provides protection against sarcopenia in NAFLD
Santos <i>et al</i> [94], 2022	Brazil	Cross-sectional	DXA-measured ALM _{BMI} and patients in the first sex-specific quintile (< 0.767 for men and < 0.501 for women) were considered to have low ALM _{BMI} adapted from FNIH Consensus criteria, HGS-measured muscle strength, and physical performance - TUG	105 CHB outpatients	48.5 ± 12.0	61/44	105 CHB outpatients without cirrhosis 76.2% with compensated cirrhosis 23.8%	-		Not mentioned	MAFLD and central obesity were associated with low muscle mass and strength in patients with chronic hepatitis B, independent of the stage of the liver disease

¹Mean (SD) or standard error of the mean (SEM) or median [interquartile range 25th-75th percentile.

HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; SD: Standard deviation; F: Female; M: Male; CT: Computerised tomography; L: Lumbar; SMI: Skeletal muscle index; LT: Liver transplantation; MELD: Model for End-stage Liver Disease; TPA: Total psoas area; NASH: Non-alcoholic steatohepatitis; HCC: Hepatocellular carcinoma; MUAC: Mid-upper arm circumference; NHANES: The National Health and Nutrition Examination Survey; APRI: Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index; CHC: Chronic hepatitis C; PBC: Primary biliary cholangitis; PBS: Primary sclerosing cholangitis; HGS: Handgrip strength; CH: Chronic hepatitis; LC: Liver cirrhosis; AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia; EWSOP: The European Working on Sarcopenia in Older People; BIA: Bioelectrical impedance analysis; ASMI: Appendicular skeletal muscle mass index; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; FNIH Consensus Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus; BMI: Body mass index; FIB4: Fibrosis-4 index; VFA: Visceral fatty area; LDLT: Living donor liver transplantation; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease; JSH: Japan Society of Hepatology; PMA: Psoas muscle area; ESA: Erector spinae muscle area; PSMA: Paraspinal muscle area; PMI: Psoas muscle index; ESI: Erector spinae muscle index; PSMI: Paraspinal muscle index; CC: Calf circumference; WC: Waist circumference; CLD: Chronic liver disease; NHANES III, 1988-1994, the Third National Health and Nutrition Examination Survey; ALD: Alcohol-associated liver disease; LS7: Life's Simple 7 health metrics; ALM_{BMI}: Appendicular lean mass was adjusted for BMI; TUG: Timed Up and-Go test; MAFLD: Metabolic-associated fatty liver disease; OLT: Orthotopic liver transplantation.

among the investigations included in this minireview. Using computed tomography and hand grip strength, Hiraoka *et al*[71] (2016) (based on EWGSOP1 criteria) found that sarcopenia was present in 7.1%, 11.8%, and 21.9% of Japanese patients with chronic B and/or C viral hepatitis with non-cirrhosis, compensated cirrhosis (Child-Turcotte-Pugh A), and decompensated cirrhosis (Child-Turcotte-Pugh B/C), respectively. The authors observed that the prevalence of sarcopenia increased with the progression of hepatic fibrosis. Of particular concern was the finding that patients with CHC had sarcopenia prior to the onset of cirrhosis[71]. These findings reinforce the need for further research focusing on the biological mechanisms underlying the concurrent occurrence of sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis.

Concerning the clinical outcomes associated with sarcopenia in patients chronically infected with HBV or HCV, skeletal muscle loss has been considered an independent prognostic marker of mortality in cirrhotic patients and is associated with an increased risk of complications, such as sepsis[13], refractory ascites[14], hepatic encephalopathy[15,16], and spontaneous bacterial peritonitis[17].

Considering other clinical implications of sarcopenia in patients with CHC, an association between skeletal muscle loss and bone loss was verified, independent of the severity of liver fibrosis[72]. In cirrhosis settings, bone disorders have been linked to hypogonadism[117], vitamin D deficiency[118],

and low levels of insulin-like growth factor[119]. Nevertheless, little is known about the bone status of patients with CHC, especially before the onset of cirrhosis. Among the potential factors, chronic inflammation, inadequate diet and nutrition, and weight and muscle loss may contribute to low bone mineral density in subjects chronically infected with HCV. Taken together, muscle mass and muscle strength stimulate osteogenesis through connections between the bone and skeletal muscle[120]. In addition, skeletal muscle mass is recognised as an independent predictor of bone mineral density in healthy[121] and diseased individuals[122,123].

In the current review, metabolic derangements, central obesity, and metabolic syndrome were associated with sarcopenia in patients with CHB[93,94]. However, there are few studies exploring skeletal muscle loss in CHB patients. To date, among the various aetiologies implicated in liver diseases, liver-muscle interaction has been the most studied in patients with NAFLD/NASH[66,70]. Of particular concern in fatty liver disease is the fact that various evidence point to the complexity of the mechanisms implicated in skeletal muscle damage. In a previous investigation, Lee *et al.* observed that up to 12.0% of patients diagnosed with NAFLD had sarcopenia independent of obesity and insulin resistance, and approximately 30.0% of sarcopenic individuals without metabolic syndrome and obesity had NAFLD [124,125].

CONCLUSION

There is no universal consensus regarding the diagnosis of sarcopenia in patients with chronic viral hepatitis. Although the prevalence of sarcopenia increased in parallel with the progression of hepatic fibrosis, interestingly, sarcopenia was observed in patients chronically infected with HCV before the onset of cirrhosis. Even in studies not focused on evaluating only patients with chronic viral hepatitis, relevant adverse health-related outcomes were associated with sarcopenia in CHB or CHC patients. These findings highlight the importance of addressing skeletal muscle mass and strength loss in patients with chronic viral hepatitis. Effective strategies should be implemented to screen for sarcopenia in these patients, independent of the stage of the liver disease. An integrated medical/nutritional/physical education approach will enable greater understanding of the significance of musculoskeletal changes in patients chronically infected with HBV or HCV.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge researchers in the fields of sarcopenia and chronic viral hepatitis.

FOOTNOTES

Author contributions: Silva LD wrote the majority of the manuscript and prepared the figures and tables; Silva LD, Coelho MPP, Castro PASV, and Vries TP performed data acquisition and writing; Colosimo EA and Bezerra JMT provided inputs for writing the paper; Rocha GA designed the outline and coordinated the writing of the paper.

Conflict-of-interest statement: There is no conflict of interest associated with any of the senior author or other co-authors contributed their efforts in this manuscript.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Country/Territory of origin: Brazil

ORCID number: Marta Paula Pereira Coelho 0000-0003-2074-8959; Pedro Alves Soares Vaz de Castro 0000-0002-1183-7610; Thais Pontello de Vries 0000-0002-0572-5911; Enrico Antônio Colosimo 0000-0001-8705-4674; Juliana Maria Trindade Bezerra 0000-0001-9840-6217; Gifone Aguiar Rocha 0000-0002-1858-3166; Luciana Diniz Silva 0000-0003-0061-7361.

S-Editor: Ma YJ

L-Editor: A

P-Editor: Cai YX

REFERENCES

- 1 **World Health Organization.** Global hepatitis report 2017. Geneva, Switzerland. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241565455>
- 2 **Alberts CJ,** Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, de Martel C. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; **7**: 724-735 [PMID: 35576953 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00050-4]
- 3 **Odenwald MA,** Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol* 2022; **28**: 1405-1429 [PMID: 35582678 DOI: 10.3748/wjg.v28.i14.1405]
- 4 **Ginès P,** Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; **398**: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]
- 5 **Llovet JM,** Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; **7**: 6 [PMID: 33479224 DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3]
- 6 **Cacoub P,** Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1038-1052 [PMID: 33730456 DOI: 10.1056/NEJMra2033539]
- 7 **Cacoub P,** Asselah T. Hepatitis B Virus Infection and Extra-Hepatic Manifestations: A Systemic Disease. *Am J Gastroenterol* 2022; **117**: 253-263 [PMID: 34913875 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001575]
- 8 **Ferreira LG,** Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; **25**: 248-254 [PMID: 20236138 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01228.x]
- 9 **Bunchorntavakul C,** Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; **51**: 64-77 [PMID: 31701570 DOI: 10.1111/apt.15571]
- 10 **Ando Y,** Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, Fujishiro M. Sarcopenia impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; **31**: 1550-1556 [PMID: 31206408 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001472]
- 11 **Silva LD,** Bering T, Rocha GA. The impact of nutrition on quality of life of patients with hepatitis C. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; **20**: 420-425 [PMID: 28617708 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000396]
- 12 **Dasarathy S,** Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; **65**: 1232-1244 [PMID: 27515775 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.040]
- 13 **Lucidi C,** Lattanzi B, Di Gregorio V, Incicco S, D'Ambrosio D, Venditti M, Riggio O, Merli M. A low muscle mass increases mortality in compensated cirrhotic patients with sepsis. *Liver Int* 2018; **38**: 851-857 [PMID: 29323441 DOI: 10.1111/liv.13691]
- 14 **Namba M,** Hiramatsu A, Aikata H, Kodama K, Uchikawa S, Ohya K, Morio K, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Tsuge M, Imamura M, Chayama K. Management of refractory ascites attenuates muscle mass reduction and improves survival in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol* 2020; **55**: 217-226 [PMID: 31485782 DOI: 10.1007/s00535-019-01623-4]
- 15 **Di Cola S,** Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O, Merli M. Ammonia and the Muscle: An Emerging Point of View on Hepatic Encephalopathy. *J Clin Med* 2022; **11** [PMID: 35160063 DOI: 10.3390/jcm11030611]
- 16 **Tateyama M,** Naoe H, Tanaka M, Tanaka K, Narahara S, Tokunaga T, Kawasaki T, Yoshimaru Y, Nagaoka K, Watanabe T, Setoyama H, Sasaki Y, Tanaka Y. Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a case control study. *BMC Gastroenterol* 2020; **20**: 371 [PMID: 33167879 DOI: 10.1186/s12876-020-01501-x]
- 17 **Zeng X,** Shi ZW, Yu JJ, Wang LF, Luo YY, Jin SM, Zhang LY, Tan W, Shi PM, Yu H, Zhang CQ, Xie WF. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; **12**: 1948-1958 [PMID: 34520115 DOI: 10.1002/jcsm.12797]
- 18 **Tandon P,** Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; **75** Suppl 1: S147-S162 [PMID: 34039486 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.025]
- 19 **Tantai X,** Liu Y, Yeo YH, Praktinjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, Engelmann C, Zhang P, Jeong JY, van Vugt JLA, Xiao H, Deng H, Gao X, Ye Q, Zhang J, Yang L, Cai Y, Liu N, Li Z, Han T, Kaido T, Sohn JH, Strassburg C, Berg T, Trebicka J, Hsu YC, IJzermans JNM, Wang J, Su GL, Ji F, Nguyen MH. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022; **76**: 588-599 [PMID: 34785325 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.006]
- 20 **Kallwitz ER.** Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 10982-10993 [PMID: 26494955 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10982]
- 21 **Montano-Loza AJ.** Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 8061-8071 [PMID: 25009378 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061]
- 22 **Guarino M,** Cossiga V, Becchetti C, Invernizzi F, Lapenna L, Lavezzo B, Lenci I, Merli M, Pasulo L, Zanetto A, Burra P, Morisco F; Special Interest Group Gender in Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Sarcopenia in chronic advanced liver diseases: A sex-oriented analysis of the literature. *Dig Liver Dis* 2022; **54**: 997-1006 [PMID: 34789397 DOI: 10.1016/j.dld.2021.10.010]
- 23 **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; **70**: 172-193 [PMID: 30144956 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024]
- 24 **Bhanji RA,** Montano-Loza AJ, Watt KD. Sarcopenia in Cirrhosis: Looking Beyond the Skeletal Muscle Loss to See the Systemic Disease. *Hepatology* 2019; **70**: 2193-2203 [PMID: 31034656 DOI: 10.1002/hep.30686]
- 25 **Bischoff SC,** Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Plauth M. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020; **39**: 3533-3562 [PMID: 33213977 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001]
- 26 **Siddiqui ATS,** Parkash O, Hashmi SA. Malnutrition and liver disease in a developing country. *World J Gastroenterol* 2021; **27**: 4985-4998 [PMID: 34497430 DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.4985]
- 27 **Kozeniecki M,** Ludke R, Kerner J, Patterson B. Micronutrients in Liver Disease: Roles, Risk Factors for Deficiency, and Recommendations for Supplementation. *Nutr Clin Pract* 2020; **35**: 50-62 [PMID: 31840874 DOI: 10.1002/ncp.10451]

- 28 **Wu J**, Meng QH. Current understanding of the metabolism of micronutrients in chronic alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; **26**: 4567-4578 [PMID: 32884217 DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4567]
- 29 **Warner ER 2nd**, Aloor FZ, Satapathy SK. A narrative review of nutritional abnormalities, complications, and optimization in the cirrhotic patient. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022; **7**: 5 [PMID: 35243114 DOI: 10.21037/tgh-20-325]
- 30 **Rui L**. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014; **4**: 177-197 [PMID: 24692138 DOI: 10.1002/cphy.c130024]
- 31 **Han HS**, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med* 2016; **48**: e218 [PMID: 26964834 DOI: 10.1038/emm.2015.122]
- 32 **Trefts E**, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* 2017; **27**: R1147-R1151 [PMID: 29112863 DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019]
- 33 **Jindal A**, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol* 2019; **25**: 270-279 [PMID: 31006226 DOI: 10.3350/cmh.2019.0015]
- 34 **Olde Damink SW**, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009; **24**: 169-181 [PMID: 19067143 DOI: 10.1007/s11011-008-9122-5]
- 35 **Ponziani FR**, Picca A, Marzetti E, Calvani R, Conta G, Del Chierico F, Capuani G, Faccia M, Fianchi F, Funaro B, José Coelho-Junior H, Petito V, Rinninella E, Paroni Sterbini F, Reddel S, Vermocchi P, Cristina Mele M, Miccheli A, Putignani L, Sanguinetti M, Pompili M, Gasbarrini A; GuLiver study group. Characterization of the gut-liver-muscle axis in cirrhotic patients with sarcopenia. *Liver Int* 2021; **41**: 1320-1334 [PMID: 33713524 DOI: 10.1111/liv.14876]
- 36 **Lund P**. A radiochemical assay for glutamine synthetase, and activity of the enzyme in rat tissues. *Biochem J* 1970; **118**: 35-39 [PMID: 5472154 DOI: 10.1042/bj1180035]
- 37 **Clemmesen JO**, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1131-1139 [PMID: 10833488 DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70366-0]
- 38 **Olde Damink SW**, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; **36**: 1163-1171 [PMID: 12395326 DOI: 10.1053/jhep.2002.36497]
- 39 **Frontera WR**, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015; **96**: 183-195 [PMID: 25294644 DOI: 10.1007/s00223-014-9915-y]
- 40 **Sartori R**, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun* 2021; **12**: 330 [PMID: 33436614 DOI: 10.1038/s41467-020-20123-1]
- 41 **Qiu J**, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, Narayanan A, Eghtesad B, Mozdziaik PE, McDonald C, Stark GR, Welle S, Naga Prasad SV, Dasarthy S. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; **110**: 18162-18167 [PMID: 24145431 DOI: 10.1073/pnas.1317049110]
- 42 **García PS**, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg* 2010; **111**: 707-709 [PMID: 20686014 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181eac1c9]
- 43 **Merli M**, Giusto M, Molfino A, Bonetto A, Rossi M, Ginanni Corradini S, Baccino FM, Rossi Fanelli F, Costelli P, Muscaritoli M. MuRF-1 and p-GSK3 β expression in muscle atrophy of cirrhosis. *Liver Int* 2013; **33**: 714-721 [PMID: 23432902 DOI: 10.1111/liv.12128]
- 44 **Kosenko E**, Venediktova N, Kaminsky Y, Montoliu C, Felipe V. Sources of oxygen radicals in brain in acute ammonia intoxication in vivo. *Brain Res* 2003; **981**: 193-200 [PMID: 12885441 DOI: 10.1016/s0006-8993(03)03035-x]
- 45 **Ridola L**, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Nardelli S. Gut liver muscle brain axis: A comprehensive viewpoint on prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2022; **77**: 262-263 [PMID: 35090959 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.003]
- 46 **Tantai X**, Yeo YH, Wang J, Ji F. Reply to: "Gut liver muscle brain axis: A comprehensive viewpoint on prognosis in cirrhosis". *J Hepatol* 2022; **77**: 263-265 [PMID: 35351524 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.013]
- 47 **Montano-Loza AJ**, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, Esfandiari N, Ma M, Baracos VE. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; **7**: 126-135 [PMID: 27493866 DOI: 10.1002/jcsm.12039]
- 48 **Critchley M**. Neurological disabilities in extreme old age. *Pa Med J* 1963; **66**: 35-37 [PMID: 14023897 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)90705-0]
- 49 **Shock NW**. Physiologic aspects of aging. *J Am Diet Assoc* 1970; **56**: 491-496 [PMID: 5420484]
- 50 **Rosenberg IH**. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med* 2011; **27**: 337-339 [PMID: 21824550 DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003]
- 51 **Baumgartner RN**, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 755-763 [PMID: 9554417 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520]
- 52 **Metter EJ**, Lynch N, Conwit R, Lindle R, Tobin J, Hurley B. Muscle quality and age: cross-sectional and longitudinal comparisons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; **54**: B207-B218 [PMID: 10362000 DOI: 10.1093/gerona/54.5.b207]
- 53 **Lauretani F**, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (1985)* 2003; **95**: 1851-1860 [PMID: 14555665 DOI: 10.1152/jappphysiol.00246.2003]
- 54 **Cruz-Jentoft AJ**, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**: 412-423 [PMID: 20392703 DOI: 10.1093/ageing/afq034]
- 55 **Cruz-Jentoft AJ**, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; **48**: 16-31 [PMID: 30312372 DOI: 10.1093/ageing/afy016]

- 10.1093/ageing/afy169]
- 56 **Cruz-Jentoft AJ**, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019; **393**: 2636-2646 [PMID: 31171417 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9]
 - 57 **Anker SD**, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; **7**: 512-514 [PMID: 27891296 DOI: 10.1002/jcsm.12147]
 - 58 **Hari A**. Muscular abnormalities in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2021; **27**: 4862-4878 [PMID: 34447231 DOI: 10.3748/wjg.v27.i29.4862]
 - 59 **Tandon P**, Montano-Loza A J. Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis. The Basics, the Challenges, and the Future. 1st edn. Springer Nature Switzerland AG, 2020 [DOI: 10.1007/978-3-030-26226-6]
 - 60 **Reuben A**. The thin red line. *Hepatology* 2002; **36**: 770-773 [PMID: 12198682 DOI: 10.1002/hep.510360341]
 - 61 **Bianchi GB**. Historia hepatica seu theoria et praxis omnium morborum hepatis et bilis, cum eiusdem visceris anatome. In: Reuben A. Landmarks in hepatology: the thin red line
 - 62 **Fonseca JC**. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; **43**: 322-330 [PMID: 20563505 DOI: 10.1590/s0037-86822010000300022]
 - 63 **Burki T**. Nobel Prize for hepatitis C virus discoverers. *Lancet* 2020; **396**: 1058 [PMID: 33038954 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32111-5]
 - 64 **Merli M**, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996; **23**: 1041-1046 [PMID: 8621131 DOI: 10.1002/hep.510230516]
 - 65 **Selberg O**, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; **86**: 509-516 [PMID: 11944099 DOI: 10.1007/s00421-001-0570-4]
 - 66 **Petermann-Rocha F**, Gray SR, Forrest E, Welsh P, Sattar N, Celis-Morales C, Ho FK, Pell JP. Associations of muscle mass and grip strength with severe NAFLD: A prospective study of 333,295 UK Biobank participants. *J Hepatol* 2022; **76**: 1021-1029 [PMID: 35085594 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.010]
 - 67 **Storch W**. Hepatitis B core antigen on endplates and cross-striations of skeletal muscle in 'lupoid' hepatitis. *Histochem J* 1984; **16**: 391-394 [PMID: 6370920 DOI: 10.1007/BF01002859]
 - 68 **Alexander JA**, Huebner CJ. Hepatitis C and inclusion body myositis. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 1845-1847 [PMID: 8792712]
 - 69 **Tsuruta Y**, Yamada T, Yoshimura T, Satake M, Ogata K, Yamamoto T, Furuya H, Kira J. Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2001; **92**: 370-376 [PMID: 11774706]
 - 70 **Petta S**, Ciminnisi S, Di Marco V, Cabibi D, Cammà C, Licata A, Marchesini G, Craxi A. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **45**: 510-518 [PMID: 28028821 DOI: 10.1111/apt.13889]
 - 71 **Hiraoka A**, Michitaka K, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Yamago H, Suga Y, Tomida H, Miyamoto Y, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Ninomiya T, Hirooka M, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y. Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; **28**: 940-947 [PMID: 27232361 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000661]
 - 72 **Bering T**, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, Correia MITD, Teixeira R, Queiroz DMM, Rocha GA, Silva LD. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; **9**: 255-268 [PMID: 29349902 DOI: 10.1002/jcsm.12269]
 - 73 **Gowda C**, Compther C, Amorosa VK, Lo Re V 3rd. Association between chronic hepatitis C virus infection and low muscle mass in US adults. *J Viral Hepat* 2014; **21**: 938-943 [PMID: 24989435 DOI: 10.1111/jvh.12273]
 - 74 **Hayes CN**, Imamura M, Tanaka J, Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int* 2022; **42**: 1935-1944 [PMID: 34967486 DOI: 10.1111/liv.15150]
 - 75 **Ogawa E**, Chien N, Kam L, Yeo YH, Ji F, Huang DQ, Cheung R, Nguyen MH. Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA Intern Med* 2023; **183**: 97-105 [PMID: 36508196 DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.5699]
 - 76 **Hengst J**, Falk CS, Schlaphoff V, Deterding K, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Direct-Acting Antiviral-Induced Hepatitis C Virus Clearance Does Not Completely Restore the Altered Cytokine and Chemokine Milieu in Patients With Chronic Hepatitis C. *J Infect Dis* 2016; **214**: 1965-1974 [PMID: 27683821 DOI: 10.1093/infdis/jiw457]
 - 77 **Carlin AF**, Aristizabal P, Song Q, Wang H, Paulson MS, Stamm LM, Schooley RT, Wyles DL. Temporal dynamics of inflammatory cytokines/chemokines during sofosbuvir and ribavirin therapy for genotype 2 and 3 hepatitis C infection. *Hepatology* 2015; **62**: 1047-1058 [PMID: 26147061 DOI: 10.1002/hep.27971]
 - 78 **Ribeiro IG**, Coelho-Dos-Reis JGA, Fradico JRB, Costa-Rocha IAD, Silva LD, Fonseca LADS, Stancioli RCS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira R. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy. *Antiviral Res* 2021; **190**: 105073 [PMID: 33887350 DOI: 10.1016/j.antiviral.2021.105073]
 - 79 **Holmes JA**, Carlton-Smith C, Kim AY, Dumas EO, Brown J, Gustafson JL, Lauer GM, Silva ST, Robidoux M, Kvistad D, Alatrakchi N, Tonnerre P, Cohen DE, Zhang H, Shulman NS, Chung RT. Dynamic changes in innate immune responses during direct-acting antiviral therapy for HCV infection. *J Viral Hepat* 2019; **26**: 362-372 [PMID: 30450781 DOI: 10.1111/jvh.13041]
 - 80 **Ichikawa T**, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Kira K, Taura N, Nakao K. Direct-acting Antivirals Improved the Quality of Life, Ameliorated Disease-related Symptoms, and Augmented Muscle Volume Three Years Later in Patients with Hepatitis C Virus. *Intern Med* 2020; **59**: 2653-2660 [PMID: 33132304 DOI: 10.2169/internalmedicine.5102-20]
 - 81 **Tokuchi Y**, Suda G, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Ohara M, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Changes in the estimated renal function after hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral agents: Impact of changes in skeletal muscle mass. *J Viral Hepat* 2021; **28**: 755-763 [PMID: 33587828 DOI: 10.1111/jvh.13484]

- 82 **Yoh K**, Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, Yuri Y, Hasegawa K, Nakano C, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Takata R, Iijima H, Nishiguchi S. Predictors Associated with Increase in Skeletal Muscle Mass after Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Nutrients* 2017; **9** [PMID: 29057827 DOI: 10.3390/nu9101135]
- 83 **Mihai F**, Trifan A, Stanciu C, Huiban L, Muzica C, Lupaşcu-Ursulescu C, Negru D, Savin ML, Gîrleanu I, Cuciureanu T, Singeap AM. L3 Skeletal Muscle Index Dynamics in Patients with HCV-Related Compensated Cirrhosis Following Sustained Virological Response after Direct Acting Antiviral Treatment. *Medicina (Kaunas)* 2021; **57** [PMID: 34833444 DOI: 10.3390/medicina57111226]
- 84 **Tokuchi Y**, Suda G, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Kubo A, Yoshida S, Fu Q, Yang Z, Hosoda S, Ohara M, Yamada R, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sakamoto N. Possible correlation between increased serum free carnitine levels and increased skeletal muscle mass following HCV eradication by direct acting antivirals. *Sci Rep* 2021; **11**: 16616 [PMID: 34400736 DOI: 10.1038/s41598-021-96203-z]
- 85 **Kamimura H**, Sato T, Natsui K, Kobayashi T, Yoshida T, Kamimura K, Tsuchiya A, Murayama T, Yokoyama J, Kawai H, Takamura M, Terai S. Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge. *Int J Mol Sci* 2021; **22** [PMID: 33572604 DOI: 10.3390/ijms22031425]
- 86 **Gill K**, Ghazianin H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016; **10**: 415-423 [PMID: 26660706 DOI: 10.1007/s12072-015-9684-3]
- 87 **Marra F**, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology* 2014; **147**: 577-594.e1 [PMID: 25066692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.043]
- 88 **Li H**, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 5297-5311 [PMID: 30598575 DOI: 10.3748/wjg.v24.i47.5297]
- 89 **Larrubia JR**, Moreno-Cubero E, Lokhande MU, García-Garzón S, Lázaro A, Miquel J, Perna C, Sanz-de-Villalobos E. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 3418-3430 [PMID: 24707125 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3418]
- 90 **Menezes EG**, Coelho-Dos-Reis JG, Cardoso LM, Lopes-Ribeiro Á, Jonathan-Gonçalves J, Porto Gonçalves MT, Cambraia RD, Soares EB, Silva LD, Peruhype-Magalhães V, Rios M, Chancey C, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira R. Strategies for serum chemokine/cytokine assessment as biomarkers of therapeutic response in HCV patients as a prototype to monitor immunotherapy of infectious diseases. *Antiviral Res* 2017; **141**: 19-28 [PMID: 28163109 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.02.001]
- 91 **Wang T**. Searching for the link between inflammaging and sarcopenia. *Ageing Res Rev* 2022; **77**: 101611 [PMID: 35307560 DOI: 10.1016/j.arr.2022.101611]
- 92 **Bano G**, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, Manzano E, Sergi G, Veronese N. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; **96**: 10-15 [PMID: 28041587 DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006]
- 93 **Han E**, Lee YH, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Han KH, Kim SU. Sarcopenia is associated with the risk of significant liver fibrosis in metabolically unhealthy subjects with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **48**: 300-312 [PMID: 29920701 DOI: 10.1111/apt.14843]
- 94 **Santos CML**, Brito MD, de Castro PASV, de Vries TP, Viana NL, Coelho MPP, Malheiro OB, Bering T, Gonzalez MC, Teixeira R, Cambraia RD, Rocha GA, Silva LD. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with low muscle mass and strength in patients with chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 2022; **14**: 1652-1666 [PMID: 36157867 DOI: 10.4254/wjh.v14.i8.1652]
- 95 **Chakravorthy MV**, Siddiqui MS, Forsgren MF, Sanyal AJ. Harnessing Muscle-Liver Crosstalk to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; **11**: 592373 [PMID: 33424768 DOI: 10.3389/fendo.2020.592373]
- 96 **Iwasa M**, Sugimoto R, Yoshikawa K, Miyachi H, Mifuji-Moroka R, Tanaka H, Kobayashi Y, Hasegawa H, Takei Y. Change in skeletal muscle mass after administering entecavir in patients with hepatitis B. *Nutrition* 2015; **31**: 1173-1174 [PMID: 26233877 DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.003]
- 97 **Kim KH**, Joo DJ, Lee YH, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Kim SU. Association between liver fibrosis and appendicular skeletal muscle mass during antiviral therapy in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2020; **52**: 1338-1345 [PMID: 32771386 DOI: 10.1016/j.dld.2020.07.004]
- 98 **World Health organization**. The double burden of malnutrition. Policy brief. Geneva: World Health Organization; 2017. (Accessed March 2022) Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-17.3>
- 99 **NCD Risk Factor Collaboration**. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; **387**: 1377-1396 [PMID: 27115820 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X]
- 100 **Eslamparast T**, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis-The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018; **38**: 1706-1717 [PMID: 29738109 DOI: 10.1111/liv.13876]
- 101 **Wang CC**, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; **51**: 216-230 [PMID: 31746482 DOI: 10.1111/apt.15575]
- 102 **Asrani SK**, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; **70**: 151-171 [PMID: 30266282 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014]
- 103 **Boudin F**, Nie JY, Bartlett JC, Grad R, Pluye P, Dawes M. Combining classifiers for robust PICO element detection. *BMC Med Inform Decis Mak* 2010; **10**: 29 [PMID: 20470429 DOI: 10.1186/1472-6947-10-29]
- 104 **Aromataris E**, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. *JBI* 2020 [DOI: 10.46658/JBIMES-20-01]
- 105 **Montano-Loza AJ**, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 166-173, 173.e1 [PMID: 21893129 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.028]
- 106 **Krell RW**, Kaul DR, Martin AR, Englesbe MJ, Sonnenday CJ, Cai S, Malani PN. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; **19**: 1396-1402 [PMID: 23811111 DOI: 10.1002/lt.22811]

- 24151041 DOI: 10.1002/lt.23752]
- 107 **Yadav A**, Chang YH, Carpenter S, Silva AC, Rakela J, Aqel BA, Byrne TJ, Douglas DD, Vargas HE, Carey EJ. Relationship between sarcopenia, six-minute walk distance and health-related quality of life in liver transplant candidates. *Clin Transplant* 2015; **29**: 134-141 [PMID: 25430554 DOI: 10.1111/ctr.12493]
 - 108 **Nishikawa H**, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N, Yuri Y, Hasegawa K, Nakano C, Nishimura T, Yoh K, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Takata R, Iijima H, Nishiguchi S. Comparison of Prognostic Impact between the Child-Pugh Score and Skeletal Muscle Mass for Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients* 2017; **9** [PMID: 28604642 DOI: 10.3390/nu9060595]
 - 109 **Kamo N**, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, Yagi S, Uemoto S. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clin Nutr* 2019; **38**: 2202-2209 [PMID: 30482562 DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.019]
 - 110 **Sinclair M**, Hoermann R, Peterson A, Testro A, Angus PW, Hey P, Chapman B, Gow PJ. Use of Dual X-ray Absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia-associated mortality risk. *Liver Int* 2019; **39**: 1089-1097 [PMID: 30746903 DOI: 10.1111/liv.14071]
 - 111 **Ohashi K**, Ishikawa T, Imai M, Suzuki M, Hoshii A, Abe H, Koyama F, Nakano T, Ueki A, Noguchi H, Hasegawa E, Hirotsawa S, Kobayashi M, Hirotsawa H, Sato K, Munakata M, Yoshida T. Relationship between pre-sarcopenia and quality of life in patients with chronic liver disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; **31**: 1408-1413 [PMID: 30964810 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001415]
 - 112 **Saeki C**, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K, Nakano M, Torisu Y, Sasaki N, Abo M, Matsuura T, Tsubota A, Saruta M. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; **20**: 615 [PMID: 31878909 DOI: 10.1186/s12891-019-2983-4]
 - 113 **Pinto Dos Santos D**, Kloeckner R, Koch S, Hoppe-Lotichius M, Zöller D, Toenges G, Kremer WM, Zimmermann T, Mittler J, Lang H, Düber C, Galle PR, Weinmann A, Sprinzl MF. Sarcopenia as prognostic factor for survival after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; **32**: 626-634 [PMID: 31725030 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001552]
 - 114 **Nishikawa H**, Yoh K, Enomoto H, Nishimura T, Nishiguchi S, Iijima H. Combined grip strength and calf circumference as a useful prognostic system in patients with liver diseases: a large cohort study. *Ann Transl Med* 2021; **9**: 624 [PMID: 33987322 DOI: 10.21037/atm-20-6901]
 - 115 **Van Dongen C**, Paik JM, Harring M, Younossi Y, Price JK, Kabbara K, Golabi P, Younossi ZM. Sarcopenia, healthy living, and mortality in patients with chronic liver diseases. *Hepatol Commun* 2022; **6**: 3140-3153 [PMID: 35950286 DOI: 10.1002/hep4.2061]
 - 116 **Xiao Y**, Deng Z, Tan H, Jiang T, Chen Z. Bibliometric Analysis of the Knowledge Base and Future Trends on Sarcopenia from 1999-2021. *Int J Environ Res Public Health* 2022; **19** [PMID: 35886713 DOI: 10.3390/ijerph19148866]
 - 117 **Chen CC**, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; **11**: 417-421 [PMID: 8743912 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1996.tb00284.x]
 - 118 **Arteh J**, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 2624-2628 [PMID: 19960254 DOI: 10.1007/s10620-009-1069-9]
 - 119 **Gallego-Rojo FJ**, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; **28**: 695-699 [PMID: 9731561 DOI: 10.1002/hep.510280315]
 - 120 **Gries KJ**, Zysik VS, Jobe TK, Griffin N, Leeds BP, Lowery JW. Muscle-derived factors influencing bone metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 2022; **123**: 57-63 [PMID: 34756782 DOI: 10.1016/j.semedb.2021.10.009]
 - 121 **Taaffe DR**, Cauley JA, Danielson M, Nevitt MC, Lang TF, Bauer DC, Harris TB. Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and bone mineral density in healthy elders: the Health, Aging, and Body Composition Study *J Bone Miner Res* 2001; **16**: 1343-52 [DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.7.1343]
 - 122 **Lee N**, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab* 2009; **27**: 456-463 [PMID: 19333683 DOI: 10.1007/s00774-009-0059-5]
 - 123 **Santos LA**, Lima TB, Augusti L, Franzoni Lde C, Yamashiro Fda S, Bolfi F, Nunes Vdos S, Dorna Mde S, de Oliveira CV, Caramori CA, Silva GF, Romeiro FG. Handgrip strength as a predictor of bone mineral density in outpatients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; **31**: 229-234 [PMID: 26212461 DOI: 10.1111/jgh.13062]
 - 124 **Lee YH**, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Han KH. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology* 2016; **63**: 776-786 [PMID: 26638128 DOI: 10.1002/hep.28376]
 - 125 **Lee YH**, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, Kang ES, Han KH, Lee HC, Cha BS. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015; **63**: 486-493 [PMID: 25772036 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.051]

Segundo Artigo: A massa muscular esquelética aumenta após a erradicação viral com antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C crônica: um estudo longitudinal

Com o intuito de responder ao **objetivo geral incluindo os objetivos específicos**: Avaliar alterações em parâmetros da composição corporal e da função hepática antes e depois da erradicação do HCV pela terapia composta pelos agentes antivirais diretos (DAAs) em pacientes com hepatite C crônica, foram feitas análises e interpretações minuciosas dos dados coletados que resultaram na elaboração do segundo artigo.

Resumo:

Antecedentes: Resultados de estudos que avaliaram o efeito da erradicação do HCV após o uso da terapia antiviral de ação direta (DDA) na massa muscular esquelética de pacientes com hepatite C crônica são escassos. **Objetivo:** Avaliar os componentes da sarcopenia (massa muscular baixa, força muscular baixa e desempenho físico baixo) em uma coorte de indivíduos com hepatite C crônica antes e após a administração da terapia com DAAs. **Métodos:** Realizamos um estudo longitudinal com a inclusão de pacientes com hepatite C crônica submetidos à avaliação da composição corporal antes (T0), e na 12^a (T1) e 48^a (T2) semanas após o término da terapia com DAAs. A bioimpedância elétrica foi usada para avaliar a massa muscular esquelética (MME) e ângulo de fase (AF). O índice IMME (IMME) foi calculado dividindo-se a MME pela altura ao quadrado. A função muscular foi avaliada pela força de preensão manual (FPM) e teste *timed up-and-go* (TUG). Modelos de regressão linear de efeitos mistos foram ajustados para os IMME, FPM e desempenho físico com o intuito de testar o efeito da erradicação do HCV pelos DAAs. **Resultados:** Foram incluídos 62 pacientes (média de idade, 58,6 ± 10,8 anos; 58% com cirrose compensada). Diminuições significativas nos marcadores de fibrose hepática e um aumento de 0,20 e 0,22 kg/m² no IMME foram observados em T1 e T2. Ainda, após o término da terapia com DAAs, um aumento de uma unidade no AF foi associado à redução de 0,38 min no TUG. **Conclusão:** A erradicação do HCV com terapia com DAAs associou-se à redução dinâmica de marcadores não invasivos de fibrose hepática e ao aumento da massa muscular em 62 pacientes hepatite C crônica que alcançaram a erradicação do HCV (carga viral do HCV indetectável) na 12^a semana após a conclusão do tratamento antiviral.

Palavras-Chave: Hepatite C crônica; massa muscular esquelética; força muscular; desempenho físico, terapia antiviral de ação direta.

Received: 20 September 2023 | First decision: 16 October 2023 | Accepted: 4 March 2024

DOI: 10.1111/apt.17950

AP&T Alimentary Pharmacology & Therapeutics WILEY

Skeletal muscle mass increases after viral eradication with direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal study

Marta Paula Pereira Coelho^{1,2} | Thais Pontello de Vries^{1,2} | Aline Marcos Pires^{1,2} |
 Milena Pereira Parreira³ | Érika Ramos de Alvarenga⁴ | Rodrigo Dias Cambraia² |
 Rodrigo Ribeiro dos Santos⁵ | Juliana Maria Trindade Bezerra^{6,7,8} |
 Enrico Antonio Colosimo⁴ | Gifone Aguiar Rocha⁹ | Luciana Diniz Silva^{1,2,5}

¹Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

²Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

³Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁴Department of Statistics, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁵Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁶Biological Sciences Degree Course, Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Lago da Pedra, Brazil

⁷Animal Science Post-Graduate Programme, Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, Brazil

⁸Parasitology Post-Graduate Programme, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁹Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Correspondence

Luciana Diniz Silva, Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av Alfredo Balena 190 s/245, 30130-100 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
 Email: lucianadiniz@medicina.ufmg.br; lucianadinizsilva@gmail.com

Funding information

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Grant/Award Number: APQ - 02320 - 18; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Summary

Background: Results of studies evaluating the effect of viral eradication following direct-acting antiviral (DDA) therapy on skeletal muscle mass of patients with chronic hepatitis C (CHC) are scarce.

Aim: To assess the components of sarcopenia (low muscle mass, low muscle strength and low physical performance) in a cohort of CHC individuals before and after DAA therapy.

Methods: We performed a longitudinal study of patients with CHC who underwent body composition assessment before (T0), and at 12 (T1) and 48 (T2) weeks after DDA therapy. Bioelectrical Impedance Analysis was used to assess skeletal muscle mass (SM) and phase angle (PhA). SM index (SMI) was calculated by dividing the SM by squared height. Muscle function was evaluated by hand grip strength (HGS) and timed up-and-go (TUG) test. Mixed-effects linear regression models were fitted to SMI, HGS and physical performance and were used to test the effect of HCV eradication by DAA.

Results: 62 outpatients (mean age, 58.6 ± 10.8 years; 58% with compensated cirrhosis) were included. Significant decreases in liver fibrosis markers and an increase

The Handling Editor for this article was Professor Grace Wong, and it was accepted for publication after full peer-review.

of 0.20 and 0.22 kg/m² in the SMI were observed at T1 and T2. Following DAA therapy, an increase of one unit of PhA was associated with a reduction of 0.38 min in TUG.

Conclusion: HCV eradication with DAA therapy was associated with a dynamic reduction of non-invasive markers of liver fibrosis and increased muscle mass in 62 patients with CHC who had an undetectable HCV load at 12 weeks after completion of antiviral treatment.

1 | INTRODUCTION

Although chronic hepatitis C (CHC) is now a curable disease with the advent of innovative and highly potent direct-acting antiviral (DAA) therapy,^{1,2} approximately 290,000 deaths worldwide in 2019 were attributable to hepatitis C virus (HCV)-related liver diseases, mostly due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).³ HCV has also been involved in the dysfunctions of several other organ systems,⁴ and up to two-thirds of patients with CHC present with extra-hepatic manifestations such as cryoglobulinemic vasculitis, lymphoma, cardiovascular diseases, insulin resistance, and type 2 diabetes.⁴

Additionally, skeletal muscle loss has frequently been observed in patients with advanced cirrhosis.⁵ Although sarcopenia was originally recognised as an age-related loss of skeletal muscle mass, it has secondary causes, including chronic diseases.⁶ Low-skeletal muscle mass and strength is a common outcome in cirrhotic patients, which is associated with poor quality of life, clinical complications, and increased mortality.^{7,8}

The clinical effects of sarcopenia on cirrhosis have been well established⁹; nonetheless, there is limited data on HCV's involvement in skeletal muscle loss.¹⁰ Concerning chronic viral hepatitis, sarcopenia can be attributed to a complex and multifaceted interaction between the virus, host and environment. Recent investigations demonstrated that HCV eradication following DAA treatment suppresses the loss of muscle mass in patients with CHC,¹¹⁻¹⁵ suggesting a direct effect of the virus on the skeletal muscle. There are, however, seemingly contradictory results, with some studies indicating that muscle mass declines post-DAA therapy.¹⁶

More recently, a longitudinal investigation including patients with CHC who achieved sustained virologic response (SVR) after DAA therapy demonstrated that HCV eradication can result in reverse inflammaging.¹⁷ In older individuals, pieces of evidence pointed to inflammaging as an imbalanced secretion of proinflammatory cytokines that might be either naturally emerged with ageing or can be aggravated by external factors.^{18,19} These inflammatory mediators can directly or indirectly impact skeletal muscle loss, accelerating muscle protein degradation and intensifying sarcopenia.²⁰

Although previous studies demonstrated an improvement in liver function,^{21,22} increase in skeletal muscle mass¹¹⁻¹⁵ and

immunological restoration process^{23,24} following HCV eradication, there is a paucity of data evaluating body composition before and after DAA treatment in patients with CHC. Because we are unaware of studies evaluating all components of sarcopenia in individuals chronically infected with HCV before and after DAA therapy, we evaluated the effect of HCV eradication on skeletal muscle mass, muscle strength and physical performance in this population. Moreover, we evaluated associations between components of sarcopenia and demographic, clinical, biochemical, lifestyle, nutritional, and virological variables in patients with CHC.

2 | PATIENTS AND METHODS

The study was designed and conducted following the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais/UFGM (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE, 07761212.2.0000.5149).

2.1 | Study population

This longitudinal study comprised 67 consecutive outpatients with CHC diagnosis attending the Viral Hepatitis Outpatient Clinic, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil, from 2017 to 2020. The main eligibility criteria for participation in the study were being at least 18 years old, and having proven HCV infection as confirmed by the presence of specific HCV seromarkers and HCV-RNA. These individuals underwent body composition assessment at enrollment for DAA therapy [baseline time (T0)], 12 weeks (T1) after the end of treatment equivalent to SVR, defined as an undetectable HCV load at 12 weeks after completion of anti-HCV therapy, and 48 weeks (T2) following DAA therapy completion (Figure 1).

All patients were screened for other hepatic diseases. The following patients were excluded from the study: those aged <18 years; women who were pregnant or breastfeeding; those with hepatic encephalopathy; hepatitis B virus (HBV)/HCV or HCV/human immunodeficiency virus (HIV) coinfection; patients who had causes of liver disease other than HCV infection and advanced conditions such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease, and neoplasia, including HCC.

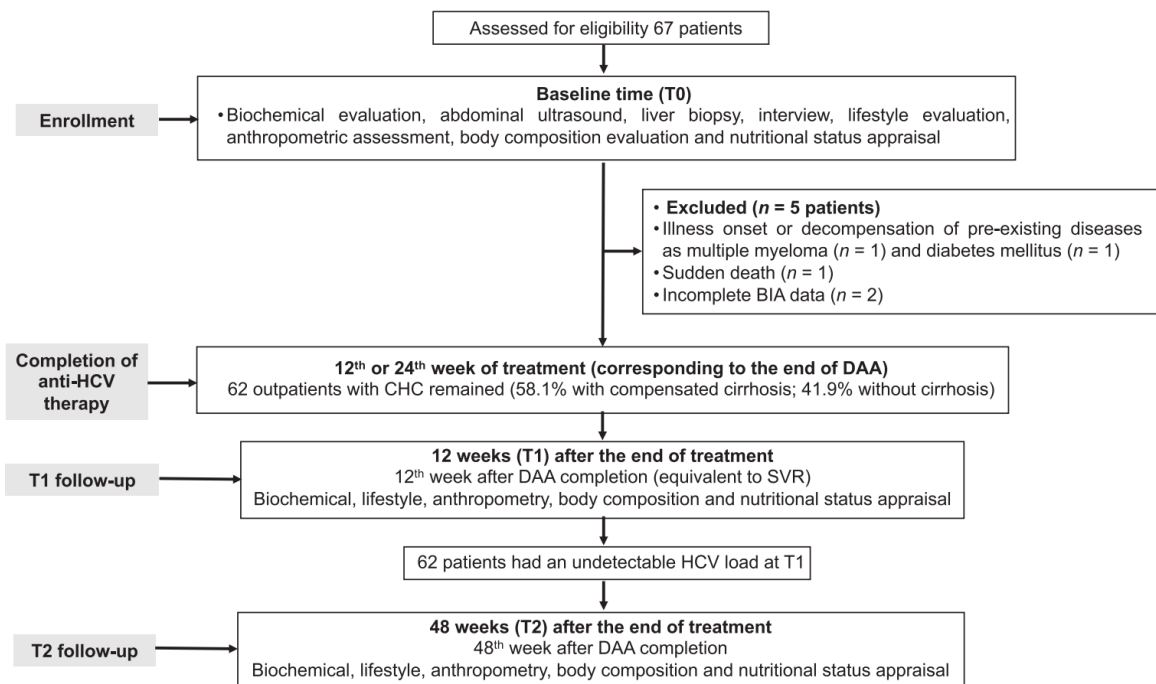


FIGURE 1 STROBE flow chart. BIA, bioelectrical impedance analysis; CHC, chronic hepatitis C; DAA, direct-acting antiviral treatment; *n*, number of patients; STROBE, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; SVR, sustained virological response.

Since fluid overload interferes with body composition assessment, the Child-Pugh-Turcotte score was assessed for each patient, and those with a Child-Pugh-Turcotte score ≥ 7 points and/or decompensated cirrhosis were not included in the study.^{25,26} The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological, and histological parameters.²⁷ Among patients with cirrhosis who underwent liver stiffness measurement (LSM), we used the Baveno-VII criteria to define clinically significant portal hypertension (CSPH).²⁸ In cirrhotic patients without LSM, we evaluated findings suggestive of CSPH, such as splenomegaly, portal vein dilation, portal vein occlusion, collateral vessel formation, declining platelet counts, and the presence of gastroesophageal varices in the endoscopic exam.²⁸ Each patient underwent a detailed physical examination, particularly for screening bilateral lower extremity oedema and ascites. In addition, all included patients had serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL, and the absence of ascites was confirmed by abdominal ultrasound.

Five patients were excluded because two had illness onset or decompensation of pre-existing diseases during DAA therapy as multiple myeloma ($n = 1$) and diabetes mellitus ($n = 1$), one had a sudden death, and two had incomplete bioelectrical impedance analysis (BIA). Of the other 62 outpatients with CHC, 58% with compensated cirrhosis and 42% without cirrhosis remained in the study. The participants were from a similar socioeconomic level, as assessed by a previously validated questionnaire²⁹ based on income and educational level.

The Viral Hepatitis Outpatient Clinic is an outpatient care ambulatory of a metropolitan tertiary teaching hospital that admits

patients to treat chronic viral hepatitis. All participants signed the informed consent form.

2.2 | Laboratory parameters

Blood samples were obtained from each patient after 12 h of overnight fasting for HCV diagnosis and biochemical and haematological evaluation. Fasting blood glucose levels, glycated haemoglobin (A1C), total cholesterol and fractions, triglycerides, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (AP), albumin, total bilirubin, prothrombin activity, complete blood count test and creatinine were evaluated by routine laboratory methods.

2.3 | Clinical comorbidities and metabolic derangement evaluation

Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia and metabolic syndrome were defined following international guidelines.³⁰⁻³³

2.4 | Non-invasive indirect markers of liver fibrosis

We evaluated the hepatic fibrosis scores of patients by using the FIB-4 index and the APRI index.³⁴⁻³⁶

2.5 | Lifestyle assessment

A current and a previous history of alcohol use was investigated as part of the lifestyle evaluation. Risky alcohol consumption was defined as drinking more than 20 and 30g of alcohol daily for women and men, respectively, for more than 5 years.³⁷

Participants' habitual physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version validated for the Brazilian population.³⁸ Physical activity was dichotomised into normal (moderate-to-high categorical scale of IPAQ ≥ 600 metabolic equivalents of task [MET]-min/week) or low (< 600 MET-min/week). A trained person administered the questionnaires.

2.6 | Anthropometry assessment and nutritional status

A nutritionist (M.P.P.C.) carried out all nutritional evaluations. Weight and height were measured with a mechanical platform type (Filizola, São Paulo, Brazil). Light indoor clothing, excluding sweaters, belts and shoes, could be worn. We used Quetelet's formula to calculate body mass index (BMI) as a ratio between weight in kilograms and height in meters squared (kg/m^2).³⁹ For elderly subjects, we used the Lipschitz classification.⁴⁰

Waist circumference (WC) was measured in the horizontal plane midway between the lower rib edge and the upper iliac crest in the standing position with a flexible, non-stretchable tape (cm). Central obesity was diagnosed as a waist circumference ≥ 90 cm in males and ≥ 80 cm in females.³³

Malnutrition was evaluated by using subjective global assessment (SGA). Patients were classified as follows: nourished (SGA A), suspected to be malnourished or moderately malnourished (SGA B) and severely malnourished (SGA C).⁴¹

2.7 | Evaluation of body composition

Body composition was evaluated by using BIA (RJL Systems Quantum, Clinton Township, MI), and the measurements were obtained under a strict standardisation of the procedure, according to the National Institutes of Health.⁴² Resistance (R) and reactance (Xc) were assessed in ohm at 50kHz and 800 μ A. Fat-free mass (FFM), in this study, termed skeletal muscle mass, was calculated using a previously validated multiple regression BIA equation of skeletal muscle mass (SM) (kg) = $[(\text{Ht}^2/\text{R} \times 0.401) + (\text{gender} \times 3.825) + (\text{age} \times -0.071) + 5.102]$ where height is in centimetres and resistance in ohms; for men = 1 and women = 0; and age is in years.⁴³ SMI was calculated by dividing skeletal muscle mass (kg) by the square of body height (kg/m^2); thus, $\text{SMI} = [\text{SM} (\text{kg})/\text{H} (\text{m}^2)]$. We adopted as a cutoff point for low SMI the value of ≤ 2 SD below the mean SMI of the control group, according to the age and sex, $\leq 8.60 \text{ kg}/\text{m}^2$ for men and $\leq 5.60 \text{ kg}/\text{m}^2$ for women, as previously described by Coelho et al.⁴⁴ Furthermore, we assessed the degree of agreement between the cutoff established in

the control group and that adopted in a previous study by Janssen et al.: $\leq 8.51 \text{ kg}/\text{m}^2$ for men and $\leq 5.75 \text{ kg}/\text{m}^2$ for women⁴⁵ ($k=0.94$; $p \leq 0.001$).^{44,46} Regarding BIA-derived fat mass (FM), high FM was considered as greater than 27.0% for men and 38.0% for women.⁴⁷

Considering the context of chronic liver disease, a growing body of evidence has demonstrated that BIA-derived phase angle (PhA) is not only considered an independent prognostic indicator for liver fibrosis⁴⁸ and cirrhosis-related survival rates,⁴⁹ but it has been pointed out as an index of overall muscle quality,^{6,49-51} regardless of the presence of ascites.⁵¹ The bioelectrical values of R and Xc with a current at a single frequency of 50kHz were used to calculate the PhA by the following equation: $\text{PhA} (^\circ) = \arctangent (Xc/R) \times (180/\pi)$. We adopted as a cutoff point for low PhA the value of $\leq 5.4^\circ$ for women and $\leq 5.6^\circ$ for men, according to Ruiz-Margáin et al.⁵¹

2.8 | Handgrip strength assessment

Handgrip strength (HGS), used to evaluate muscle strength, was measured with the hand-held dynamometer JAMAR® (Asimov Engineering Co., Los Angeles, CA). Subjects were seated with their elbows flexed at 90° and supported at the measurement time.⁵² During HGS measurement, we asked the patient to grip the dynamometer with maximum strength and hold the grip for 3s. We collected three measurements from each hand alternately, and the maximum strength was defined as the greatest of the six measurements.⁵² Low muscle strength was defined as HGS below 16 and 20kg for women and men, respectively, according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People Consensus (EWGSOP2).⁶

2.9 | Timed up-and-go test

The timed up-and-go test (TUG) measures the time it takes an individual to stand up from an armchair, walk a distance of three metres, turn, walk back to the chair and sit down again.⁵³ We adopted as a cutoff point for low performance the TUG result greater than or equal to 20s according to the EWGSOP2 Consensus.⁶

2.10 | Sarcopenia assessment

Sarcopenia was defined as the presence of both low SMI and low muscle strength as adapted from EWGSOP.⁶ Sarcopenia was considered severe when low muscle strength, low muscle mass and low physical performance were all detected.⁶

2.11 | Sarcopenic obesity assessment

Sarcopenic obesity was defined as the presence of both sarcopenia and body fat percentage $> 27.0\%$ and $> 38.0\%$ for men and women, respectively.^{6,47}

2.12 | DAA therapy evaluation

The HCV treatment followed the protocols determined by the Therapeutic Guidelines Program of the Brazilian Ministry of Health (Brasil, 2019),⁵⁴ in accordance with the international clinical practice guidelines,⁵⁵ using the following schemes with a variable duration of 12–24 weeks: sofosbuvir/daclatasvir ($n=27$; 43.6%), sofosbuvir/simeprevir ($n=18$; 29.0%), sofosbuvir/daclatasvir/ribavirin ($n=13$; 21.0%), sofosbuvir/ribavirin ($n=2$; 3.2%), sofosbuvir/ledipasvir/ribavirin ($n=1$; 1.6%) and sofosbuvir/simeprevir/ribavirin ($n=1$; 1.6%), respectively. The majority of the patients, 53 (85.5%), had not received previous treatment for hepatitis C. Nine patients (14.5%) were experienced patients who had previously received the following treatments: pegylated interferon alpha (Peg-IFN- α) and ribavirin (RBV) [$n=6/9$ (66.7%)], telaprevir (TVR) in combination with Peg-IFN and RBV [$n=2/9$ (22.2%)] and boceprevir (BOC) in combination with Peg-IFN and RBV [$n=1/9$ (11.1%)]. Patients were considered to have achieved SVR if they had undetectable HCV-RNA 12 weeks after DAA completion.

The same investigator conducted interviews. In the first interview, before DAA, we provided information to the patient and obtained written informed consent (Figure 1). Successive interviews were carried out at the: 4th week (during treatment), 12th or 24th week of treatment (corresponding to the end of DAA) and 12th week after DAA completion (equivalent to SVR, i.e., revealing the cure or not of the HCV infection). The last interview was conducted at 48 weeks following the end of DAA therapy.

To improve the accuracy of the results, biochemical evaluation, abdominal ultrasound, liver biopsy, interview, lifestyle evaluation, anthropometric assessment, body composition evaluation and nutritional status appraisal were obtained from each patient at the time (T0) of her or his inclusion in the study, before DAA therapy (Figure 1). Of these procedures, biochemical appraisal, lifestyle, anthropometry, body composition and nutritional status were also evaluated after DAA treatment (T1 and T2).

2.13 | Statistical analysis

Data were analysed with IBM SPSS (IBM Corp., Armonk, NY), a statistical software package version 26.0. Descriptive statistics provided demographic, clinical, biochemical, lifestyle, nutritional and virological data information. The Shapiro–Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. The asymptotic Pearson's χ^2 test or Fisher's exact was used to compare percentages. The Mann–Whitney U test or Kruskal–Wallis test was used to compare the medians, and Student's t -test or ANOVA was used to compare the means.

The strength of the associations between the pairs: PhA and SMI, PhA and HGS, PhA and TUG was analysed using Spearman's correlation. The correlation coefficient was interpreted as follows: 0.00–0.30 negligible, 0.30–0.50 Low, 0.50–0.70 moderate, 0.70–0.90 high and 0.90–1.00 very high.⁵⁶

The paired t -test was used to compare data, presented as mean, before (T0) and after (T1, T2) DAA treatment. For the baseline variables and relative changes presented as median, we used the Friedman test to compare these continuous variables between different time points. The level of significance was set at $p \leq 0.05$. Significance values have been adjusted by Bonferroni correction for multiple tests ($p=0.017$).

We conducted the longitudinal analysis using the R Statistical Software (version 3.6.3, R Core Team, 2022). Mixed-effects linear regression models were fitted to SMI, HGS and physical performance and used to test the effect of the DAA during the T0–T2 follow-up period. Variables tested in the models included fixed variables, all assessed at T0, sex, age, presence of compensated cirrhosis, presence of clinical comorbidities (hypertension, diabetes mellitus and metabolic syndrome), low PhA, sedentary lifestyle, eGFR and time-varying variables time, with a distinction between before treatment (T0) and post-treatment (T1 to T2) periods. Serum HCV RNA levels were excluded from the mixed linear regression because the test results for HCV were negative in all patients after treatment. A likelihood ratio test with the backward selection procedure was used to build the three final multivariable models, which comprised variables significant at the 0.05 level. In these models, only the variables remaining significant after multivariable adjustment were kept in the final models.^{57–59}

2.14 | Sample size estimation

The sample size was calculated based on the SMI, which is considered the main outcome of the current study. The calculation was performed using a paired-sample t -test, considering an effect size (mean of difference) of 0.1 kg/m², a two-sided test, a power of 90% and a significance level of 0.05. The standard deviation for the mean difference of SMI used in the calculation was 0.22 kg/m².¹⁵ Based on these findings, the sample size obtained was 43 individuals.^{60,61} Considering a loss of 30% during patient follow-up ($43/0.7=61.43$), a sample size of 62 patients was estimated to be needed for the abovementioned precision.

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of the study population

The baseline characteristics of patients with CHC receiving interferon (IFN)-free DAA regimen are summarised in Table 1. The mean age of the patients was 58.6 ± 10.8 years, and 52% were women (range 34–76 years). A total of 58% (36/62) of the patients had hepatic cirrhosis, categorised into Child A5 (81%) and A6 (19%) scores and the median fibrosis (FIB-4 index) was 3.9 (range 2.4–6.1). The diagnosis of cirrhosis was established in 39% (14/36), 33% (12/36) and 28% (10/36) of patients by ultrasound and signs of portal hypertension, histology and ultrasound elastography, respectively. CSPH

TABLE 1 Baseline characteristics of patients (n = 62) with chronic hepatitis C before treatment with direct-acting antiviral therapy.

Variables	Total (n = 62)	Low SMI (n = 4)	Normal SMI (n = 58)	p
Sociodemographic data n (%)				
Sex, n (%)				
Male	30 (48)	3 (75)	27 (47)	0.35
Female	32 (52)	1 (25)	31 (53)	
Age (years)				
Male ^a	57.9 ± 10.2	64.7 ± 12.1	57.1 ± 10.0	0.23
Female ^a	59.3 ± 11.4	73.0	58.8 ± 11.3	–
Educational level, n (%)				
≤9 years	32 (52)	3 (75)	29 (50)	0.61
>9 years	30 (48)	1 (25)	29 (50)	
Total household income/month ^b n (%)				
≤1 minimum wage	8 (13)	1 (25)	7 (12)	0.47
1.001–3 minimum wages	27 (44)	1 (25)	26 (45)	
3.001–5 minimum wages	17 (27)	1 (25)	16 (28)	
>5 minimum wages	10 (16)	1 (25)	9 (16)	
Clinical comorbidities n (%)				
Type 2 diabetes mellitus	17 (27)	1 (25)	16 (28)	1.0
Hypertension	32 (52)	3 (75)	29 (50)	0.61
Metabolic syndrome	34 (55)	1 (25)	33 (57)	0.32
Liver disease stage				
Chronic hepatitis	26 (42)	1 (25)	25 (43)	0.63
Cirrhosis	36 (58)	3 (75)	33 (57)	
Cirrhosis stage (n = 36)—Child A5/A6	29/7	4/0	25/7	
MELD ^c	8.5 (7.0–11.0)	6.0 (6.0–7.5)	8.8 (7.0–11.0)	0.12
APRI ^c	1.8 (0.7–2.6)	2.0 (1.2–2.1)	1.7 (0.7–2.7)	0.63
FIB4 ^c	3.9 (2.4–6.1)	3.7 (3.0–4.0)	3.9 (2.4–6.5)	0.46
Virological parameters				
HCV-RNA (log ₁₀ (IU)/mL) ^c	9.9 (4.3–21.5)	14.0 (9.5–37.6)	9.6 (4.0–21.5)	0.25
Genotype (1a, 1b, 2, 3a) n (%)	23/33/2/4	2/5/0/0	21/28/2/4	1.0
Biochemical and haematological parameters				
Serum albumin (g/dL) ^a	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.2	4.0 ± 0.4	0.81
ALT (U/L) ^c	71.5 (49.8–104.5)	85.0 (41.2–141.5)	68.0 (49.8–104.5)	0.59
AST (U/L) ^c	63.0 (43.0–100.0)	86.0 (76.5–110.5)	58.0 (42.0–100.0)	0.16
γ-GT (U/L) ^c	101.0 (48.0–169.0)	57.0 (52.0–61.5)	104.5 (48.8–175.0)	0.25
ALP (U/L) ^c	90.0 (64.5–108.5)	102.0 (95.5–108.5)	90.0 (63.5–108.0)	0.48
PA (%) ^a	83.2 ± 16.2	89.3 ± 11.1	82.7 ± 16.2	0.47
Total bilirubin (mg/dL) ^c	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.7–0.9)	0.9 (0.7–1.1)	0.31
Baseline platelets (*1000/mm ³) ^a	159.0 ± 67.3	146.7 ± 45.9	159.7 ± 69.4	0.70
HDL cholesterol (mg/dL) ^c	47.5 (39.8–56.3)	47.0 (38.0–48.0)	48.0 (40.0–57.0)	0.47
Triglycerides (mg/dL) ^c	102.0 (77.8–147.5)	115.0 (107.5–116.5)	97.0 (78.0–136.0)	0.53
eGFR (mL/min) ^a	90.6 ± 20.0	82.2 ± 27.4	91.2 ± 19.6	0.39
Lifestyle data n (%)				
Current alcohol use ^d	12 (19)	1 (25)	11 (19)	1.00
Current smoking	14 (23)	2 (50)	12 (21)	0.22
IPAQ (<600 MET-min/week)	47 (76)	4 (100)	43 (74)	0.56

TABLE 1 (Continued)

Variables	Total (n = 62)	Low SMI (n = 4)	Normal SMI (n = 58)	p
Anthropometric data				
BMI (kg/m ²) ^a	26.9 (24.6–29.1)	21.8 (21.1–25.9)	27.3 (24.7–29.3)	0.01
Waist circumference (cm) ^a	94.5 (88.0–102.0)	85.0 (81.3–96.3)	95.0 (90.8–102.0)	0.08
BMI classification				
Underweight	2 (3)	2 (50)	0 (0)	0.006
Eutrophic	24 (39)	1 (25)	23 (40)	
Overweight	31 (50)	1 (25)	30 (52)	
Obese	5 (8)	0 (0)	5 (9)	
Assessment of malnutrition				
SGA (A)	59 (95)	3 (75)	56 (97)	0.18
SGA (B)	3 (5)	1 (25)	2 (3)	
Muscle mass data				
FFM (kg) ^b	45.2 (38.3–55.0)	37.0 (31.4–54.3)	46.0 (38.6–55.0)	0.23
%FM ^a	34.0 ± 8.9	30.9 ± 4.7	34.2 ± 9.1	0.48
SM (kg)				
Male	27.8 (26.1–29.5)	20.5 (19.7–22.9)	28.0 (27.3–29.7)	0.002
Female	17.5 (15.1–18.4)	10.4	17.5 (16.0–18.3)	–
SMI (kg/m ²)				
Male	9.9 ± 1.0	8.2 ± 0.1	10.0 ± 0.8	0.001
Female	7.3 ± 0.9	4.6	7.4 ± 0.8	–
Low SMI (kg/m ²)	4 (7)	–	–	–
Muscle strength and physical performance data				
HGS (kg) ^b				
Male	39.8 (34.9–43.9)	25.0 (20.5–30.4)	40.0 (36.0–44.0)	0.03
Female	21.6 (17.0–24.0)	14.0	22.0 (18.5–24.0)	–
Low HGS	10 (16)	3 (75)	7 (12)	0.01
Physical performance [TUG (s)]				
Male	10.0 (8.6–12.1)	12.2 (11.3–12.9)	9.7 (8.6–11.9)	0.10
Female	10.4 (9.0–12.4)	21.4	10.3 (8.9–11.6)	–
Low physical performance	6 (10)	1 (25)	5 (9)	0.34

Note: p values ≤0.05 were considered significant. Pearson's chi-squared and Fisher's exact tests were used to compare categorical variables. The t-test and Mann-Whitney U test were used for the comparison of normally and not normally distributed continuous variables, respectively.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, the AST to Platelet Ratio Index; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilising the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; FFM, fat-free mass; %FM, fat mass percentage; FIB4, the fibrosis 4 index; HCV, hepatitis C virus; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HGS, Handgrip strength; IPAQ, IPAQ (normal: ≥600 METs-min/wk); MELD, Model for End-Stage Liver Disease; n, number of subjects; PA, prothrombin activity; SGA, subjective global assessment; SMI, skeletal mass index; SM, skeletal mass; TUG, the timed up-and-go test; γ-GT, γ-glutamyltranspeptidase.

^aMean ± SD.

^bThe Brazilian national minimum wage was R\$ 924.00 (\$175.80) (minimum wage law: n° 13.152/2015) in 2018.

^cMedian [(interquartile range), 25th–75th percentile].

^d>20 and >30g daily for women and men, respectively.

was identified in 39% (14/36) of patients. The most common HCV genotype was genotype 1 (90%, 56/62). Sedentarism was identified in 76% (47/62) of patients; among them, 19% and 23% were in current use of alcohol and tobacco, respectively. Concerning the BMI, 50% (31/62) and 39% of the patients were classified as overweight and eutrophic, respectively. According to the SGA, most patients (95%) were well nourished.

Regarding sarcopenia components, low SMI, low HGS and low physical performance were observed in 7% (4/62), 16% (10/62) and 10% (6/62) of the patients, respectively (Table 1 and Figure 2). Sarcopenia was identified in 5% (3/62); among these patients, one (2%, 1/62) met the criteria for severe sarcopenia and one (2%, 1/62) for sarcopenic obesity (Male, %FM=29.9, WC=100.0; Figure 2). Patients with decreased SMI had lower BMI and WC than those

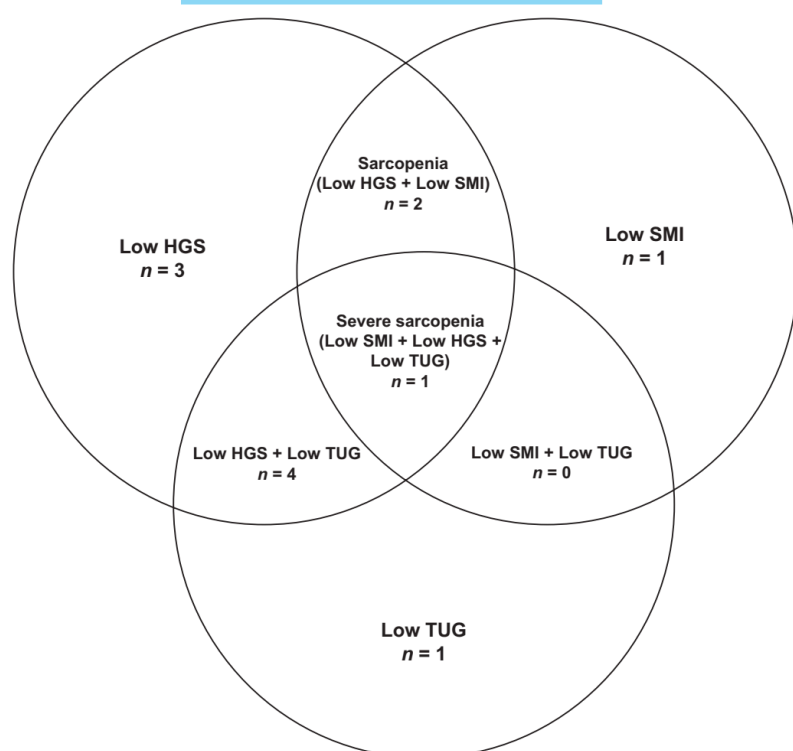


FIGURE 2 Venn diagram displaying the percentage of patients with chronic hepatitis C ($n = 62$) who had sarcopenia diagnosis [n (%)] adapted from the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP 2). Low SMI [$n = 4$ (6.5)], low HGS [$n = 10$ (16.1)], low TUG [$n = 6$ (9.7)], sarcopenia (low SMI + low HGS) [sarcopenia $n = 1$ (1.6) + sarcopenic obesity $n = 1$ (1.6)], severe sarcopenia (low SMI + low HGS + low TUG) [$n = 1$ (1.6)].

without low muscle mass (Table 1). Patients with low HGS had lower HCV viral load than those without decreased muscle strength (Table S1). The frequency of patients suspected to be malnourished or moderately malnourished was higher in patients with reduced physical performance than those without low physical performance (Table S2).

Regarding clinical comorbidities, neither hypertension nor type 2 diabetes mellitus was associated with skeletal muscle abnormalities (Table 1, Tables S1 and S2). No differences between patients with and without skeletal muscle loss were observed in biochemical and haematological data. Neither cirrhosis nor the median of non-invasive indirect markers of liver fibrosis was associated with sarcopenia and its components.

Concerning lifestyle assessment, no differences between patients with and without muscle loss were identified in current smoking/drinking habits and sedentarism (IPAQ <600 MET-min/week).

3.2 | Phase angle and muscle abnormalities

Low PhA was observed in 22 (36%) patients. Patients with low SMI and low HGS had a significantly higher frequency of low PhA than those without low SMI and low HGS, respectively (Figure 3). Male patients with low SMI and reduced HGS had a significantly lower PhA than those with normal SMI (5.1 ± 0.1 vs 6.2 ± 0.9 ; $p = 0.04$) and with normal HGS (5.0 ± 0.3 vs 6.3 ± 0.8 ; $p = 0.05$),

respectively. No differences in the PhA were observed between patients with and without decreased physical performance.

3.3 | Sarcopenia and its components from baseline to 48 weeks following DAA therapy

3.3.1 | Baseline and changes in the biochemical parameters and non-invasive indirect markers of liver fibrosis data after DAA treatment

The serum ALT and albumin levels were significantly decreased and increased at T1 and T2 compared to T0, respectively (Tables 2 and 3). Liver fibrosis markers, APRI score and FIB-4 index were significantly lower at T1 and T2 than at T0. No statistically significant difference was identified in the estimated renal function between T0, T1 and T2.

3.3.2 | Baseline and changes in the anthropometric data, body composition parameters, muscle strength and physical performance after DAA treatment

Skeletal muscle mass index (SMI) was significantly increased after DAA therapy at T1 and T2 compared to T0. Neither %FM nor BMI modified between T0, T1 and T2. PhA was significantly increased after DAA therapy at T2 compared to T0 (Tables 2 and 3).

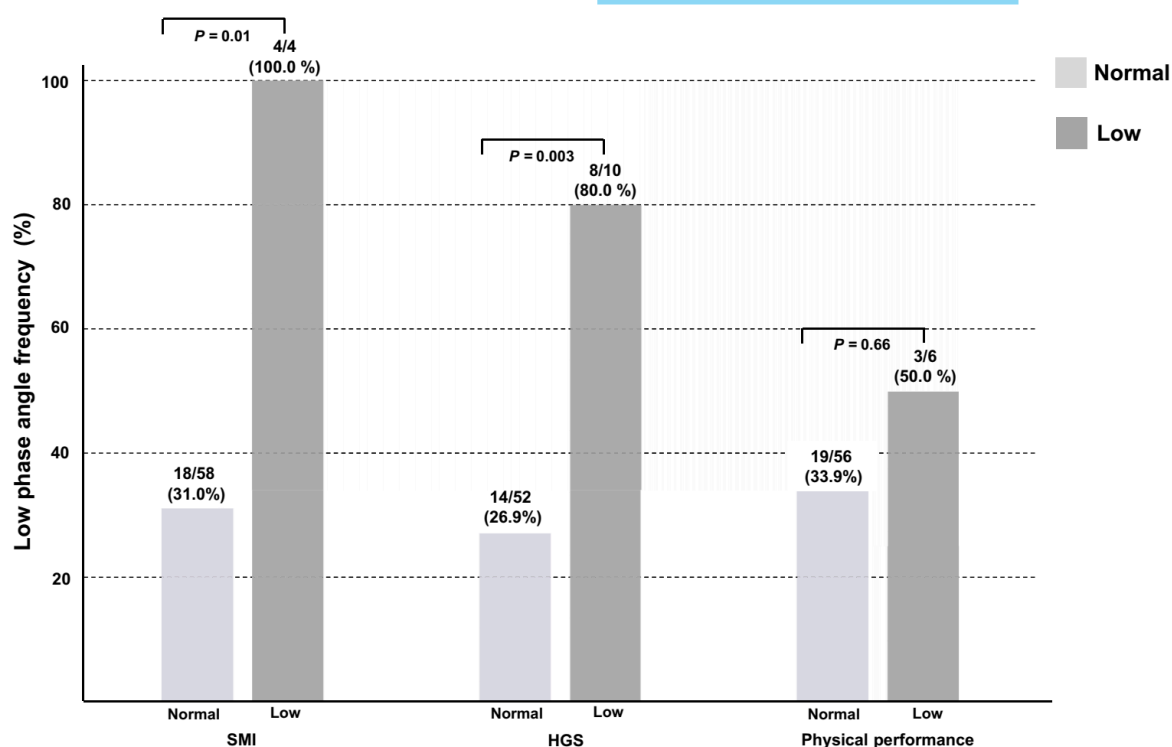


FIGURE 3 Comparisons of the low phase angle (PhA) frequencies between patients with chronic hepatitis c ($n = 62$) with and without skeletal muscle loss; low and normal handgrip strength (HGS) and normal and low physical performance (TUG). p values ≤ 0.05 were considered significant. Pearson's chi-squared or Fisher's exact tests were used to compare categorical variables.

3.4 | Changes in the components of sarcopenia after DAA treatment

In the final multiple model for SMI, women had a significantly lower SMI (Table 4), whose reduction was 2.88 kg/m^2 as compared to the men. By contrast, BMI was positively associated with SMI and a unit increase in BMI was associated with an increment of 0.1 kg/m^2 in the SMI. Additionally, a significant increase in SMI was found in the post-treatment period (T1 and T2); an increase of 0.20 and 0.22 kg/m^2 in the SMI was observed at weeks 12 and 48 following the end of DAA therapy, respectively.

In the final multivariable model for HGS, older patients and women had significantly lower physical performance than younger patients and men, respectively (Table 4). An increase of each year in age was associated with a reduction of HGS by 0.22 kg . The HGS was 15.26 kg lower in women as compared to men.

In the final multiple model for physical performance, PhA was inversely associated with TUG (Table 4) and the increase of one unit of PhA was associated with a reduction of 0.38 min in TUG. BMI was positively associated with physical performance, and the increase of one unit of BMI was associated with an increase in 0.09 min in TUG.

In the mixed-effects linear regression model, including metabolic syndrome, this clinical condition was not associated with sarcopenia components (data not shown).

4 | DISCUSSION

Previous studies demonstrated that DAA therapy is safe and effective for treating patients with CHC.¹⁻³ Successful HCV eradication by oral antivirals is associated with improving hepatic function and reducing liver disease severity.^{1,2} In the current study, an increase of 0.20 and 0.22 kg/m^2 in the SMI was observed at 12 weeks and 48 weeks post-DAA therapy.

Muscle mass and albumin levels increased following DAA-induced SVR, independently of the SMI status assessed at baseline, which differs from previous findings.^{15,62} In a Japanese study, increased muscle mass and serum albumin levels were only detected in CHC patients who presented with low muscle mass before DAA therapy.¹⁵ Until recently, there has been limited data on changes in skeletal muscle following DAA treatment. Additionally, the effects of DAA-induced SVR on the muscle mass of patients with CHC are controversial, including outcomes such as no muscle mass change,⁶³ suppression of skeletal muscle loss,¹¹ muscle mass increase¹²⁻¹⁵ or even muscle mass decrease.¹⁶

Regarding anthropometric features, in the present study, increased BMI was positively associated with muscle mass at baseline and post-DAA treatment. In the primary sarcopenia scenario, paradoxical findings reinforce the complex interplay between increased BMI and skeletal muscle loss.⁶⁴ Although increased visceral fat can

TABLE 2 Baseline variables and relative changes showed as median and interquartile range (25th–75th percentile) of patients with CHC (n=62) who achieved sustained virologic response after direct-acting antiviral therapy.

Variables	Baseline	24th-week after therapy completion	48th-week after therapy completion	Test statistic	p
Biochemical parameters and non-invasive indirect markers of liver fibrosis data					
ALT (U/L)	71.5 (49.8–104.5)	29.0 (21.5–36.0)*	31.0 (25.0–44.0)**	64.8	<0.001
APRI	1.8 (0.7–2.6)	0.5 (0.30–0.8)*	0.4 (0.3–0.7)**	63.1	<0.001
FIB4	3.9 (2.4–6.1)	1.9 (1.3–3.3)*	1.7 (1.2–2.5)**	42.6	<0.001
Anthropometric data					
BMI	26.9 (24.6–29.1)	27.3 (24.9–29.9)	27.3 (24.5–30.2)	6.3	0.04
Muscle strength and physical performance					
HGS	25.0 (19.8–39.6)	26.0 (20.0–38.0)	27.0 (21.0–37.0)	1.3	0.52
TUG (s)	10.2 (8.9–12.2)	9.5 (8.5–11.8)*	9.9 (8.8–11.6)	7.6	0.02

Note: Related-samples Friedman's two-way analysis of variance by ranks was used to compare each parameter at pre-treatment and after antiviral therapy. The significance level=0.05. Significance values were adjusted by Bonferroni correction for multiple tests ($p=0.017$).

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; APRI, aspartate aminotransferase-platelet ratio index fibrosis; DAA, Direct-Acting Antiviral therapy; FIB-4 index, Fibrosis-4, BMI, body mass index; HGS, handgrip strength; n, number of individuals; SMI, skeletal mass index was adjusted for height in metres squared; SVR, sustained virological response; TUG, for the timed up-and-go test.

*<0.05 Baseline versus 24th-week after DAA therapy completion. **<0.05 Baseline versus 48th-week after DAA therapy completion.

Variables	Baseline	24th-week after therapy completion	48th-week after therapy completion
Biochemical parameters			
Serum albumin (g/dL)	4.1±0.4	4.2±0.3*	4.4±0.3*** **
eGFR (mL/min)	90.6±20.0	90.8±19.7	87.7±19.7
Body composition data			
SMI	8.5±1.6	8.7±1.7*	8.7±1.7**
PhA	5.8±0.9	5.9±0.9	6.0±1.0**
%Fat mass	34.3±9.2	33.7±10.0	34.3±9.5

Note: The paired t-test was used to compare each parameter at pre-treatment and after antiviral therapy. The significance level=0.05.

Abbreviations: DAA, direct-acting antiviral therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilising the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; n, number of individuals; PhA, phase angle; SVR, sustained virological response.

*<0.05 Baseline versus 24th-week after DAA therapy completion. **<0.05 Baseline versus 48th-week after DAA therapy completion. ***<0.05 24th-week after DAA therapy completion vs. 48th-week after DAA therapy completion.

TABLE 3 Baseline variables and relative changes presented as the mean and standard deviation of patients with CHC (n=62) who achieved sustained virologic response after direct-acting antiviral therapy.

stimulate systemic inflammation and insulin resistance, which can sequentially lead to muscle mass loss and sarcopenia in ageing patients,⁶⁵ we should bear in mind that some studies addressing obesity in this population have shown a protective role of high BMI on skeletal muscle.^{66–69} However, in consonance with several previous studies,⁷⁰ we found that BMI was negatively associated with physical performance.

In the liver disease setting, the term sarcopenia is marked by multiple definitions, diverse measurement methods and heterogeneous study designs enrolling patients with cirrhosis of various aetiologies and different stages of liver fibrosis.^{5,78} In addition, it should be highlighted that, currently, sarcopenia is defined as loss

of muscle mass and strength and/or physical function; however, in the great majority of studies targeting skeletal muscle loss in patients with hepatopathies, the term sarcopenia was only restricted to muscle mass evaluation.^{5,7,8} As the awareness of sarcopenia in cirrhotic patients is quite new, neither a gold standard nor a universal criterium for it exists. Considering our study findings, based on the modified EWGSOP2 recommendations,⁶ only 4.8% (3/62) of patients met the sarcopenia criteria. It should be emphasised that this consensus is directed towards the geriatric population, and so the clinical relevance and prognostic value for each component that encompasses this sarcopenia criterion is not yet defined in the secondary sarcopenia.

TABLE 4 Univariate and multivariate analyses of variables associated with sarcopenia components in 62 patients with chronic hepatitis C before direct-acting antiviral therapy, 12 weeks after the end of treatment (T1, sustained virologic response) and 48 weeks following DAA therapy completion.

Variables	Univariate analysis		Multivariable analysis		
	p value	Coefficient (β)	SE	95% CI	p value
Skeletal muscle mass index					
Age (years)	0.0002	-0.02	0.02	[-0.03; 0.001]	0.07
Sex (female)	<0.001	-2.88	0.20	[-3.27; -2.50]	<0.001
Compensated cirrhosis	0.07	-	-	-	-
Type 2 diabetes mellitus	0.30	-	-	-	-
Hypertension	0.38	-	-	-	-
eGFR (mL/min)	0.78	-	-	-	-
BMI (kg/m ²)	0.11	0.10	0.02	[0.06; 0.13]	<0.001
Phase angle	0.29	-	-	-	-
IPAQ (<600 MET-min/week)	0.03	-	-	-	-
Times in weeks					
Post-12 weeks of DAA completion (T1)	0.001	0.20	0.07	[0.07; 0.33]	0.004
Post-48 weeks of DAA completion (T2)	0.002	0.22	0.08	[0.06; 0.37]	0.01
Skeletal muscle strength					
Age (years)	0.04	-0.22	0.08	[-0.37; -0.06]	0.006
Sex (female)	<0.001	-15.26	1.66	[-18.51; -12.01]	<0.001
Compensated cirrhosis	0.28	-	-	-	-
Type 2 diabetes mellitus	0.29	-	-	-	-
Hypertension	0.27	-	-	-	-
eGFR (mL/min)	0.53	-	-	-	-
BMI (kg/m ²)	0.19	-	-	-	-
Phase angle	0.08	-	-	-	-
IPAQ (<600 MET-min/week)	0.66	-	-	-	-
Times (weeks)					
Post-12 weeks of DAA completion (T1)	0.46	-0.09	0.64	[-1.34; 1.16]	0.88
Post-48 weeks of DAA completion (T2)	0.83	-0.01	0.52	[-1.02; 1.01]	0.99
Physical performance					
Age (years)	0.0002	0.05	0.02	[0.01; 0.08]	0.009
Sex (female)	0.49	-	-	-	-
Compensated cirrhosis	0.55	-	-	-	-
Type 2 diabetes mellitus	0.27	-	-	-	-
Hypertension	0.16	-	-	-	-
eGFR (mL/min)	0.002	-	-	-	-
BMI (kg/m ²)	0.004	0.09	0.04	[0.02; 0.16]	0.01
Phase angle	0.002	-0.38	0.18	[-0.74; -0.01]	0.05
IPAQ (<600 MET-min/week)	0.06	-	-	-	-
Time (weeks)					
Post-12 weeks of DAA completion (T1)	0.04	-0.41	0.23	[-0.85; 0.03]	0.07
Post-48 weeks of DAA completion (T2)	0.62	-0.07	0.22	[-0.51; 0.36]	0.74

Note: The model was based on the analysis per individual covariable and on the final linear mixed model (multiple analysis). The variance components: standard deviations of random effect were 0.721 (intercept), 0.370 (T1), 0.527 (T2) and 0.250 (residual). Correlations: -0.085 (T0 and T1), -0.167 (T0 and T2) and 0.392 (T1 and T2).

Abbreviations: BMI, body mass index; DAA, Direct antiviral agents; eGFR, Estimation of glomerular filtration rate; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (normal: ≥ 600 METs-min/week); SE, standard deviation of the errors/residuals.

Although in the present study, neither improvement in muscle strength nor enhancement in physical performance was observed after successful HCV eradication, no specific exercise resistance training was performed. Contrarily, in a Polish prospective study, a significant objective and subjective improvement in physical performance was seen in liver transplant recipients after DAA use, even without physical exercise strategies.⁷¹ It is well established in the literature that physical activity is of utmost importance in improving muscle strength and physical performance. We found that old age was a predictor of reduced muscle strength. Although sarcopenia was initially recognised as an age-related loss of skeletal muscle, this clinical condition has been expanded to include a broad range of chronic diseases, including chronic liver diseases.⁶⁻⁹ Recently, DAA-induced SVR was associated with reverse inflammaging in CHC patients.¹⁷ This process was first coined by Franceschi et al. in the early 2000s, and it is characterised as a low grade, chronic inflammatory state resulting from an age-associated immune system dysfunction.⁷² Several molecular mechanisms have been described as causes of primary sarcopenia; among them, proinflammatory cytokines should be highlighted.⁷³ Based on these findings, the effects of inflammatory mediators on the pathogenesis of skeletal muscle loss occurring in HCV-chronically infected patients should be considered.

In line with previous studies, a dynamic reduction of non-invasive markers of fibrosis was identified in our research. The improvement of liver function might be due to reduced inflammation rather than substantial fibrosis regression⁷⁴; therefore, its relationship to necro-inflammatory improvement cannot be excluded. These data highlight the role of muscle-liver-immune crosstalk as a potential pathway implicated in restoring inflammatory response after HCV eradication by DAA. In particular, the interaction between sarcopenia and CHC has yet to be wholly clarified in a real-world scenario. More recently, in an investigation enrolling patients with HCV treated with DAA, neither an improvement in muscle mass nor a decrease of myostatin, considered a major cytokine involved in the suppression of skeletal muscle proliferation and hypertrophy, was verified with viral eradication.⁶² In individuals chronically infected with HCV, sarcopenia can result from a complex and multifaceted virus-host-environment interplay. Although it is well known that skeletal muscle abnormalities increase in consonance with the severity of liver fibrosis,^{5,7,8,75} particularly in patients with CHC, we have to consider that skeletal muscle abnormality can occur before the onset of hepatic cirrhosis^{10,75,76} and data regarding the muscle dynamic regeneration in patients treated with DAA are lacking.

Based on these findings, the direct role of HCV in muscle mass depletion should not be disregarded. Concerning the virus-liver-muscle axis, in the early 1990s, Alexander reported that inclusion body myositis, a chronic progressive inflammatory myopathy in the elderly, was associated with HCV infection.⁷⁷ Although the diagnostic significance and causes of the described findings were unclear, extrahepatic deposition of this viral marker has been proposed as an indicator of HCV replication in skeletal muscle.⁷⁷ More recently, researchers focused on the pathogenesis of HCV-related psychiatric

symptoms demonstrated that the virus is able to cross the blood-brain barrier.⁷⁸

In the present study, it is also interesting to note that patients with low SMI and low HGS had a significantly higher frequency of low PhA than those without low SMI and low HGS at baseline, respectively. Although literature highlights the importance of evaluating muscle quality in sarcopenia, there is a debate about how to measure it, and PhA is one of the options. Considering the context of chronic liver disease, a growing body of evidence has demonstrated that BIA-derived PhA is a good indicator of nutrition in cirrhotic patients.⁴⁸⁻⁵¹ In cirrhosis, PhA is not only considered as an independent prognostic indicator for liver fibrosis and cirrhosis-related survival rates, but it has been pointed out as an index of overall muscle quality, regardless of the presence of ascites.⁴⁸⁻⁵¹ Thus, PhA may be valuable for detecting low muscle quality among HCV-chronically infected individuals, especially before the onset of significant liver fibrosis.

Although our study had a small sample, to our knowledge, it is the first study to appraise muscle mass, muscle strength, functional performance and PhA in patients with CHC before and after antiviral therapy. This study has some limitations. In line with investigations that used convenience sampling in ambulatory/outpatient clinics, our results might be affected by unintended selection bias. In addition, the participants included were recruited from a referral centre and consequently may not be representative of all patients with CHC.

In summary, given the scarce and controversial data targeting the crosstalk between sarcopenia and HCV eradication, altogether, these findings do not enable us to reach a definite conclusion. In addition, most of the available studies that enrolled HCV-chronically infected patients treated with DAAs were conducted in Asian countries, limiting the assessment of potential factors linked to ethnic and geographical differences. In this context, the role played by the host immune response, especially pro-inflammatory effects, on skeletal muscle cells in CHC should not be overlooked. Future longitudinal and multicentre studies are required to reduce this knowledge gap.

In the present study, HCV eradication with DAA therapy was associated with a dynamic reduction of non-invasive markers of liver fibrosis and increased muscle mass in 62 patients with CHC who had an undetectable HCV load at 12 weeks after completion of antiviral treatment.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marta Paula Pereira Coelho: Conceptualization; data curation; formal analysis; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Thais Pontello de Vries:** Data curation; investigation; writing – original draft; writing – review and editing. **Aline Marcos Pires:** Data curation; investigation; writing – original draft; writing – review and editing. **Milena Pereira Parreira:** Data curation; investigation; writing – original draft; writing – review and editing. **Érika Ramos de Alvarenga:** Data curation; formal analysis; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Rodrigo Dias Cambraia:** Data curation; investigation; writing – original draft;

writing – review and editing. **Rodrigo Ribeiro dos Santos:** Data curation; investigation; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Juliana Maria Trindade Bezerra:** Formal analysis; methodology; supervision; writing – original draft; writing – review and editing. **Enrico Antonio Colosimo:** Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; supervision; writing – original draft; writing – review and editing. **Gifone Aguiar Rocha:** Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; supervision; writing – original draft; writing – review and editing. **Luciana Diniz Silva:** Conceptualization; data curation; formal analysis; funding acquisition; investigation; methodology; project administration; supervision; validation; visualization; writing – original draft; writing – review and editing.

ACKNOWLEDGMENTS

Declaration of personal interests: No conflict of interest.

FUNDING INFORMATION

The doctoral scholarship was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). The current study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); grant APQ-02320-18).

AUTHORSHIP

Guarantor of the article: LD Silva.

ORCID

Marta Paula Pereira Coelho  <https://orcid.org/0000-0003-2074-8959>

Thais Pontello de Vries  <https://orcid.org/0000-0002-0572-5911>

Aline Marcos Pires  <https://orcid.org/0000-0003-2073-1479>

Milena Pereira Parreira  <https://orcid.org/0000-0002-0291-6616>

Érika Ramos de Alvarenga  <https://orcid.org/0000-0002-2542-1691>

Rodrigo Dias Cambraia  <https://orcid.org/0000-0002-1481-3294>

Rodrigo Ribeiro dos Santos  <https://orcid.org/0000-0002-9566-3223>

Juliana Maria Trindade Bezerra  <https://orcid.org/0000-0001-9840-6217>

Enrico Antonio Colosimo  <https://orcid.org/0000-0001-8705-4674>

Gifone Aguiar Rocha  <https://orcid.org/0000-0002-1858-3166>

Luciana Diniz Silva  <https://orcid.org/0000-0003-0061-7361>

REFERENCES

- Janjua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Taylor T, Adu PA, et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol.* 2021;75(5):1049–57.
- Alqahtani SA, Sulkowski MS. Chronic hepatitis C: advances in therapy and the remaining challenges. *Med Clin North Am.* 2023;107(3):423–33.
- World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2023 June 3]. <https://www.who.int/publications/item/9789240053779>
- Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1038–52.
- Bhanji RA, Montano-Loza AJ, Watt KD. Sarcopenia in cirrhosis: looking beyond the skeletal muscle loss to see the systemic disease. *Hepatology.* 2019;70(6):2193–203.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on sarcopenia in older people 2 (EWGSOP2), and the extended group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
- Ebadi M, Bhanji RA, Tandon P, Mazurak V, Baracos VE, Montano-Loza AJ. Review article: prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(4):600–18.
- Ebadi M, Burra P, Zanetto A, Montano-Loza AJ. Current treatment strategies and future possibilities for sarcopenia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2023;78(5):889–92.
- Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktijnjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2022;76(3):588–99.
- Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, et al. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):255–68.
- Endo K, Sato T, Suzuki A, Yoshida Y, Kakisaka K, Miyasaka A, et al. Sustained virologic response by direct-acting antivirals suppresses skeletal muscle loss in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1602–9.
- Ichikawa T, Miyaaki H, Miura S, Motoyoshi Y, Yamashita M, Yamamichi S, et al. Direct-acting antivirals improved the quality of life, ameliorated disease-related symptoms, and augmented muscle volume three years later in patients with hepatitis C virus. *Intern Med.* 2020;59(21):2653–60.
- Yoh K, Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, et al. Predictors associated with increase in skeletal muscle mass after sustained virological response in chronic hepatitis C treated with direct acting antivirals. *Nutrients.* 2017;9(10):1135.
- Tokuchi Y, Suda G, Kimura M, Maehara O, Kitagata T, Ohara M, et al. Changes in the estimated renal function after hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral agents: impact of changes in skeletal muscle mass. *J Viral Hepat.* 2021;28(5):755–63.
- Sugimoto R, Iwasa M, Hara N, Tamai Y, Yoshikawa K, Ogura S, et al. Changes in liver function and body composition by direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2018;48(5):337–44.
- Honda K, Endo M, Arakawa M, Saito T, Tokumaru T, Iwao M, et al. Long-term changes in body composition after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C. *J GHR.* 2021;10:3613–8.
- Oltmanns C, Liu Z, Mischke J, Tauwaldt J, Mekonnen YA, Urbanek-Quaing M, et al. Reverse inflammaging: long-term effects of HCV cure on biological age. *J Hepatol.* 2023;78(1):90–8.
- Liang Z, Zhang T, Liu H, Li Z, Peng L, Wang C, et al. Inflammaging: the ground for sarcopenia? *Exp Gerontol.* 2022;168:111931.
- Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505–22.
- Draganidis D, Karagounis LG, Athanailidis I, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Fatouros IG. Inflammaging and skeletal muscle: can protein intake make a difference? *J Nutr.* 2016;146(10):1940–52.
- Johnson PJ, Berhane S, Walker AJ, Gordon FH, Ryder SD, McPherson S, et al. Impact of direct-acting antiviral agents on liver function in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):168–76.

22. D'Ambrosio R, Degasperi E, Anolli MP, Fanetti I, Borghi M, Soffredini R, et al. Incidence of liver- and non-liver-related outcomes in patients with HCV-cirrhosis after SVR. *J Hepatol*. 2022;76(2):302-10.
23. Carlin AF, Aristizabal P, Song Q, Wang H, Paulson MS, Stamm LM, et al. Temporal dynamics of inflammatory cytokines/chemokines during sofosbuvir and ribavirin therapy for genotype 2 and 3 hepatitis C infection. *Hepatology*. 2015;62(4):1047-58.
24. Ribeiro IG, Coelho-Dos-Reis JGA, Fradico JRB, Costa-Rocha IAD, Silva LD, Fonseca LADS, et al. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy. *Antivir Res*. 2021;190:105073.
25. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
26. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180-93.
27. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-76.
28. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Faculty BVII, et al. Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
29. Silva LD, Cunha CC, Cunha LR, Araújo RF, Barcelos VM, Menta PL, et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Braz J Psychiatry*. 2015;37(1):21-30.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
31. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
34. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
35. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology*. 2006;44(3):769-70.
36. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
37. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th edn. 2020. [cited Nov 2021]. [DietaryGuidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov)
38. Hallal PC, Cordeira K, Knuth AG, Mielke GI, Victora CG. Ten-year trends in total physical activity practice in Brazilian adults: 2002-2012. *J Phys Act Health*. 2014;11(8):1525-30. <https://doi.org/10.1123/jpah.2013-0031>
39. World Health Organization. Physical status, the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 2015 [cited 2023 June 3]. www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
40. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
41. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr*. 1987;11(1):8-13.
42. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference statement. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):524S-32S.
43. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):465-71.
44. Coelho MPP, Diniz KGD, Bering T, Ferreira LDSA, Vieira DA, Castro MRC, et al. Skeletal muscle mass index and phase angle are decreased in individuals with dependence on alcohol and other substances. *Nutrition*. 2020;71:110614.
45. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413-21.
46. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(5):423-9.
47. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
48. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, et al. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition*. 2020;70:110607.
49. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):309-14.
50. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle in sarcopenia: a systematic review. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3052-61.
51. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, et al. Phase angle from bioelectrical impedance for the assessment of sarcopenia in cirrhosis with or without ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1941-1949.e2.
52. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr*. 2005;24(2):250-8.
53. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up & go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, p. 68 p. il 2019 [cited 2022 Sep 2022]. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
55. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1477-92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>
56. Mukaka MM. Statistics corner: a guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69-71.
57. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2011.
58. Pinheiro J, Bates D, R Core Team. *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. 2022. R package version 3.1-160. <https://CRAN.R-project.org/package=nlme>
59. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022. <https://www.R-project.org/>

60. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 4th ed. Belmont: Duxbury Press; 1995. p. 221.
61. Chow SC, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculation in Clinical Research*. 2nd ed. New York, NY: Chapman & Hall/CRC Press; 2007.
62. Iwasa M, Sugimoto R, Yoshikawa K, Miyachi H, Mifuji-Moroka R, Tanaka H, et al. Change in skeletal muscle mass after administering entecavir in patients with hepatitis B. *Nutrition*. 2015;31(9):1173–4.
63. Endo K, Sato T, Yoshida Y, Kakisaka K, Miyasaka A, Takikawa Y. Viral eradication by direct-acting antivirals does not decrease the serum myostatin level in patients infected with hepatitis C virus. *Nutrition*. 2022;101:111699.
64. Curcic IB, Berkovic MC, Kuna L, Roguljic H, Smolic R, Varzic SC, et al. Obesity paradox in chronic liver diseases: product of bias or a real thing? *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(3):275–9.
65. Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):781–94.
66. Prado CM, Gonzalez MC, Heymsfield SB. Body composition phenotypes and obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):535–51.
67. Liu C, Wong PY, Chung YL, Chow SK, Cheung WH, Law SW, et al. Deciphering the "obesity paradox" in the elderly: a systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev*. 2023;24(2):e13534.
68. Lv Y, Mao C, Gao X, Ji JS, Kraus VB, Yin Z, et al. The obesity paradox is mostly driven by decreased noncardiovascular disease mortality in the oldest old in China: a 20-year prospective cohort study. *Nat Aging*. 2022;2(5):389–96.
69. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):55–62.
70. Hardy R, Cooper R, Aihie Sayer A, Ben-Shlomo Y, Cooper C, Deary IJ, et al. Body mass index, muscle strength and physical performance in older adults from eight cohort studies: the HALCYon programme. *PLoS One*. 2013;8(2):e56483.
71. Wojtowicz M, Wilkowski P, Hryniewiecka E, Cieciora T, Paczek L, Ciszek M. Effect of successful treatment of hepatitis C virus infection recurrence with direct-acting antiviral agents on physical performance in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2027–30.
72. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244–54.
73. Pan L, Xie W, Fu X, Lu W, Jin H, Lai J, et al. Inflammation and sarcopenia: a focus on circulating inflammatory cytokines. *Exp Gerontol*. 2021;154:111544.
74. Elsharkawy A, Samir R, El-Kassas M. Fibrosis regression following hepatitis C antiviral therapy. *World J Hepatol*. 2022;14(6):1120–30.
75. Hiraoka A, Michitaka K, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, et al. Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(8):940–7.
76. Gowda C, Compher C, Amorosa VK, Lo Re V III. Association between chronic hepatitis C virus infection and low muscle mass in US adults. *J Viral Hepat*. 2014;21(12):938–43.
77. Alexander JA, Huebner CJ. Hepatitis C and inclusion body myositis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(9):1845–7.
78. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301–6.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information will be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Coelho MPP, de Vries TP, Pires AM, Parreira MP, de Alvarenga ÉR, Cambraia RD, et al. Skeletal muscle mass increases after viral eradication with direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;00:1–15. <https://doi.org/10.1111/apt.17950>

Editorial: Hepatitis C virus eradication improves skeletal muscle mass—Authors' reply

We thank Drs Tian and Ngu for their insightful comments on our study, and we would like to make some further observations.^{1,2} We agree that skeletal muscle loss is significantly related to adverse clinical outcomes among patients with chronic liver disease in terms of morbidity and mortality.³ More recently, a meta-analysis showed that the overall prevalence of sarcopenia among patients with cirrhosis is approximately 40.0%.⁴ Furthermore, a decrease of 3.0% and 12.0% in mortality was associated with 1 cm²/m² increase in skeletal muscle index (SMI) and 1 mm/m enlargement in transverse psoas muscle thickness, both measured at the level of the third lumbar vertebra, respectively.⁴ In our study, hepatitis C virus (HCV) eradication following direct-acting antiviral therapy was associated with an increase of 0.20 and 0.22 kg/m² in SMI at Weeks 12 and 48 following the end of antiviral treatment, respectively.² Although the muscle–liver cross-talk in chronic hepatitis C (CHC) is not wholly clarified, we observed a dynamic reduction in non-invasive markers of hepatic fibrosis and increased muscle mass in patients who have achieved HCV eradication.

The next issue raised was focussed on the potential role of HCV in the derangement of muscle mass and function. Previous investigations reinforce this hypothesis, such as the regression of lymphoma after HCV eradication and viral detection in blood–brain barrier endothelial cells.^{5,6} These pieces of evidence shed light on the pathogen–host–environment triad. It is well known that CHC is a systemic disease⁷ associated with several extrahepatic manifestations; among them, myocytes might be minor replication sites for HCV. Thus, understanding the mechanisms involved in skeletal muscle loss in these patients is of utmost relevance. Concerning this, the role played by the host immune response, particularly pro-inflammatory effects, on skeletal muscle cells in CHC should not be disregarded.

Regarding another query, despite the clinical recognition of sarcopenia in patients with cirrhosis, there is neither a gold standard definition nor a universal operational criterion for sarcopenic case finding.⁸ In our study, the diagnosis of sarcopenia was performed as proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP 2) criteria to detect sarcopenia.⁹ In this context, it should be emphasised that the EWGSOP definitions are directed towards the older adult population. Of note, the incorporation of the

term sarcopenia into cirrhosis settings is marked by multiple definitions, diverse measurement methods and heterogeneous study designs enrolling various hepatic disease aetiologies and different liver fibrosis stages. Furthermore, most investigations targeting sarcopenia in patients with hepatic diseases only assessed skeletal muscle mass.

Finally, low phase angle (PhA) is an independent prognostic marker for hepatic cirrhosis and has the potential to be an indicator of overall muscle quality, irrespective of ascites. More recently, low PhA has been suggested as a biomarker of inflammation due to its relationship with high levels of inflammatory biomarkers such as tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and C-reactive protein.¹⁰ Future longitudinal investigations targeting inflammatory markers are required to improve knowledge and awareness about sarcopenia mechanisms among patients with chronic viral hepatitis.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marta Paula Pereira Coelho: Conceptualization; data curation; formal analysis; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Thais Pontello de Vries:** Data curation; investigation; writing – original draft; writing – review and editing. **Aline Marcos Pires:** Data curation; investigation; writing – original draft; writing – review and editing. **Milena Pereira Parreira:** Data curation; writing – review and editing; writing – original draft; investigation. **Érika Ramos de Alvarenga:** Data curation; formal analysis; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Rodrigo Dias Cambraia:** Data curation; investigation; writing – original draft; writing – review and editing. **Rodrigo Ribeiro dos Santos:** Data curation; investigation; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Juliana Maria Trindade Bezerra:** Formal analysis; methodology; supervision; writing – original draft; writing – review and editing. **Enrico Antonio Colosimo:** Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; supervision; writing – original draft; writing – review and editing. **Gifone Aguiar Rocha:** Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; supervision; writing – original draft; writing – review and editing. **Luciana Diniz Silva:** Conceptualization; data curation; formal analysis; funding acquisition; investigation; methodology; project administration; supervision; validation; visualization; writing – original draft; writing – review and editing.

FUNDING INFORMATION

The doctoral scholarship was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. This study was

AP&T correspondence columns are restricted to invited editorials and letters discussing papers that have been published in the journal. An invited editorial or letter must have a maximum of 500 words, may contain one table or figure, and should have no more than 10 references. It should be submitted electronically to the Editors via <http://mc.manuscriptcentral.com/apt>.

6. Féray C. Is HCV infection a neurologic disorder? *Gastroenterology*. 2012;142(3):428–31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.010>
7. Jeong D, Wong S, Karim ME, Manges AR, Makuza JD, Bartlett SR, et al. Treatment of HCV with direct-acting antivirals on reducing mortality related to extrahepatic manifestations: a large population-based study in British Columbia, Canada. *Lancet Reg Health Am*. 2023;29:100658. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100658>
8. de Vries TP, Pires AM, Diniz KGD, Chagas ALS, Vieira DA, Kakehasi AM, et al. Agreement and diagnostic differences among three definitions of sarcopenia in patients with chronic hepatitis C. *Nutr Clin Pract*. 2024. <https://doi.org/10.1002/ncp.11141>
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on sarcopenia in older people 2 (EWGSOP2), and the extended group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
10. Tomeleri CM, Cavaglieri CR, de Souza MF, Cavalcante EF, Antunes M, Nabucco HCG, et al. Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women. *Exp Gerontol*. 2018;102:12–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.11.019>

8.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do impacto das doenças hepáticas, em especial da hepatite C, na evolução e complicações hepáticas, o desenvolvimento dos antivirais de ação direta como cura para infecção foi um marco na pesquisa científica. E por conseguinte, estudar o impacto do tratamento da hepatite C e aspectos relacionados a qualidade de vida, sarcopenia e estado nutricional dos pacientes torna-se necessário.

Esse trabalho demonstrou que a terapia com DAA foi associada à melhora significativa na função hepática e aumento da massa muscular esquelética em 12 e 48 semanas após o término do tratamento em pacientes com hepatite C crônica. Ainda, um artigo de revisão da literatura sobre a associação das hepatites virais e sarcopenia foi elaborado.

A presença de perda muscular esquelética está significativamente relacionada a resultados clínicos adversos entre pacientes com doença hepática crônica em termos de gravidade e mortalidade. A prevalência da sarcopenia entre pacientes cirróticos gira em torno de 40,0% e observou-se que cada aumento de $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ no índice de massa muscular esquelética (IMME) está associado à redução de 3,0% no risco de mortalidade.

O presente estudo reforça a necessidade de aprofundar os conhecimentos sobre o potencial do HCV na perda da massa e função muscular. Investigações anteriores reforçam esta hipótese, como a regressão do linfoma após tratamento da hepatite C crônica e a detecção do HCV nas células endoteliais da barreira hematoencefálica. Em nosso estudo, a erradicação do HCV após o uso dos DAAs foi associada a um aumento de 0,20 e 0,22 kg/m^2 no IMME nas semanas 12 e 48 após o término do tratamento antiviral, respectivamente. Portanto, essas evidências lançam luz sobre o *crosstalk*/interação músculo-esquelético-fígado, especialmente no contexto da hepatite C crônica, que é considerada uma doença sistêmica. Pacientes infectados cronicamente pelo HCV podem desenvolver manifestações extra-hepáticas, que afetam a qualidade de vida, a morbidade e a mortalidade. Assim, compreender os mecanismos envolvidos na perda muscular esquelética nesses pacientes é de extrema relevância. No que diz respeito à interação entre o HCV, o hospedeiro e o ambiente, o papel desempenhado pela resposta imunológica do hospedeiro, particularmente os efeitos pró-inflamatórios, nas células do

músculo esquelético não deve ser desconsiderado. Futuras investigações longitudinais direcionadas a marcadores inflamatórios são necessárias para melhorar o conhecimento e a conscientização sobre os mecanismos da sarcopenia entre pacientes com hepatite C crônica.

ANEXOS e APÊNDICES

ANEXO I. Aprovação do COEP - Osteoporose e hepatite C crônica: avaliação do estado nutricional, das concentrações séricas da vitamina D, da densidade mineral óssea e das citocinas inflamatórias em diferentes estágios da doença hepática. CAAE 20390513.2.0000.5149.

ANEXO II. Aprovação do COEP - Estado nutricional, qualidade de vida, atividade física, alcoolismo, polimorfismo genético e concentração sérica de citocinas em portadores de hepatite B ou C. COEP-ETIC 0404.0.203.000-10.

ANEXO III. Apresentação do trabalho em Congresso

COELHO, M. P. P. ; VRIES, T. P. ; PIRES, A. M. ; ALVARENGA, E. R. ; CAMBRAIA, R. D. ; BEZERRA, J. M. T. ; COLOSIMO, E. A. ; ROCHA, G. A. ; SILVA, LUCIANA D. . Skeletal muscle mass is significantly increased after direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C - 45th ESPEN Congress 2023. In: 45th ESPEN Congress 2023, 2023, Lyon. Clinical Nutrition ESPEN. Amsterdã: ELSEVIER, 2023. v. 58. p. 605-606.

APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - pacientes

APÊNDICE B. Questionários e protocolos

ANEXO I. Aprovação do COEP - Osteoporose e hepatite C crônica: avaliação do estado nutricional, das concentrações séricas da vitamina D, da densidade mineral óssea e das citocinas inflamatórias em diferentes estágios da doença hepática. CAAE 20390513.2.0000.5149.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 20390513.2.0000.5149

Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de setembro de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "Osteoporose e hepatite C crônica: avaliação do estado nutricional, das concentrações séricas da vitamina D, da densidade Mineral óssea e das citocinas inflamatórias em diferentes estágios da doença hepática".

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO II. Aprovação do COEP - Estado nutricional, qualidade de vida, atividade física, alcoolismo, polimorfismo genético e concentração sérica de citocinas em portadores de hepatite B ou C. COEP-ETIC 0404.0.203.000-10.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 61481116.0.0000.5149

Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de fevereiro de 2017, a emenda abaixo relacionada, do projeto de pesquisa intitulado “**Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)**”.

- Inclusão no estudo de pacientes com hepatite C crônica que serão submetidos ao tratamento com agentes antivirais diretos (DAAs) para erradicação do vírus da hepatite C (VHC).

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO III.

Abstracts

Clinical Nutrition ESPEN 58 (2023) 424–750

P093-W

MANAGEMENT STRATEGIES FOR HOME PARENTERAL SUPPORT RELATED TO QUALITY OF LIFE IN INTESTINAL FAILURE PATIENTS: A SCOPING REVIEW

A. Bjerklund¹, S. Andersson^{*2}, V. Westerlund¹, L. Bangsgaard Antonsen³ on behalf of NNA Nordic Nutrition Academy ¹Department of Specialized Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg; ²Department of Clinical Nutrition, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ³Department of Intestinal Failure and Liver Diseases, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Rationale: Quality of life in patients with chronic intestinal failure is challenged by the need for lifelong home parenteral support (HPS), for at least 12 hours per day. The aim of this study was to identify healthcare initiated HPS management strategies that impact quality of life in patients with intestinal failure.

Methods: A systematic literature search was conducted in Pubmed and Cinahl on the 22nd of March 2022. Search results were mapped according to the JBI manual and with the extraction tool Covidence. Non-pharmacological HPS management strategies were included. Full-text screening was performed independently by four researchers and three researchers systematically processed the data extraction pairwise.

Results: A total of 18 studies were included. The most common study design was cross-sectional (33 %). Seven studies (39 %) were interventional, but only 3 of these used a RCT design. Eleven unique HPS management strategies were identified and grouped into 3 themes: prescription, administration, and tools for self-care. Infusion frequency and infusion volume were the most frequently identified strategies, appearing 7 respectively 5 times. Fewer infusions and less volume of HPS had a positive effect on quality of life.

Conclusion: This study indicates that management strategies of HPS can impact quality of life. However, there is a lack of high-quality evidence and only a few strategies have been investigated in more than two studies.

Disclosure of Interest: None declared

P096-W

EFFECT OF IN VITRO SUPPLEMENTATION OF BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS ON GLUTATHIONE PEROXIDASE ENZYME ACTIVITY AND INTRACELLULAR GLUTATHIONE CONCENTRATION IN CACO-2 CELLS

B.R.E.V. Garcia^{*1}, M.M. Rogero¹, G.R. Sampaio¹, R.A.M. Soares¹. ¹ Nutrition, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Rationale: Glutathione, in its reduced form (GSH), represents the main cellular antioxidant in situations of oxidative stress, such as clinical conditions involving acute and chronic inflammation. Branched-chain amino acids (BCAA) are essential for regulating intracellular protein synthesis and potentially have a role in modulating oxidative stress. This study aimed to assess the effects of BCAA supplementation in vitro on the activity of the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and the intracellular concentration of GSH and oxidized glutathione (GSSG) in Caco-2 cells.

Methods: Caco-2 cells were cultured until they reached 80% confluence. The cell cultures were divided into six groups: two control groups – one with Dulbecco's Modified Eagle's Medium without BCAA (CTL0) and one with BCAA - and four supplemented groups - leucine group, isoleucine group, valine group, and BCAA association. The cells were first treated with BCAA for 24 hours and then stimulated with lipopolysaccharide (LPS) for an additional 24 hours. GPx enzyme activity was assessed using a colorimetric kit (Abcam, ab102530, MA, USA). The intracellular concentration of GSH and GSSG was evaluated using a colorimetric kit (Abcam, ab239709, MA, USA), and GSSG was obtained by the difference between total glutathione and GSH. Subsequently, the GSH/GSSG ratio was calculated. Analysis of variance (One-way ANOVA) was performed, followed by Tukey's post hoc test, with $p < 0.05$ considered significant.

Results: In vitro supplementation of BCAA in Caco-2 cells, treated with or without LPS, did not induce alterations in GPx enzyme activity or intracellular GSH/GSSG ratio compared to the values observed in the CTL group. **Conclusion:** BCAA did not significantly alter cellular components associated with the glutathione antioxidant system in Caco-2 cells.

Disclosure of Interest: None declared

P097-W

PREVALENCE OF SARCOPENIA AND ITS INFLUENCE ON OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

G. Poropat^{*1}, T. Nadarević², A. Lacković¹, V. Gurdon³, G. Hauser¹. ¹Gastroenterology, Clinical Hospital Center Rijeka, Faculty of Medicine Rijeka, University of Rijeka; ²Radiology; ³Gastroenterology, Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia

Rationale: Presence of sarcopenia (SP) in acute pancreatitis (AP) could further affect disease course. Our aim is to determine the prevalence of SP in AP based on computed tomography (CT) and its association with disease severity and clinical outcomes.

Methods: We retrospectively analyzed pts hospitalized for AP. APACHE II and BISAP were determined on admission. Abdominal CT with CT Severity Index (CTSI) was performed between days 3 and 5. Assessment of SP was recorded by psoas muscle index (PMI) and Hounsfield Unit average calculation (HUAC) at L3 level. Complications of AP were defined by Atlanta criteria. Impact of comorbidities was assessed by Charlson comorbidity index (CCI).

Results: We analyzed 50 pts, 32% women, mean age 67 years. Prevalence of SP was 16% by PMI and 26% by HUAC. We found significant negative correlations of PMI with APACHE II ($P=0.006$), BISAP ($P=0.02$), CCI ($P=0.002$), and age ($P=0.01$). HUAC is negatively correlated with APACHE II ($P<0.0001$), BISAP ($P<0.0001$), BMI ($P=0.005$), CCI ($P<0.0001$), age ($P<0.0001$) and length of hospital stay ($P=0.02$). According to PMI, no significant difference was found between the group with marked SP and the group without SP in all analyzed parameters. Using HUAC criteria, pts with SP were significantly older (76 ± 7.2 vs 59.2 ± 14.1 ; $P=0.0001$) and had significantly higher BMI (30.8 ± 3.7 vs 26.8 ± 4.6 ; $P=0.007$). The same group had significantly higher values of APACHE II (10.9 ± 20.7 vs 6.3 ± 8.2 ; $P=0.0001$) and CCI (5 ± 2.5 vs 2.2 ± 1.8 ; $P=0.0001$).

Conclusion: SP is quite common in AP. As expected, SP in AP is associated with older age and a greater number of concomitant diseases, but it also seems to be associated with higher BMI. There are indications that SP is associated with potentially more severe AP, but this has not been confirmed in terms of specific clinical outcomes. This is likely a consequence of limited number of observed complications and low proportion of severe AP.

Disclosure of Interest: None declared

P098-W

SKELETAL MUSCLE MASS IS SIGNIFICANTLY INCREASED AFTER DIRECT-ACTING ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

M.P.P. Coelho¹, T.P. de Vries¹, A.M. Pires¹, É.R. de Alvarenga², R.D. Cambraia³, J.M.T. Bezerra^{4,5,6}, E.A. Colosimo², G.A. Rocha⁷, L.D. Silva^{*1,8} on behalf of Nutriclim - Grupo Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo ¹Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme, Faculdade de Medicina; ²Department of Statistics, Instituto de Ciências Exatas; ³Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte; ⁴Biological Sciences Degree Course; ⁵Animal Science Post-Graduate Programme, Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luis; ⁶Parasitology Post-Graduate Programme; ⁷Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina; ⁸Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

Rationale: In chronic hepatitis C (CHC), the mechanisms behind sarcopenia have not been completely clarified. Thus, we investigated skeletal muscle mass and liver function before and after sustained virological response (SVR) to DAA therapy patients with CHC.

Methods: Patients chronically infected with HCV were evaluated at baseline, 12 weeks and 48 weeks after the end DAA-therapy. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) was used to assess the skeletal mass muscle (SM). The skeletal muscle mass index (SMI) was calculated by dividing the SM (kg) by squared height; thus, $SMI = [SM (kg)/H (m^2)]$. Patients in the first sex-specific quintile (<9.2 for men and <6.6 for women) were considered to have low SMI. Muscle function was evaluated by hand grip strength (HGS) and the timed up-and-go (TUG) test. The diagnosis of sarcopenia was performed according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2 Consensus). The International Physical Activity Questionnaire was used to assess physical activity levels. Associations were investigated by mixed linear models.

Results: This prospective study included 62 CHC outpatients followed at the tertiary care ambulatory centre (mean age, 58.6 ± 10.8 years; 51.6% females; 41.9% without cirrhosis; 58.1% with compensated cirrhosis). Out of 62 participants, 6 (9.7%) were considered sarcopenic (low SMI and HGS combined). Liver fibrosis markers, such as APRI score and FIB-4 index, were significantly decreased at 12 weeks and 48 weeks post-DAA treatment. Skeletal muscle mass index (SMI) was significantly increased after DAA therapy. Low phase angle (PhA) was positively and independently associated with sarcopenia and its components at baseline time.

Conclusion: SVR following DAA therapy was independently associated with improved liver function and increased skeletal muscle mass in patients with CHC.

FAPEMIG supported the current study.

Disclosure of Interest: None declared

P099-W

COMPARISON OF DIFFERENT DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SARCOOPENIA ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

T.P. de Vries¹, A.M. Pires¹, K. G. Dias Diniz¹, A.L.S. Chagas², D.A. Vieira², A.M. Kakehasi³, V.M.M. Suen⁴, T. Bering⁵, E.A. Colosimo⁶, G.A. Rocha⁷, K.D.P. Farah⁸, L.D. Silva^{1,8} on behalf of Nutriclim - Grupo Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo - Nutriclim ¹Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme; ²Medical undergraduate student; ³Locomotor System Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte; ⁴Internal Medicine, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (USP), Ribeirão Preto; ⁵Department of Food and Nutrition, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá; ⁶Department of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); ⁷Laboratory of Research in Bacteriology; ⁸Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

Rationale: There is neither a gold standard definition nor a universal consensus to diagnose sarcopenia in patients with chronic hepatitis C (CHC). Thus, we aimed to compare the prevalence of sarcopenia and the agreement and discrepancies between the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1), the EWGSOP2 and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) consensuses in CHC.

Methods: Dual-energy X-ray absorptiometry was used to assess muscle mass by quantifying appendicular lean mass (ALM) adjusted for squared height (ALM/ht^2) or for body mass index (ALM_{BMI}). Muscle function was evaluated by handgrip strength. The Controlling Nutritional Status score was used to assess the nutritional status.

Results: This cross-sectional study included 103 CHC outpatients followed at the tertiary care ambulatory (mean age, 50.6 ± 11.3 years; 74.8% males; 67.0% non-cirrhotic; 33.0% with compensated cirrhosis). Sarcopenia prevalence was 8.7%, 9.7% and 9.7%, according to EWGSOP1, EWGSOP2 and

FNIH consensuses, respectively. There is neither sex- nor liver disease severity-specific differences in the prevalence of sarcopenia between the criteria applied. Sixteen (15.5%) patients fulfilled at least one of these criteria, and 3/16 (18.8%) were diagnosed as sarcopenic by the three consensuses simultaneously. Sarcopenic obesity was identified in 9/16 (56.3%) patients, and 6/9 (66.7%) of these met only FNIH consensus.

Conclusion: This is the first study to demonstrate that the revised EWGSOP2 did not affect sarcopenia diagnosis in CHC patients. In overweight patients, the ALM adjusted by BMI appears to be more feasible to detect sarcopenia in CHC.

Disclosure of Interest: None declared

Macronutrients metabolism

P100-W

AMINO ACIDS AND FRAILTY: A MENDELIAN RANDOMIZATION STUDY

Y. Li*, T. Xie, P. Wang. Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

Rationale: Observational studies have suggested that some amino acids such as branched-chain amino acids may prevent frailty. By using Mendelian randomization analysis, we examined the relationship between fatty acids and frailty.

Methods: We carried out a two-sample univariable and multivariable Mendelian randomization (MR) analysis based on an aggregated genome-wide association studies (GWASs) to evaluate the causal effects of plasma levels of amino acids on frailty index (FI). Summary statistics data were retrieved from MRC Integrative Epidemiology Unit (MRC-IEU). Wald ratio and Inverse variance weighted methods were implemented to infer the causal effects. Horizontal pleiotropy was assessed by MR-Egger regression.

Results: A total of 69077 cases with amino acids and 175226 cases with FI were enrolled in our study. There were significantly negatively associated between 2-methylbutyrylcarnitine ($OR=0.592, 95\%CI=0.381-0.920$), 2-aminobutyrate ($OR=0.705, 95\%CI=0.500-0.993$), N-acetylmethionine ($OR=0.950, 95\%CI=0.906-0.996$), O-sulfo-L-tyrosine ($OR=0.652, 95\%CI=0.471-0.903$), Asparagine ($OR=0.791, 95\%CI=0.625-0.999$) and FI while significantly positively associated between 3-methyl-2-oxobutyrate ($OR=1.834, 95\%CI=1.079-3.117$), alanine ($OR=1.522, 95\%CI=1.017-2.227$), valine ($OR=2.493, 95\%CI=1.122-5.541$), hydroxytryptophan ($OR=1.649, 95\%CI=1.145-2.375$) and FI. A negative relationship was also observed in Multivariate MR in N-acetylmethionine ($OR=0.954, 95\%CI=0.923-0.986$), 2-aminobutyrate ($OR=0.743, 95\%CI=0.588-0.938$), 2-methylbutyrylcarnitine ($OR=0.719, 95\%CI=0.561-0.922$) and O-sulfo-L-tyrosine ($OR=0.663, 95\%CI=0.530-0.830$). A positive relationship was only observed in alanine ($OR=1.513, 95\%CI=1.090-2.100$) and hydroxytryptophan ($OR=1.798, 95\%CI=1.424-2.271$).

Conclusion: The present MR study implies that N-acetylmethionine, 2-aminobutyrate, 2-methylbutyrylcarnitine and O-sulfo-L-tyrosine are protective factors of frailty while Alanine and hydroxytryptophan are risk factors of frailty.

Disclosure of Interest: None declared

P101-W

MAKING A TRANSITION TO A HEALTHY LIFESTYLE BY ASSESSING RESTING HEART RATE DETERMINANTS

C. Serantoni^{1,2,3}, A. Riente^{1,2,3}, A. Abeltino^{1,2,3}, G. Bianchetti^{1,2,3}, M. De Spirito^{1,2,3}, G. Maulucci^{1,2,3}, ¹Neuroscience, Università Cattolica del Sacro Cuore; ²Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS; ³Metabolic Intelligence Lab, Rome, Italy

Rationale: Resting heart rate (RHR) is gaining importance as an indicator of everyone's health and a predictor of cardiovascular-related diseases. The higher a person's resting heart rate, the greater the risk of premature death [1]. The role of diet on resting heart rate is still not clear and under

APÊNDICE A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Pacientes

Eu, _____ NUT: _____, estou sendo convidado pelo Grupo de Pesquisa em Hepatites Virais para participar do estudo “Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B e C crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)” CAAE 61481116.0.0000.5149.”, para avaliar alguns fatores que podem alterar a qualidade de vida de pacientes com hepatites virais crônicas B ou C. Esses fatores são os seguintes: condições nutricionais (obesidade, magreza, peso normal); uso de álcool/drogas; fadiga crônica (cansaço de longa data) e alterações emocionais (tristeza, alegria, desânimo, depressão).

Vários estudos têm mostrado que as doenças do fígado causadas pelo vírus (hepatite B ou hepatite C) podem modificar o estado de nutrição (fazer ganhar ou perder peso) e/ou apresentar alterações emocionais (tristeza, fadiga, desânimo, depressão). Essas alterações podem ser causadas pelo próprio vírus ou pela resposta imunológica da pessoa (defesa do nosso corpo contra o vírus da hepatite) que alterariam substâncias produzidas no nosso cérebro (neurotransmissores). Essas substâncias regulam as nossas emoções e sentimentos.

Para tanto, preciso responder a alguns questionários sobre minha história médica e psicológica, assim como perguntas a fim de avaliar a presença de possíveis problemas emocionais e questionários para avaliar meu estado nutricional: peso, altura, medidas corporais (circunferências e pregas cutâneas) e hábitos alimentares. Preciso também me submeter ao teste de bioimpedância elétrica e DEXA, para determinação da composição corporal. Após a entrevista um profissional experiente fará a coleta de 10 ml de meu sangue, para estudo dos genes que podem estar ligados à depressão e alterações da nutrição, com material esterilizado e descartável. Esse é um procedimento seguro, porém, no local da coleta do sangue periférico poderá surgir desconforto e pequeno hematoma. Assim, seguirei as orientações do profissional que estiver realizando o procedimento.

Fui esclarecido que os dados serão sigilosos e que poderei ter acesso às informações, em qualquer momento, sobre os riscos e benefícios relacionados ao estudo, inclusive que poderei tirar minhas dúvidas em qualquer momento. Fui ainda garantido sobre a confidencialidade do sigilo e privacidade dos dados. Concordo e aceito que em nenhum momento solicitarei remuneração ou recompensa financeira para participar do respectivo estudo. A minha decisão de participar ou não do estudo é inteiramente voluntária e estou esclarecido também que a decisão não afetará o meu tratamento. Além disso, poderei retirar-me do estudo a qualquer momento, para isso deverei entrar em contato com o pesquisador. Estou ciente que os dados serão exclusivamente para estudo com posterior publicação dos resultados obtidos. Após respondidas todas as minhas dúvidas, assino o presente documento em duas vias.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP: 31270-901.

Telefone: 0XX 31 3409-4592- email: coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE B: Questionários e protocolos

PROJETOS: Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B e C crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)” CAAE 61481116.0.0000.5149.

Nome: _____ DN: _____ Data: _____ Sexo: _____ Idade: _____ Registro HC: _____ N° projeto:

NUT./201

N° LAB: _____ Endereço: _____ CEP: _____ Telefone: Celular: _____

Email: _____ Profissão: _____ Ocupação atual: _____ Renda mensal familiar; N° pessoas na casa: _____ Renda per capita: _____

Escolaridade:

() analfabeto () 1º grau incompleto () 1º grau completo () 2º grau incompleto () 2º grau completo () 3º grau incompleto () 3º grau completo

Anos de estudo: _____

Estado Marital: () casado/amasiado () solteiro () divorciado () viúvo

Diagnóstico primário: _____ Pressão arterial: _____ mmHg

Carga Viral: _____ Log: _____ Genótipo: _____ Esteatose () Sim () Não

Porcentagem: _____ infecção: _____ Data do Diagnóstico: ____/____/____
Tempo de

Provável Fonte / Mecanismo de Infecção: [_____]

01-Sexual;	05-Acidente de trabalho;	09-Tratamento dentário;	13-Desconhecida;
02-Transfusional;	06-Hemodiálise;	10-Pessoa/pessoa;	
03-Uso de drogas;	07-Domiciliar;	11-Alimento/água contaminada;	
04-Vertical;	08-Tratamento cirúrgico;	12-Outras: _____	

Comorbidades associadas: () DM () HAS () AVE/ IAM () HCV () HBV () CA () Insuficiência renal Outros: _____

História familiar de doenças: () DM () HAS () AVE/ IAM () HCV () HBV () CA () Insuficiência renal Outros: _____

Medicamentos em uso _____

Sorologia: [1-Reagente; 2-Não reagente; 3-Inconclusivo; 4-Não realizado/não sabe/sem informação]

() Anti-HAV-IgG ou total;	() Anti-HBc-IgG	() Anti-HDV-IgG;
() HBsAg;	() HBeAg;	() Anti-HCV;
() Anti-HBs;	() Anti-HBe;	() HCV-RNA;
() Anti-HBc-IgM;	() Anti-HDV-IgM;	

HDA prévia: () Sim () Não; PBE prévia: () Sim () Não; Ascite prévia: () Sim () Não; Ascite atual: () Sim () Não; Encefalopatia previa: () Sim () Não.

APÊNDICE B: Questionários e protocolos

ALCOOLISMO

1. Já consumiu bebida alcoólica? () SIM () NÃO
2. Idade início: _____
3. Idade término: _____

DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE E FREQUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL

1. Em geral, quantos dias por semana você ingere álcool? _____
2. Em um dia típico, quantas doses (*drinks*) você ingere? _____
3. Qual o número máximo de doses (*drinks*) que você ingeriu em uma ocasião especial no mês passado?

INGESTA ALCOÓLICA

TIPO DE BEBIDA: _____

FREQUÊNCIA: _____

VOLUME: _____

CONSUMO MÉDIO: _____

$\frac{\text{qtd de álcool (mL)} \times \text{teor alcoólico da bebida} \times 0,8 \text{ (D do álcool)}}{100}$

(Teor alcoólico: cachaça-55%; vinho-12%; cerveja-4%)

Resultado em gramas da ingestão do álcool:

TABAGISMO

() fumante () não fumante () ex fumante

Quantos cigarros por dia: _____

Idade em que começou a fumar: _____

Idade em que parou de fumar: _____

Maços/ Ano : _____ () continua fumando atualmente

USO DE OUTRAS DROGAS

() cocaína () maconha () crack () LSD () Ecstasy () Outras _____

Quantidade: _____

Tempo de uso: _____

Frequência: _____

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Variáveis	Valores
DATA	
Hemácias (milhões)	
Hb (g/dL)/ Ht (%)	
Plaquetas (x10 ³)	
Leucócitos (mm ³)	
Linfócitos (total)	
Neutrófilos (total)	
Eosinófilos (total)	
AP%	
RNI	
PT/Alb/Glob	
Uréia/Creatinina	
BT/BD/BI	
AST/ALT	
FA/GGT	
Na ⁺ /K ⁺	
HCV-RNA	
Glicemia (mg/dL)	
Colesterol total (mg/dL)	
Triglicérides (mg/dL)	
LDL/ HDL/ VLDL (mg/dL)	

APÊNDICE B: Questionários e protocolos**QUALIDADE DE VIDA**SF-36: () REALIZADO;
() PENDENTE;CLDQ: () REALIZADO;
()
PENDENT
E; () N/A;LDQOL: () REALIZADO;
()
PENDEN
TE; ()
N/A;**Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal**

Peso atual (Kg): _____ Peso habitual (kg): _____

IMC (Kg/m²): _____ Classificação: _____ Altura (m): _____Circunferência de **Cintura** (cm): _____ Classificação: _____
Índice de **Adiposidade** Corporal: _____ Circunferência do **Braço** (cm): _____
Classificação: _____ Classificação em percentil: _____Circunf. Muscular do **Braço** (CMB): _____ Área Muscular do **Braço** (AMB): _____
Classificação: _____ Classificação: _____
Área Gordurosa do Braço (AGB): _____ Classificação: _____**Pregas cutâneas (mm):**

PTC: _____ Classificação : _____

Valores Bioimpedância elétrica: Resistência: _____ **Reactância:** _____

MG % (kg) _____ MM % (kg) _____ Classificação MG% : _____

AF : _____ AF médio: _____ AF calc: _____ Classificação: _____

Síndrome Metabólica: () Sim () Não **Homa:** _____**Parâmetros Bioquímicos** - Data do exame: / / _____**Dinamometria:** _____**Tempo de caminhada:** _____



APÊNDICE B: Questionários e protocolos

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Para responder as questões lembre que:

atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
 atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____ Total em min _____ x 3,3 (METs) = _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 Minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____ Total em min _____ x 4,0 (METs) = _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____ Total em min _____ x 8,0 (METs) = _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**? horas:

_____ Minutos: _____ Total em min _____

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

horas: _____ Minutos: _____ Total em min _____

TOTAL METs minutos/semana = Classificação: () baixo () moderado () alto

APÊNDICE B: Questionários e protocolos

Avaliação Global Subjetiva do Estado Nutricional

A) Anamnese

1) Peso corporal

Mudou nos últimos 6 meses sim não

Perda total nos últimos 6 meses = _____ kg; % perda = _____

Alteração nas últimas duas semanas: 0 sem alteração 1 perda de peso 2 ganho de peso. Peso atual _____ kg

Peso habitual _____

kg Altura: _____ m

2) Ingestão alimentar (últimas 2 semanas)

_____ Sem alteração

_____ Alterada para:

___ dieta hipocalórica

___ dieta pastosa hipocalórica

___ dieta líquida > 15 dias ou solução de infusão intravenosa > 5 dias

___ jejum > 5 dias

___ mudança persistente > 30 dias

3) Sintomas gastrointestinais (últimas 2 semanas)

_____ sem alteração

_____ náusea

_____ vômitos

_____ diarreia

_____ anorexia/ disgeusia

_____ disfagia/ odinofagia

_____ distensão abdominal, dor abdominal

4) Capacidade funcional

_____ Sem disfunção (trabalho ótimo)

_____ Com disfunção

Duração: _____

semanas.

Tipo: ___ trabalho sub-ótimo ___ ambulatorial ___ acamado.

5) Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Diagnóstico primário _____

Demanda metabólica: _____ baixa _____ moderada _____ elevada.

B) Exame físico

(para cada categoria, especificar: 0= normal, 1= leve, 2= moderada, 3= grave).

_____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)

_____ perda muscular (quadríceps, deltóide)

_____ edema tornozelo

_____ edema sacral

_____ ascite

_____ anasarca

C) Avaliação subjetiva global (selecione uma)

_____ A = bem nutrido

_____ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido

_____ C = gravemente desnutrido

APÊNDICE B: Questionários e protocolos

RECORDATÓRIO 24 HORAS

HORÁRIO	ALIMENTOS/ QUANTIDADES

