

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

Thais Pontello de Vries

**SARCOPENIA E HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO
DOS FATORES RELACIONADOS AO VÍRUS, AO
HOSPEDEIRO E AO ESTILO DE VIDA**

Belo Horizonte
2021

Thais Pontello de Vries

**SARCOPENIA E HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO
DOS FATORES RELACIONADOS AO VÍRUS, AO
HOSPEDEIRO E AO ESTILO DE VIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

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

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Gilda Aparecida Ferreira

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana Maria Trindade Bezerra

**Belo Horizonte
2021**

Vries, Thais Pontello de.
V982s Sarcopenia e Hepatite C Crônica [manuscrito]: avaliação dos fatores relacionados ao vírus, ao hospedeiro e ao estilo de vida. / Thais Pontello de Vries. - - Belo Horizonte: 2021.
156f.: il.
Orientador (a): Luciana Diniz Silva.
Coorientador (a): Gilda Aparecida Ferreira; Juliana Maria Trindade Bezerra.
Área de concentração: Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite C Crônica. 2. Sarcopenia. 3. Estado Nutricional. 4. Vírus. 5. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Luciana Diniz. II. Ferreira, Gilda Aparecida. III. Bezerra, Juliana Maria Trindade. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: QW 160



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

SARCOPENIA E HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DOS FATORES RELACIONADOS AO VÍRUS, AO HOSPEDEIRO E AO ESTILO DE VIDA

THAIS PONTELLO DE VRIES

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia dezessete de março de dois mil e vinte e um, 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

Gilda Aparecida Ferreira - Coorientadora
UFMG

Claudia Alves Couto
UFMG

Cristina Costa Duarte Lanna
UFMG

Lucilene Rezende Anastácio
UFMG

Belo Horizonte, 17 de março de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Diniz Silva, Professora do Magistério Superior**, em 18/03/2021, às 11:55, 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 **Cristina Costa Duarte Lanna, Professora do Magistério Superior**, em 18/03/2021, às 12:30, 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 **Lucilene Rezende Anastacio, Professora do Magistério Superior**, em 18/03/2021, às 16:57, 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 **Claudia Alves Couto, Professora do Magistério Superior**, em 18/03/2021, às 19:53, 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 **Gilda Aparecida Ferreira, Professora do Magistério Superior**, em 22/03/2021, às 18:46, 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 **0606591** e o código CRC **979A3449**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^a. Eliane Viana Mancuzo

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

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

Prof^a. Claudia Alves Couto

Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^a. Luciana Costa Faria

Prof^a. Luciana Diniz Silva

Prof^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais
Milton e Sibely

AGRADECIMENTOS

A Deus pela dádiva da vida, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades;

À minha orientadora Prof.^a Luciana Diniz Silva por todo apoio, ensinamento e paciência. Um exemplo de profissional ética e competente, que exerce sua profissão da forma mais nobre. Sou grata pela oportunidade de trabalhar ao seu lado e por ser a maior incentivadora na superação de meus limites;

À co-orientadora Prof.^a Gilda Ferreira por todos os ensinamentos e auxílio durante esse percurso;

À co-orientadora Prof.^a Juliana Maria Trindade Bezerra pela infinita disponibilidade e por todos os ensinamentos e incentivo;

À professora Dra. Rosângela Teixeira pelo acolhimento na equipe do Ambulatório de Hepatites Virais e por acreditar no nosso trabalho;

Ao colega Diego por estar sempre disponível e empenhado em ajudar e ensinar;

À querida Cecy por ter sempre me ensinado e incentivado a seguir o caminho da pesquisa. Pessoa e profissional admirável.

Às nutricionistas Marta e Nataly pelos ensinamos e trocas de conhecimento, pelo ombro amigo nas angústias e incertezas, pelas risadas, cafés e a alegria de trabalharmos juntas;

À Aline, Emile, Kiara, Cliviany, Danielle pela convivência no ambulatório, pela amizade e por tornarem essa caminhada mais leve;

Aos alunos de iniciação científica Anna e Pedro por toda a dedicação e tempo

dispensados;

Aos profissionais do Ambulatório de Hepatites Virais, médicos, residentes, enfermeiras, secretárias, principalmente Geraldo Scarabelli e Dr. Rodrigo Cambraia pela colaboração durante a coleta de dados e pela generosidade;

À Raquel Piedade (*in memorian*), por todo cuidado, presteza e gentileza no ambulatorio. Todo ensinamento sobre a vida, amor e caridade;

À Professora Dra. Dulciene Maria de Magalhães Queiroz por toda sabedoria compartilhada e auxílio à nossa equipe;

Ao professor Dr. Gifone Aguiar Rocha, pelos ensinamentos e auxílio no preparo de cada trabalho;

A todos os profissionais do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, principalmente Walter e Luiza pela acolhida, ajuda, carinho, cafés, atenção e ensinamentos;

Aos professores e colegas da pós-graduação, por toda troca de conhecimentos e momentos agradáveis;

Aos funcionários da Pós-graduação, em especial Andréia por todos os esclarecimentos e ajudas;

A CAPES pelo incentivo financeiro;

Aos meus pais, Milton e Sibely, os mais profundos agradecimentos pelo amor e apoio em tudo, pelas sábias lições de esperança, fé e alegria e por nunca medirem esforços para que eu tivesse um futuro promissor e digno;

Aos meus queridos avós Francisca e Valentino (*in memorian*) por todos os ensinamentos, amor e incentivo;

Aos meus familiares, tios, tias e primos, e em especial meus tios Sueli e Helio pelo amor e acolhimento nessa caminhada;

Ao meu namorado André, pelo carinho, pela paciência e compreensão nos momentos que estive ausente;

Às minhas amigas pelos incentivos, momento de alegria e amizade sincera;

Aos irmãos dos filhos de fé;

Aos espíritos de luz, em especial a meus avós Regina e João, os mais sinceros votos de agradecimento;

A todos que me apoiaram e me fortaleceram o meu muito obrigada!

APOIO INSTITUCIONAL

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

“Para cada olhar, uma doce canção, para cada oração, uma grande resposta... Aceite tudo de coração e bom grado, e veja a mão de Deus atuando.”

Regina Maria da Silva Pontello

RESUMO

Introdução: Sarcopenia é achado relevante em pacientes com hepatite C crônica (HCV). No entanto, os mecanismos biológicos envolvidos na perda da massa muscular esquelética não foram completamente esclarecidos.

Objetivo: Avaliar associações independentes entre sarcopenia e seus componentes, índice de massa muscular esquelética apendicular (ASMI) e força de prensão manual (HGS) e fatores relacionados ao hospedeiro, à doença, ao estado nutricional, ao vírus; Avaliar a associação entre os valores do ângulo de fase (AF) e sarcopenia em pacientes infectados pelo HCV.

Métodos: Noventa pacientes com hepatite C crônica (média de idade 49,9 + 11,3 anos; 73,3% homens; 67,8% não cirróticos e 32,2% com cirrose compensada) foram submetidos à absorciometria por dupla emissão de raio X para avaliação da massa muscular esquelética apendicular e da massa óssea. Sarcopenia foi definida como a presença de ASMI diminuído e HGS diminuída de acordo com os critérios do *European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Osteopenia e osteoporose foram definidas de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde. O Questionário Internacional de Atividade Física foi utilizado para determinar o nível de atividade física. As associações foram analisadas por modelos de regressão logística e linear.

Resultados: Sarcopenia, ASMI diminuído e HGS diminuída foram encontrados em (5,6%), 12,2% e 17,8% dos pacientes, respectivamente. Na análise multivariada, ASMI diminuído e sarcopenia foram associados positivamente à massa óssea diminuída e inversamente associados ao AF. Considerando o AF como variável dependente, este parâmetro derivado da bioimpedância elétrica (BIA) estava associado independentemente com idade, sexo masculino, *diabetes mellitus* e sarcopenia.

Conclusão: O AF pode ser considerado um bom indicador da sarcopenia e de seus componentes em pacientes com hepatite C crônica. Este parâmetro

derivado da BIA tem sido reconhecido como um marcador preciso da qualidade geral da musculatura esquelética.

Palavras-chave: hepatite C crônica; sarcopenia; baixa força de preensão manual; baixo índice de massa esquelética appendicular; ângulo de fase.

ABSTRACT

Background: Sarcopenia is a remarkable finding in patients with chronic hepatitis C (CHC). However, the biological mechanisms behind the skeletal muscle loss have not been completely clarified.

Objective: To evaluate independent associations between sarcopenia and its components, appendicular skeletal mass index (ASMI) and handgrip strength (HGS) and host-, disease-, nutritional- and virus-related factors and to appraise association between bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle (PhA) values and sarcopenia in patients with chronic hepatitis C.

Methods: Ninety outpatients with CHC (mean age, 49.9 ± 11.3 yrs.; 73.3% males; 67.8% non-cirrhotic and 32.2% with compensated cirrhosis) underwent scanning of ASM and bone mass by dual-energy X-ray absorptiometry. Sarcopenia was defined as the presence of both low ASMI and low HGS according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People criteria. Osteopenia and osteoporosis were defined according to the World Health Organization criteria. The International Physical Activity Questionnaire was used to determine the physical activity level. Associations were investigated by logistic and linear regression models.

Results: Sarcopenia, low SMI and low HGS were found in (5.6%), 12.2% and 17.8% patients, respectively. In the multivariate analysis, low ASMI and sarcopenia were positively associated with low bone mass and inversely associated with PhA. Low HGS was inversely associated with PhA. Considering the PhA as dependent variable, age, male sex, diabetes mellitus and sarcopenia were independently associated with this BIA-derived measurement.

Conclusion PhA may be considered an useful indicator of sarcopenia and its components in patients with CHC. This BIA-derived measurement has been recognized as marker of overall muscle quality.

Keywords: chronic hepatitis C; sarcopenia; low handgrip strength; low appendicular skeletal mass index; phase angle.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
ALST	Tecido mole magro apendicular
ASM	Massa muscular apêndicular
ASMI	Índice de massa muscular apêndicular
BIA	Bioimpedância elétrica
CDA	<i>Center for Disease Analysis</i>
CHC	Carcinoma hepatocellular
DAAs	<i>Direct-acting antivirals</i>
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raio X
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FFM	Massa livre de gordura
HCV	Vírus da hepatite C
HGS	Força de pressão manual
Peg-IFN	Interferon peguilado alfa-2a ou alfa-2b
RBV	Ribavirina
RMN	Ressonância magnética nuclear
SMI	Índice de músculo esquelético
SMM	Massa muscular esquelética

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Pontos de corte para sarcopenia segundo o consenso do <i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> (EWGSOP2)	44
Tabela 2.	Associação entre sarcopenia e desfechos negativos na cirrose hepática	48
Tabela 3	Ângulo de fase e sarcopenia	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Consensos internacionais sobre sarcopenia	40
Quadro 2.	Causas subjacentes da sarcopenia	45
Quadro 3.	Métodos/instrumentos usados na avaliação da massa muscular/massa livre de gordura em pacientes com hepatopatia	52
Quadro 4.	Pontos de corte do ângulo de fase e sua relevância clínica em pacientes com cirrose hepática	61
Quadro 5.	Classificação das manifestações extra-hepáticas da hepatite C crônica	71
Quadro 6.	Estratificação da função hepática de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh	80
Quadro 7.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo o Índice de Massa Corporal	80
Quadro 8.	Classificação do estado nutricional de idosos segundo o Índice de Massa Corporal	81
Quadro 9.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo o perímetro do braço em percentis	81
Quadro 10.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo perímetro muscular do braço	82
Quadro 11.	Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar força muscular reduzida pela dinamometria	85
Quadro 12.	Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar massa livre de gordura/massa muscular reduzida pela absorciometria com duplo feixe de raio-X	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Modelo de análise da composição corporal em cinco níveis	33
Figura 2.	Massa muscular esquelética e nomenclaturas	35
Figura 3.	Algoritmo simples para diagnosticar sarcopenia na prática clínica	43
Figura 4.	Interpretação da composição corporal avaliada pela absorciometria por duplo feixe de raios X [<i>Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA)</i>]	55
Figura 5.	Interpretação da densitometria óssea avaliada pela absorciometria por duplo feixe de raios X [<i>Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA)</i>]	56
Figura 6.	Demonstração da derivação gráfica do ângulo de fase	58
Figura 7.	Posição para fixação de eletrodos nos pés e nas mãos para a análise de bioimpedância	83
Figura 8.	Aparelho de bioimpedância Quantum X	83
Figura 9.	Teste de resistência para bioimpedância	84
Figura 10.	Modelo de dinamômetro JAMAR	85

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	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	155
ANEXO II	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	156

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE I	Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Pacientes)	149
APÊNDICE II	Questionários e protocolos empregados no presente estudo	150

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	24
2.0. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	26
2.1. Antecedentes Científicos.....	26
2.1.1. Prêmio Nobel: Descoberta do vírus da hepatite C	26
2.1.2. Cenário da hepatite C.....	28
2.2. Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica	30
2.2.1. Massa muscular esquelética	32
2.2.2. Massa muscular esquelética e nomenclaturas	33
2.3. Histórico do termo sarcopenia.....	36
2.3.1. Definição de sarcopenia	38
2.3.2. Sarcopenia e hepatopatia crônica	46
2.3.3. Diagnóstico de sarcopenia na hepatopatia crônica	50
2.3.3.1. Absorciometria por Duplo Feixe de Raios X.....	53
2.4. Ângulo de fase e relevância clínica	57
2.4.1. Ângulo de Fase e Hepatopatia	59
2.4.2. Ângulo de fase e sarcopenia	64
2.7. Estado de saúde dos ossos e hepatopatia.....	71
3.OBJETIVOS	76
4. PACIENTES E MÉTODOS	77
4.1. Delineamento Geral do Estudo	77
4.2. Participantes do estudo - pacientes com hepatite C crônica.....	77
4.3. Avaliação Clínica.....	79
4.4. Avaliação nutricional	80
4.4.1. Avaliação antropométrica.....	80
4.4.2. Avaliação da circunferência muscular do braço	81
4.4.3. Avaliação da composição corporal pelo método de bioimpedância elétrica	82
4.4.4. Avaliação do ângulo de fase	84
4.4.5. Avaliação da força muscular	84
4.4.6. Avaliação da sarcopenia	85
4.4.7. Avaliação de Atividade física.....	85
4.5. Análise estatística	86
5. REFERÊNCIAS.....	88
6. RESULTADOS.....	108
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	134
APÊNDICES.....	136
ANEXOS	142



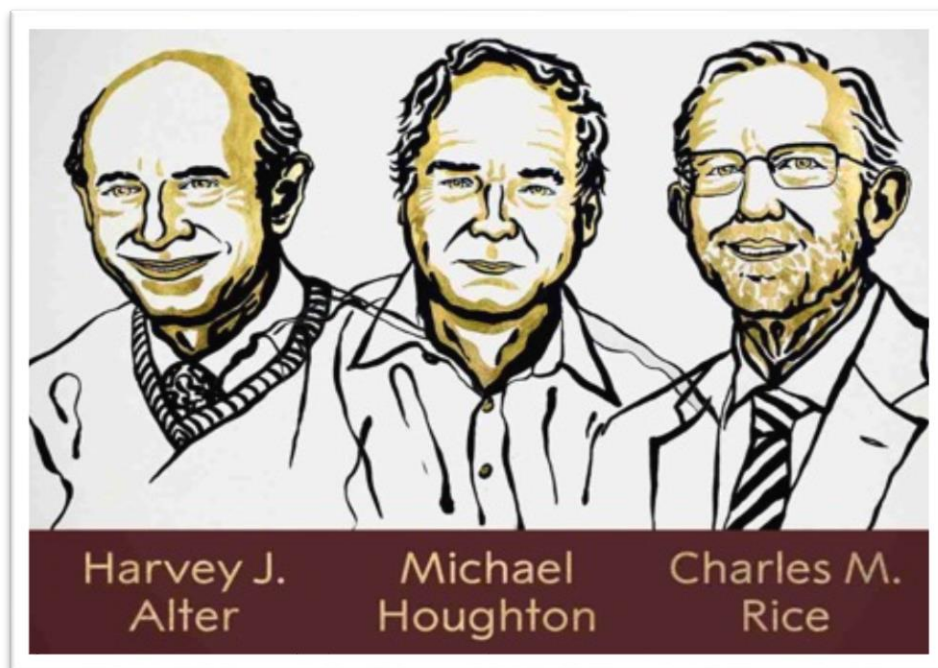
Ancient Egyptian Cuisine and Food Habits
Holton Collection / Getty Images

1. INTRODUÇÃO

Trata-se de dissertação vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (PrPGCASA) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que será apresentada no formato de artigo científico, em consonância com os requisitos estabelecidos pelo PrPGCASA para a qualificação.

Neste trabalho, tenho como proposta avaliar a associação entre fatores relacionados ao hospedeiro, ao vírus da hepatite C (HCV) e ao estilo de vida que podem estar independentemente associados à sarcopenia e seus componentes, *i.e.*, índice de massa muscular esquelética apendicular [do inglês, (ASM) *appendicular muscle mass*; (ASMI) *appendicular muscle mass index* (ASMI = $ASM/altura^2$)] e força de preensão manual [do inglês, (HGS) *handgrip strength*], em pacientes com hepatite C crônica. Trata-se de um dos braços do projeto 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 estágios diferentes da doença hepática (CAAE 20390513.2.0000.5149).

No ano de 2015, eu me formei em Nutrição no Centro Universitário de Sete Lagoas, durante minha graduação participei de alguns projetos de iniciação científica. A partir destas experiências, surgiu o meu interesse pela docência. No ano de 2017, tive a oportunidade de entrar no **Nutriclim** - Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo (dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6049980064582555). O material aqui apresentado está organizado da seguinte forma: **1)** Introdução; **2)** Considerações Iniciais; **3)** Objetivos; **4)** Métodos; **5)** Referências; **6)** Resultados apresentados em formato de artigo; **7)** Considerações finais; Apêndice(s) e Anexo(s).



Pesquisadores laureados com o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina pela descoberta do vírus da hepatite C (HCV) no ano de 2020 (*Image Credit:* Niklas Elmehed/Twitter/@NobelPrize)

2.0. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

2.1. Antecedentes Científicos

2.1.1. 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 em pessoas 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 haver “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 à descoberta do antígeno de superfície do vírus da hepatite B, iniciou estudos com o objetivo de identificar este agente “potencial” da 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 evoluíam, em sua grande maioria, para a fase crônica potencialmente letal. Ainda, foi demonstrado por Alter, a infecção de chimpanzés que receberam soro

de pacientes infectados pelo vírus da “Hepatite não-A, não-B”. 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 pela hemotransusão, Houghton e seus colegas testaram as proteínas codificadas com o sangue de um paciente infectado. Após dois anos de testes, um clone positivo chamado 5-1-1 foi identificado e permitiu 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 *Washington University*, 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, assim como uma sequência de consenso para 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 alcançam cura virológica em cerca de 95,0% dos pacientes infectados pelo HCV. No entanto, segundo Rice, ainda há muito a ser estudado: “precisamos de uma vacina, de medicamentos mais acessíveis e de triagem ampla para a identificação da doença em fase precoce” (BURKI, 2020).”

2.1.2. 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 a 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 15 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 agentes antivirais diretos [do inglês, *Direct-Acting Antivirals* (DAAs)] de primeira geração, 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 agentes antivirais diretos (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 agentes antivirais diretos (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, 32 anos após a descoberta do HCV, agentes antivirais diretos (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).

2.2. Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica

Comumente, as doenças hepáticas, principalmente em fase avançada, ocasionam alterações nutricionais relevantes. Por isso, 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).

2.2.1. Massa muscular esquelética

O termo desnutrição é utilizado para descrever o distúrbio nutricional decorrente da falta de ingestão e/ou da absorção de nutrientes, o que resulta em modificação na composição corporal e ocasiona redução da massa magra e deficiência da resposta imunológica (BUNCHORNTAVAKUL *et al.*, 2020).

A composição corporal reflete o acúmulo de nutrientes e outros substratos, que são adquiridos do meio ambiente e armazenados no organismo ao longo da vida (SHEN *et al.*, 2005). Dentre os modelos usados no estudo da composição corporal, destaca-se o modelo de cinco níveis em que a massa corporal é considerada como a soma de todos os componentes em cada um dos cinco níveis - atômico, molecular, celular, tecidual (tecido-órgão) e corpo inteiro (WANG *et al.*, 1992) (**Figura 1**).

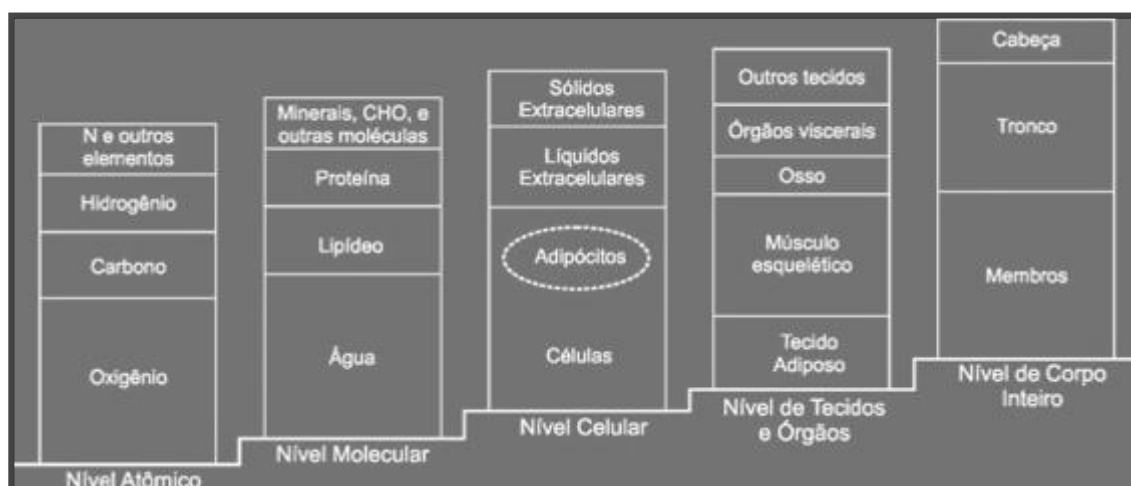


Figura 1. Modelo de análise da composição corporal em cinco níveis, proposto por Wang e colaboradores (adaptado de SHEN *et al.*, 2005, pp 4). N, nitrogênio; CHO, carboidrato.

Em grande parte dos adultos, o músculo esquelético é tido como o maior compartimento do organismo, representando 60,0% do reservatório de proteínas do corpo. Contudo, há exceções, tal como na obesidade em que há um excesso do tecido adiposo (HEYMSFIELD *et al.*, 2015). O crescimento muscular esquelético se inicia no nascimento e atinge seu ápice por volta da terceira

década de vida (SILVA *et al.*, 2014). Diversos fatores podem influenciar nas características da massa muscular esquelética em um indivíduo na fase adulta. Dentre elas, a estatura do indivíduo, a proporção da adiposidade, a etnia, os fatores genéticos, a prática de atividade física, os níveis hormonais e a dieta (HEYMSFIELD *et al.*, 2014; HEYMSFIELD *et al.*, 2015). Em torno da quarta década de vida, os indivíduos iniciam a perda gradual da massa muscular esquelética, e, a partir da sétima década de vida, a velocidade de atrofia muscular acelera (FORBES *et al.*, 1999; JANSSEN *et al.*, 2000).

Os primeiros relatos na literatura científica sobre mensuração acurada da massa muscular esquelética em seres humanos coincidem com o surgimento do termo “sarcopenia”, isto é, no final da década de 80 (HEYMSFIELD *et al.*, 2014).

2.2.2. Massa muscular esquelética e nomenclaturas

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). Por outro lado, vários termos têm sido empregados para denominar a perda da musculatura esquelética. Dentre eles destacam-se “sarcopenia”, “miopenia”, “dinapenia”, “miosteatose”, “sarco-osteopenia” e “sarco-osteoporose” (RIBEIRO & KEHAVIAS, 2014).

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 a deficiência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes (JELLIFFE, 1966). Dessa forma, em conjunto, essas nomenclaturas partem de um ponto comum, no entanto, este 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) (**Figura 2.**).

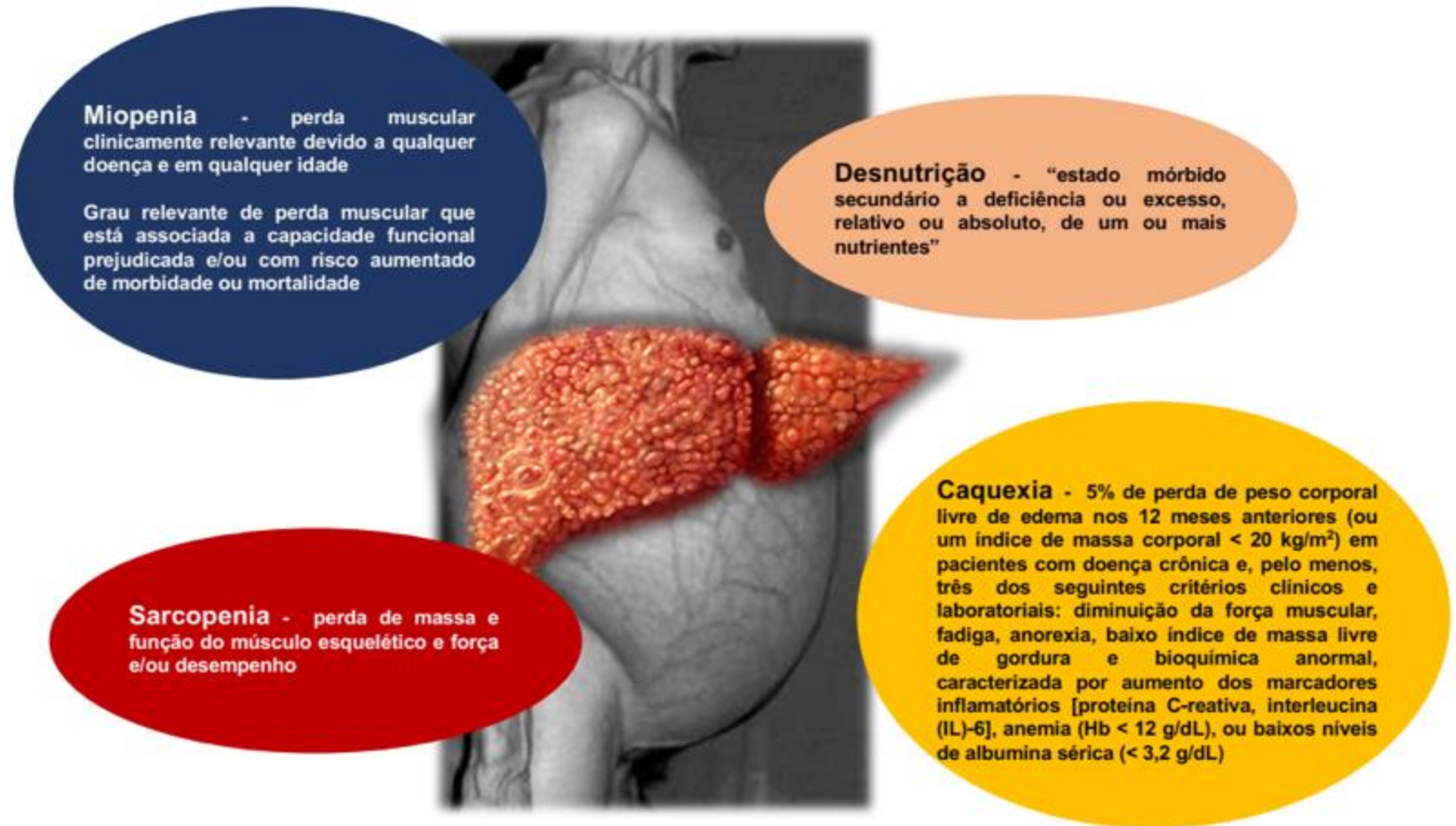


Figura 2. Massa muscular esquelética e nomenclaturas – vários termos têm sido usados e, em conjunto, indicam a complexidade do mecanismo da perda muscular em vigência de comorbidade crônica (foto - arquivo da autora).

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).

Dessa maneira, GONZALEZ (2021) sugere que cada termo deve ser utilizado de acordo com o método selecionado para a avaliação da composição corporal. Segundo a autora, poucos métodos de avaliação de composição corporal têm a capacidade de mensurar diretamente a massa muscular. Dentre eles destaca-se a ressonância magnética nuclear (RMN). Por meio da RMN é possível não só avaliar a massa muscular esquelética total em kg [do inglês, (SMM) *skeletal muscle mass*] como, também, a distribuição regional. Ainda, a tomografia computadorizada é capaz de analisar a massa muscular esquelética de forma direta. Contudo, este instrumento utiliza apenas a área muscular esquelética da região de L₃. Geralmente, esta medida é ajustada pela altura ao quadrado e apresentada como índice do músculo esquelético em cm²/m² [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).

Outro termo comumente usado nos estudos que abordam a massa muscular é a massa livre de gordura [do inglês, (FFM) *fat-free mass*]. 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*] e a FFM (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, (LM) *lean mass* ou (LBM) *lean body mass*]. 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 FFM, principalmente em português, quando se refere ao compartimento complementar ao FM (massa gorda e massa magra) (GONZALEZ *et al.*, 2018; GONZALEZ, 2021).

Finalmente, outro termo muito utilizado como marcador de massa muscular é a massa muscular esquelética apendicular [do inglês, (ASM) *appendicular muscle mass*; (ASMI) *appendicular muscle mass index* (ASMI = ASM/altura²)] avaliada 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 tecido mole magro apendicular (*appendicular lean soft tissue* - ALST) e este deveria ser o nome correto a ser utilizado. A maior parte dos músculos estão localizados nos braços e pernas (75,0%) e, portanto, esta medida apendicular pode ser considerada bom marcador da massa muscular total. Entretanto, o ALST também é apenas estimativa da massa muscular apendicular, uma vez que a maior parte da ALST (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),

No presente estudo, empregaremos os termos índice de massa muscular esquelética apendicular [do inglês, (ASM) *appendicular muscle mass*; (ASMI) *appendicular muscle mass index* (ASMI = ASM/altura²)] e força de preensão manual [do inglês, (HGS) *handgrip strength*]. Ainda, adotaremos os critérios diagnósticos do “*The European Working Group on Sarcopenia in Older People*” (CRUZ- JENTOFT *et al.*, 2019b) e, dessa forma, usaremos o termo sarcopenia, que será descrito com maior detalhamento a seguir.

2.3. Histórico do termo sarcopenia

Em 1931, o neurologista chamado Macdonald Critchley descreveu, pela primeira vez na literatura, a associação entre a redução da massa muscular esquelética associada ao envelhecimento. Esse médico fazia parte do corpo médico do Hospital *King's College*, em Londres (CRITCHLEY, 1931). Posteriormente, nos anos 70, Nathan Shock, a partir de dados de um estudo longitudinal pioneiro na área da geriatria, publicou uma série de artigos sobre alteração das funções fisiológicas e o avançar da idade (SHOCK, 1970).

Durante um congresso médico realizado em Albuquerque (EUA), no ano de 1988, que tinha como ponto principal a avaliação do estado nutricional e da condição de saúde em decorrência do envelhecimento, surgiu o termo “sarcopenia”. Durante o evento, Rosenberg (1989) evidenciou: “o declínio da massa muscular esquelética relacionado ao envelhecimento é dramático e, do ponto de vista da funcionalidade, é extremamente significativo”, esse pesquisador pontuou a necessidade do reconhecimento dessa “entidade clínica” pela comunidade científica e propôs, baseado na raiz grega, o termo “sarcopenia” - *sarx* - para carne e - *penia* - para perda (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997). A partir desse marco científico, a sarcopenia foi definida como o declínio da massa muscular esquelética, geral e progressivo, que ocorre com o envelhecimento (ROUBENOFF & HUGHES, 2000).

A partir da sua primeira descrição na década de 1980, a definição de sarcopenia tem sido alterada por vários grupos de pesquisa (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997). Dentre essas alterações, dois marcos recentes devem ser ressaltados. O primeiro trata-se da inclusão da função muscular em seis consensos desde o ano de 2010 (MUSCARITOLI *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; FIELDING *et al.*, 2011; MORLEY *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2014; STUDENSKI *et al.*, 2014). O foco foi direcionado para a avaliação da função muscular ou qualidade do músculo, que é geralmente investigada pela avaliação da força muscular ou do desempenho em atividades físicas.

Essa tendência atribui-se à identificação, em estudos clínicos expressivos, do comportamento da “força muscular” ou do “desempenho em atividades físicas” como preditores mais robustos que a avaliação isolada da massa muscular em vários desfechos clínicos negativos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a).

O segundo marco foi o reconhecimento da sarcopenia como uma condição clínica independente (ANKER *et al.*, 2019). Essa entidade foi, então, elencada na Classificação Internacional de Doenças, em 2016, quando recebeu o código CID 10 - M62.84: insuficiência muscular (ANKER *et al.*, 2019).

No entanto, apesar dos avanços em relação ao conhecimento da sarcopenia, essa condição ainda é subdiagnosticada. Em parte, essa constatação pode ser atribuída às ferramentas existentes na prática clínica e à falta de um norteador mais conciso em relação

aos pontos de corte a serem adotados em populações diferentes (CRUZ- JENTOFT *et al.*, 2019a).

Evidências sugerem que entre a faixa etária de 20 a 70 anos, há perda de aproximadamente 40,0% da massa muscular esquelética (ROGERS & EVANS, 1993) e pode ultrapassar 50,0% em indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos (BAUMGARTNER *et al.*, 1998).

2.3.1. Definição de sarcopenia

A sarcopenia foi definida como distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que envolve a perda acelerada de ambas, massa e função muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a).

Desordem muscular está ligada ao aumento de desfechos clínicos negativos, que incluem quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b). A primeira vez que foi utilizada o termo sarcopenia, este se referia à perda de massa muscular e função muscular, referentes ao processo de envelhecimento (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997).

Durante décadas, o vocábulo foi usado para descrever a perda isolada da massa muscular (massa muscular reduzida), sem referência à questão da função muscular, contudo, esse conceito ainda é utilizado em nossa contemporaneidade, particularmente em alguns estudos sobre estado nutricional em pacientes com neoplasia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a).

Em consonância com o progresso e atualizações ocorridos na última década, a partir de vários consensos globais elaborados por grupos de especialistas, a função muscular foi incluída no conceito de sarcopenia. Todavia, a aquiescência universal sobre as variáveis e os pontos de corte a serem adotados não foi alcançada até o presente momento (**Quadro 1**).



Emaciated Man, First Century a.C.

Quadro 1. Consensos internacionais sobre sarcopenia

Grupo de Estudos/ Autor e ano	Critérios para o diagnóstico	Métodos sugeridos	Critérios para os pontos de corte
<p>The European Working Group on Sarcopenia in Older People (CRUZ-JENTOFT <i>et al.</i>, 2010)</p>	<p>Massa muscular reduzida associada ao desempenho físico reduzido ou força muscular reduzida</p> <p><u>Diagnóstico com base na presença do critério 1 + critério 2 ou critério 3</u></p> <p>Observação: Os pontos de corte não foram definidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Massa muscular esquelética pelos métodos de absorciometria de duplo feixe de raios-X, de bioimpedância elétrica ou através de outras ferramentas de avaliação nutricional • Desempenho físico: Velocidade de marcha • Força muscular: força de preensão Manual 	<p><u>Critério 1: Massa muscular esquelética reduzida</u> <i>Bioimpedância elétrica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa muscular esquelética apendicular reduzida = massa muscular esquelética apendicular/altura² • Índice de massa muscular esquelética apendicular <2 DP abaixo da média de adultos jovens (Chien <i>et al.</i>, 2008): <ul style="list-style-type: none"> • Homens ≤8,87 kg/m² • Mulheres ≤6,42 kg/m² <p><u>Critério 2: Força de preensão manual reduzida</u> (LAURETANI <i>et al.</i>, 2003)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homens ≤30,0 kg • Mulheres ≤20,0 kg <p><u>Critério 3: Declínio do desempenho físico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bateria de Curto Desempenho ≤8 (GURALNIK <i>et al.</i>, 2000) • Velocidade de marcha: <0,8 metros/segundo no percurso de 4 metros (LAURETANI <i>et al.</i>, 2003)

DP, desvio padrão; kg, quilograma; m², metro quadrado

(Continuação) **Quadro 1.** Consensos internacionais sobre sarcopenia

Grupo de Estudos/ Autor e ano	Crítérios para o diagnóstico	Métodos sugeridos	Crítérios para os pontos de corte
<p>The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates.</p> <p>(STUDENSKI et al., 2014)</p>	<p>Massa muscular reduzida associada ao desempenho físico reduzido ou força muscular reduzida</p> <p><u>Diagnóstico com base na presença do critério 1 + critério 2 ou critério 3</u></p> <p>Observação: Os pontos de corte foram definidos e o desempenho físico foi avaliado como desfecho.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Massa muscular esquelética pelo método de absorciometria de duplo feixe de raios-X • Desempenho físico: Velocidade de marcha 	<p><u>Critério 1: Massa muscular esquelética reduzida</u></p> <p>Absorciometria de duplo feixe de raios-X</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa muscular esquelética apendicular reduzida = massa muscular esquelética apendicular/índice de massa corporal <ul style="list-style-type: none"> • Homens: <0.789 • Mulheres: <0,512 <p><u>Critério 2: Força de preensão reduzida</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Homens: <26 kg • Mulheres: <16 kg <p><u>Critério 3: Declínio do desempenho físico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidade baixa da marcha ≤ 8metros/segundo

DP, desvio padrão; kg, quilograma; m², metro quadrado

A definição de sarcopenia mais citada na atualidade é a que foi proposta pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), apoiada pelo *Asian Working Group on Sarcopenia Asian* (CHEN *et al.*, 2014), que em janeiro de 2019 foi atualizada na revisão do consenso denominado EWGSOP 2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b).

No consenso EWGSOP2, os pontos de corte foram definidos e o desempenho físico foi direcionado à avaliação da gravidade da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b).

No presente trabalho, a versão inicial do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), publicada em 2010 será denominada EWGSOP1 e a versão revisada, atualizada em 2018 e publicada em 2019, será denominada EWGSOP2 (**Figura 3**) (**Tabela 1**).

Na avaliação do músculo esquelético, um aspecto importante é a qualidade do músculo. Esse termo, é utilizado em todo mundo em áreas afins do conhecimento científico (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a). No entanto a “qualidade muscular” pode associar-se a dois conceitos diferentes, isto é, a relação entre a força e a massa (quantidade) do próprio músculo, como também, pode se referir às características da massa muscular.

Nesse contexto, a presença de adiposidade intermuscular ou intramuscular, denominada mioesteatose (GOODPASTER, THAETE & KELLEY, 2000; LARSON-MEYER *et al.*, 2006), é fator determinante para a caracterização da qualidade. Apesar da relevância desse aspecto em determinar a saúde da massa muscular, não há evidências suficientes para o seu emprego de forma rotineira na prática clínica (CORREA-DE-ARAUJO *et al.*, 2017).

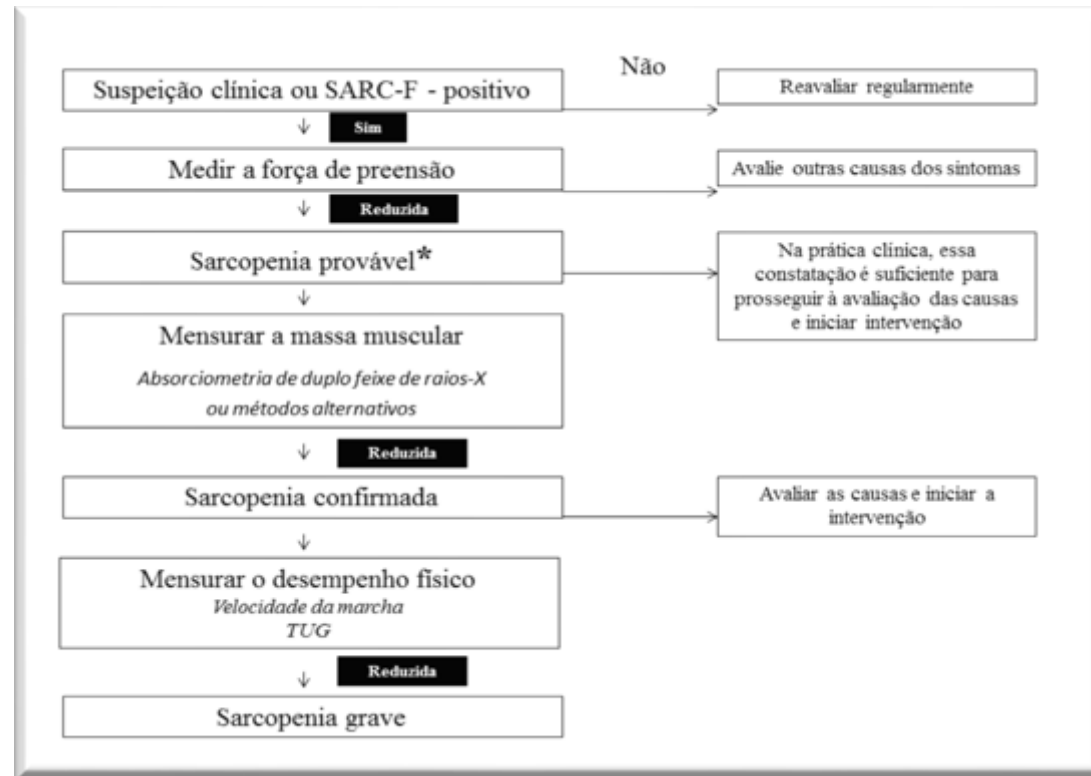


Figura 3. Algoritmo simples para diagnosticar sarcopenia na prática clínica. Adaptado de Cruz-Jentoft *et al.*, 2019b com permissão da *Oxford University Press*. TUG = *Timed Up and Go test*. *Outras causas que expliquem a força muscular reduzida sempre devem ser consideradas (como por exemplo, depressão, acidente vascular cerebral, distúrbios do equilíbrio ou distúrbios vasculares periféricos). **SARC-F** é um questionário rápido para rastrear sarcopenia usando informações autorreferidas sobre quedas, mobilidade e força. O instrumento possui cinco perguntas sobre força, assistência com caminhadas, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e quedas. **Timed Up and Go test**, teste de avaliação da mobilidade funcional, cujo desempenho está relacionado com o equilíbrio, marcha e capacidade funcional do idoso, podendo indicar seu grau de fragilidade

Tabela 1. Pontos de corte para sarcopenia segundo o consenso da *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP 2)*

Teste	Pontos de corte para homens	Pontos de corte para mulheres	Referências
<i>Pontos de corte para força muscular reduzida avaliada pela força de preensão e pelo teste de levantar-se da cadeira/assentar-se na cadeira</i>			
Força de preensão	<27kg	<16 kg	DODDS <i>et al.</i> , 2014
Teste de levantar e sentar da cadeira	>15 s para cinco elevações da cadeira		CESARI <i>et al.</i> , 2019
<i>Pontos de corte para massa muscular reduzida</i>			
Massa muscular esquelética apendicular	<20 kg	<15 kg	STUDENSKI <i>et al.</i> , 2014
Massa muscular esquelética apendicular/altura ²	<7,0 kg/m ²	<5,5 kg/m ²	GOULD <i>et al.</i> , 2014
<i>Pontos de corte para desempenho físico reduzido</i>			
Velocidade da marcha	≤0,8 m/s		CRUZ-JENTOFT <i>et al.</i> , 2014 STUDENSKI <i>et al.</i> , 2011
<i>Short Physical Performance Battery</i>	≤8 pontos		PAVASINI <i>et al.</i> , 2016 GURALNIK <i>et al.</i> , 1995
<i>Timed Up and Go test</i>	≥20s		BISCHOFF <i>et al.</i> , 2003
Teste de caminhada de 400 metros	Não concluído ou ≥6 min para conclusão		NEWMAN <i>et al.</i> , 2006

Kg, quilograma; m, metro; s, segundo; min, minuto. Adaptado de CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b com permissão da *Oxford University Press*.

Ao ser diagnosticada a sarcopenia, é recomendada abordagem sistemática com o intuito de determinar as causas potenciais (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), uma vez que, ao caracterizar depleção da massa muscular, seja pelo processo de envelhecimento ou por causas secundárias, as quais incluem a presença de doença aguda e/ou crônica, além de causas subjacentes (**Quadro 2**) (CRUZ- JENTOFT *et al.*, 2019b), a sarcopenia é uma condição complexa e pode ser influenciada por fatores diversos.

Quadro 2. Causas subjacentes da sarcopenia

Aspectos nutricionais
<ul style="list-style-type: none"> • Baixa ingestão de proteínas • Baixa ingestão de calorias • Deficiência de micronutrientes • Má absorção e outras condições gastrointestinais • Anorexia (envelhecimento problemas orais)
Aspectos associado à inatividade
<ul style="list-style-type: none"> • Repouso imobilidade descondicionamento físico • Baixa atividade estilo de vida sedentário
Comorbidades
<ul style="list-style-type: none"> • Doenças ósseas e articulares • Distúrbios cardiorrespiratórios, incluindo insuficiência cardíaca crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica • Distúrbios metabólicos (particularmente o <i>diabetes mellitus</i>) • Doenças endócrinas (particularmente na insuficiência/deficiência androgênica) • Comorbidades neurológicas • Neoplasia/câncer • Doença hepática e doença renal
Aspectos relacionados à iatrogenia
<ul style="list-style-type: none"> • Admissão hospitalar • Relacionado ao uso de medicamentos e drogas

Adaptado de CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019 com permissão da *Oxford University Press*.

2.3.2. Sarcopenia e hepatopatia crônica

A relação entre o fígado e o estado nutricional é extremamente relevante. Conforme descrito previamente, esse órgão exerce papel importante em vias bioquímicas envolvidas na metabolização de diversos nutrientes essenciais à vida (KALAITZAKIS, 2014). As hepatopatias, especialmente em fase avançada, resultam em grande impacto nutricional (BUNCHORNTAVAKUL *et al.*, 2020).

Nesse contexto, várias evidências têm demonstrado a associação da sarcopenia com desfechos negativos nessa população (**Tabela 2**) (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 estudos prévios, desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, BERING *et al.* (2018a), por meio da bioimpedância elétrica, avaliaram a prevalência de massa magra baixa em 135 pacientes com hepatite C crônica. Nesse estudo, foi verificada prevalência significativa de massa magra 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 absorciometria de duplo feixe de raios-X, em que 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 absorciometria de duplo feixe de raios-X), sarcopenia (massa muscular e força muscular, ambas reduzidas) e obesidade sarcopênica, respectivamente.

De forma relevante, o agravamento de grande número de doenças crônicas associa-se à nutrição inadequada (*GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY COLLABORATORS*, 2013). Indivíduos obesos, por exemplo, têm maior risco de doenças cardiovasculares, câncer e alterações funcionais/locomotoras apresentando taxas de mortalidade mais elevadas quando afetados por qualquer uma dessas enfermidades (*UPADHYAY et al.*, 2018). Várias evidências têm demonstrado que o consumo alimentar excessivo e a inatividade física, consideradas práticas comuns do estilo de vida da sociedade moderna, também são verificadas em pacientes com hepatopatia (*BOSE et al.*, 2014; *MENTA et al.*, 2015).

Assim em pacientes infetados cronicamente pelo HCV, outros fatores além dos efeitos virais diretos podem acelerar a evolução da doença hepática (*LINGALA & GHANY*, 2015), como distúrbios nutricionais e metabólicos, que contribuem para a progressão da fibrose hepática (*MASSARD et al.*, 2006). No outro extremo do estado nutricional alterado, conforme descrito acima, a desnutrição é condição prevalente em hepatopatas e está relacionada às complicações clínicas diversificadas (**Tabela 2**) (*DASARATHY & MERLI*, 2016; *BUNCHORNTAVAKUL et al.*, 2020).

Portanto, em decorrência da importância do tema e do impacto que a nutrição tem na abordagem integral de qualquer indivíduo, em especial, em pacientes com hepatopatia crônica, é imprescindível que iniciativas sejam tomadas para ampliar a identificação e a abordagem de distúrbios nutricionais nesses indivíduos. No cenário da hepatite C crônica, os profissionais da área da saúde têm um grande desafio ao abordarem esses pacientes, pois em determinadas situações, em um único indivíduo podem ser identificados sarcopenia e excesso de gordura corporal. Essa condição é denominada obesidade sarcopênica, isto é, concomitantemente, há diminuição da massa muscular, redução da força muscular e excesso de massa gorda. Em vigência da obesidade sarcopênica, verifica-se mortalidade elevada e várias associações com desfechos clínicos negativos (*ESLAMPARAST et al.*, 2018; *DONINI et al.*, 2020).

Por conseguinte, a melhor compreensão da composição corporal de indivíduos com hepatite C crônica, independentemente da gravidade da doença hepática, torna-se relevante para clínicos, hepatologistas e nutricionistas engajados no cuidado rotineiro dessa população.

Tabela 2. Associação entre sarcopenia e desfechos negativos na cirrose hepática.

Autor (ano)	N	Método para definir sarcopenia	Desfecho
Selberg (2002)	305	Bioimpedância elétrica	Sobrevivência menor com ângulo de fase <5,4°
Shahid (2005)	61	Força de prensão manual, espessura da dobra cutânea tricipital ou circunferência muscular do braço	Aumento da mortalidade pós-operatória.
Alvares da Silva (2005)	121	Teste de força de prensão manual, antropometria	Maior mortalidade para menor força de prensão manual
Englesbe (2010)	163	Área transversal do músculo psoas (esquerdo e direito) ao nível da quarta vértebra lombar (L4)	Sobrevivência reduzida após transplante ortotópico de fígado, RC = 3,7/1000 mm ² (área do músculo psoas)
Carey (2010)	294	Teste de caminhada de 6 minutos	Cada redução de 100 metros no teste de caminhada de 6 minutos reduz a sobrevida (RC = 0,48)
Merli (2010)	38	Antropometria (área muscular do braço/dobra cutânea tricipital)	Área muscular do braço <5 ^o percentil: risco relativo de morte de 1,79.
Montano-Loza (2012)	112	Área do músculo psoas na região das vértebras lombares L3/L4 (tomografia computadorizada)	Aumento do risco de mortalidade em 2,26 vezes em pacientes sarcopênicos
Tandon (2012)	142	Índice de massa muscular esquelética lombar na região da vértebra lombar L3 (tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética)	Aumento do risco de mortalidade em 2,36 vezes em pacientes sarcopênicos
DiMartini (2013)	338	Grupo muscular: reto abdominal, piramidal, transverso abdominal, oblíquos internos e externos, grande dorsal, quadrado lombar, psoas maior, psoas menor e eretores da espinha na região das vértebras lombares L3/L4 (tomografia computadorizada)	Aumento da mortalidade apenas em homens de acordo com a redução do índice de massa muscular esquelética, isto é, a cada unidade de queda na massa muscular há elevação dos óbitos

n, número de pacientes; SPPB, *Short Physical Performance Battery*; RC, razão de chances. Adaptado de DASARATHY & MERLI, 2016

(Continuação) **Tabela 2.** Associação entre sarcopenia e desfechos negativos na cirrose hepática.

Autor (ano)	n	Método para definir sarcopenia	Desfecho
Kim (2014)	89	Medida da espessura do músculo psoas direito dividida pela altura (mm/m) (tomografia computadorizada)	Aumento do risco de mortalidade em 5,4 vezes em vigência de sarcopenia
Masuda (2014)	204	Área do músculo psoas inferior ao percentil 5 na região da vértebra lombar L3 (tomografia computadorizada)	Sarcopenia determina maior risco: morte (duas vezes) e septicemia (5,3 vezes)
Durand (2014)	376	Área do músculo psoas na região do umbigo (tomografia computadorizada)	Aumento da mortalidade a cada diminuição da unidade da área muscular
Hamaguchi (2014)	200	Área do músculo psoas na região da vértebra lombar L3 (tomografia computadorizada)	Mediana da sobrevida após transplante ortotópico de fígado: pacientes sarcopênicos = 17,6 meses <i>versus</i> pacientes não sarcopênicos = 33,9 meses
Lai (2014)	50	Índice de fragilidade, SPPB	Mortalidade 45% maior para cada aumento da pontuação no índice de fragilidade Aumento de 19% na mortalidade para cada pontuação diminuída no desempenho físico
Hara (2016)	161	Bioimpedância elétrica	73 óbitos em uma média de 1005 dias de acompanhamento
Kalafateli (2017)	232	Área do músculo psoas na região da vértebra lombar L3 (tomografia computadorizada) e Avaliação Global do <i>Royal Free Hospital</i>	Infecção após transplante ortotópico de fígado (RC = 6,55), necessidade de ventilação (RC = 8,5), permanência na UTI > 5 dias (RC = 7,46), com frequência maior em pacientes sarcopênicos
Wang (2016)	292	Efeito da força de preensão, massa muscular, qualidade muscular, SPPB na mortalidade em lista de espera para transplante hepático	Força de preensão (RC = 0,74), SPPB (RC = 0,89), qualidade muscular (RC = 0,77), exceto massa muscular (RC = 0,91), associaram-se à sobrevida reduzida
Hanai (2016)	149	Área do músculo psoas na região das vértebras lombares L3/L4 (tomografia computadorizada)	Maior taxa de perda muscular (>3,1%/ano) associa-se com mortalidade elevada (RC = 2,73)

n, número de pacientes; SPPB, *Short Physical Performance Battery*; RC, razão de chances. Adaptado de DASARATHY & MERLI, 2016.

2.3.3. Diagnóstico de 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). Como dito anteriormente, 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 claramente evidente. Já nas fases progressivas 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, reproduzíveis e validadas para essa população específica. Ainda, devem ser considerados o estado nutricional e o grau de hepatopatia dos pacientes (MONTANO-LOZA & EBADI, 2020).

Como mencionado anteriormente, de acordo com *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), sarcopenia refere-se à perda de massa e função muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a). 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, várias lacunas, ainda existem sobre esse tema.

A prevalência da sarcopenia gira em torno de 70,0% a 100,0% em várias investigações que avaliaram esta alteração da composição corporal em pacientes cirróticos listados para serem submetidos ao transplante hepático (FERREIRA *et al.*, 2011). Contudo, os estudos são heterogêneos em vários aspectos, tais como em relação aos métodos empregados, à forma de mensuração da massa muscular/massa livre de gordura e/ou da performance/força muscular, à ausência de pontos de cortes específicos para hepatopatas, à inclusão pacientes com etiologias e às diferentes fases da doença hepática (DASARATHY & MERLI, 2016; MONTANO-LOZA & EBADI, 2020). Ainda, as diferenças da massa muscular/massa livre de gordura 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, seja em sua forma primária associada ao envelhecimento ou quando 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 qualidade/força muscular e/ou a análise da funcionalidade são escassos. Além deste aspecto, 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, absorciometria de duplo feixe de raios-X, ultrassom, ressonância magnética nuclear e tomografia computadorizada (**Quadro 3**).

Quadro 3. 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; as 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		
Ultra-som (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 aferida
Tomografia computadorizada/Ressonância magnética nuclear	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 (mioesteatose), do músculo esquelético	Caro, 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 3**).

2.3.3.1. Absorciometria por Duplo Feixe de Raios X

A massa livre de gordura/massa muscular pode ser analisada de forma mais precisa por meio da absorciometria por duplo feixe de raios X, [do inglês: *Dual Energetic X-Ray Absorciometry (DXA)*]. Esse instrumento foi primeiramente desenvolvido com o intuito de avaliar o conteúdo mineral ósseo para diagnóstico da osteoporose. Entretanto, ao longo do tempo, com os avanços tecnológicos, com o emprego da absorciometria por duplo feixe de raios X tornou-se possível analisar a composição corporal total ou segmentar (cabeça, tronco e membros) (ALBANESE *et al.*, 2003).

Esse instrumento possibilita mensurar com maior acurácia o conteúdo de gordura, a massa óssea e a massa muscular esquelética apendicular nos distintos segmentos do corpo (LASKEY, 1996; DEMAN; BARDEN; ERGUN, 2009). O exame é menos dependente do treinamento e das habilidades dos operadores e suas medidas são de alta reprodutibilidade (ALBANESE *et al.*, 2003). A absorciometria por duplo feixe de raios X tem sido amplamente utilizada para a avaliação da massa muscular esquelética apendicular em investigações sobre sarcopenia (CHEN *et al.*, 2014).

Os componentes de um *scanner* de absorciometria por duplo feixe de raios X incluem tubo de raios-X; filtro de *K-Edge* (geram raios-X em dois picos principais de energia: energia alta e baixa); detector que recebe os raios-X e computador integrado ao sistema (DEVITA & STALL, 1999).

A medida da absorciometria por duplo feixe de raios X é definida como a quantidade de radiação absorvida pelo corpo ou segmento desejado. Segue-se, então, com o cálculo da energia emitida pela fonte de radiação e a captada pelo detector de energia. A diferenciação dos tecidos corporais pela DXA se dá por meio da transposição dos fótons de energia pelo conteúdo mineral ósseo e pelos tecidos moles (massa gorda e massa magra), até atingir a outra extremidade onde se localiza o detector. Esse processo baseia-se na diferença da atenuação dos raios-X entre os tecidos ósseos e moles e, posteriormente, é formada uma imagem dos contornos do corpo e dos tecidos. Em seguida, um *software* quantifica e localiza os diferentes componentes corporais (LASKEY, 1996; DEVITA & STALL, 1999; ALBANESE *et al.*, 2003).

A absorciometria por duplo feixe de raios X fornece as seguintes informações (em gramas): massa gorda, massa magra, o conteúdo mineral ósseo total e dos segmentos do corpo (**Figura 4**). Ainda, são fornecidas, a massa gorda em percentagem e a densidade mineral óssea (DMO) total (g/cm^2) (ALBANESE *et al.*, 2003) (**Figura 5**). Essa técnica possui características de destaque: boa reprodutibilidade, execução simples e rápida, fornece irradiação mínima e não depende de outras medições, como, por exemplo, altura e peso (LASKEY, 1996).

Composição corporal

Método: absorciometria por duplo feixe de raios X [Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA)]



k = 1.164, d0 = 44.3
318 x 150

Resumo dos resultados de DXA:

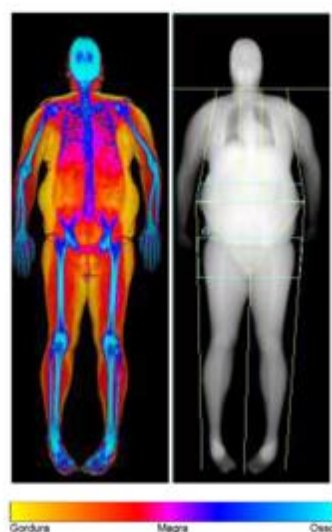
Região	BMC (g)	Gordura Massa (g)	Magra Massa (g)	Magra+ BMC (g)	Bioestatagem de gordura Massa (g)
Braço E	119.59	1633.1	1712.5	1832.1	3465.2
Braço D	143.35	2091.3	2056.5	2199.9	4291.2
Tronco	598.22	24054.2	25066.5	25664.8	49719.0
Perna E	403.23	5685.9	7932.7	8336.0	14021.8
Perna D	391.77	6112.9	7841.1	8232.9	14345.8
Subtotal	1656.16	39577.4	44609.5	46265.6	85843.0
Cabeça	708.08	1021.8	2917.1	3625.1	4646.9
Total	2364.23	40899.1	47526.5	49890.8	90489.9

TBAR353 - NHANES BCA calibration

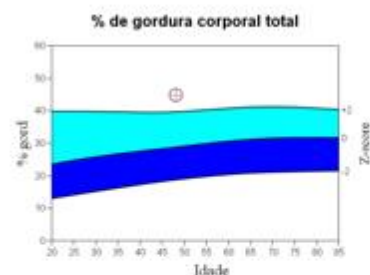
Os pontos de corte para índice de massa muscular esquelética apendicular baixo, para as mulheres e os homens, foram <5,50 e <7,00 kg/m²

Percentual de gordura corporal: 44.9%
Índice de massa apendicular: 6,76 kg/m²

Composição corporal - DXA



Gordura Magra Osso



Origem: 2008 NHANES White Male

Classificação do índice de massa corporal da Organização Mundial de Saúde
BMI = 31,9 Classificação da OMS Obesidade I

Abaixo do peso normal Sobrepeso Obesidade I Obesidade II Obesidade III



Figura 4. Interpretação da composição corporal avaliada pela absorciometria por duplo feixe de raios X [Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA)]. **Diagnóstico:** Obesidade sarcopênica. Percentual de gordura corporal: 44,9%; Índice de massa muscular esquelética apendicular [Appendicular muscle mass index (ASMI)]: 6,76 kg/m²; Dinamometria [Handgrip strength (HGS)]: 26 kg. Baumgartner. Ann N Y Acad Sci (2010) 904:437- 48; Cruz-Jentoft *et al.* Age Ageing (2019b) 48:16-31.(arquivo da autora)

Composição corporal - DXA



Resumo dos resultados de DXA:

Região	Área (cm ²)	BMC (g)	DMO (g/cm ²)	T - pont.	Z - pont.
Pesc	5.14	3.95	0.769	-1.2	-0.5
Total	35.98	32.53	0.904	-0.9	-0.6

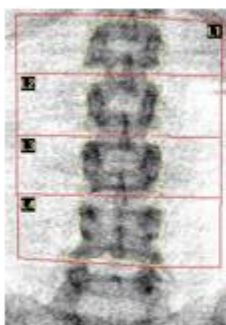
DMO total CV 1.0%, ACF = 1.022, BCF = 0.987, TH = 6.801

Classificação da OMS: Osteopenia

Risco de fratura: Aumentado

R = 1.16E-01 = 44.3
95 x 102
PESCOÇO: 40 x 15

Composição corporal - DXA



Resumo dos resultados de DXA:

Região	Área (cm ²)	BMC (g)	DMO (g/cm ²)	T - pont.	Z - pont.
L1	13.13	11.02	0.839	-2.1	-1.9
L2	14.58	12.94	0.888	-1.9	-1.6
L3	15.17	14.05	0.926	-1.6	-1.3
L4	17.53	14.58	0.832	-2.3	-2.0
Total	60.40	52.59	0.871	-2.0	-1.7

DMO total CV 1.0%, ACF = 1.022, BCF = 0.987, TH = 9.860

Classificação da OMS: Osteopenia

Risco de fratura: Aumentado

Figura 5. Interpretação da densitometria óssea avaliada pela absorciometria por duplo feixe de raios X [Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA)]. **Diagnóstico:** Osteopenia. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992], 1994. (arquivo da autora)

2.4. Ângulo de fase e relevância clínica

A avaliação da composição corporal por método acurado e simples é um objetivo importante para a comunidade científica. Dentre os instrumentos disponíveis, destaca-se a bioimpedância elétrica (BIA). Este método reúne algumas características favoráveis ao seu uso de forma ampla no cenário clínico como, por exemplo, alta velocidade no processamento das informações, por ser um instrumento não invasivo, prático, reprodutível e com custo financeiro menor, que estima, além dos componentes corporais, a distribuição dos fluidos nos espaços intra- e extracelulares, bem como a qualidade, tamanho e integridade celular (HOFFER, MEADOR & SIMPSON, 1969; NYBOER, 1970; KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011). A propriedade elétrica dos tecidos tem sido estudada desde 1871 (HERMANN, 1871), mas somente em 1970 os fundamentos da BIA foram descritos (HOFFER, MEADOR & SIMPSON, 1969; NYBOER, 1970; KYLE *et al.*, 2004).

A BIA fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes obstâncias à passagem da corrente elétrica. Essa oposição, chamada impedância (Z), tem dois vetores, denominados resistência (R) e reatância (X_c) (KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011). Em sistemas biológicos, a corrente elétrica é transmitida pelos íons diluídos nos fluidos corporais, particularmente, os íons de sódio e potássio. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Diferentemente, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade, apresentando, assim, resistência elevada (KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011).

O vetor R mede a oposição ao fluxo da corrente elétrica através dos meios intra- e extracelulares do corpo e associa-se de forma direta ao nível de hidratação desses meios (KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011). O vetor X_c mede a oposição ao fluxo da corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular (KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011). Ainda, a X_c é denominada resistência capacitiva, isto é, oposição ao fluxo elétrico causada pela capacitância. A última pode ser caracterizada pela propriedade de armazenar energia elétrica sob a forma de um

campo eletrostático. Um capacitor é formado por duas ou mais membranas condutoras, separadas por um material isolante ou não condutivo, capaz de armazenar energia elétrica. A membrana citoplasmática do ser humano é constituída por duas camadas de material proteico (bom condutor) e uma camada de lipídeo (isolante). Dessa forma, a membrana celular atua como se fosse um capacitor, oferecendo X_c (capacitância) (KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011).

Com base no que foi mencionado, no corpo humano, as membranas celulares podem armazenar a energia por um pequeno período de tempo, "atrasando" a corrente. Esse "atraso" no fluxo da corrente elétrica, causado pela capacitância, gera uma queda na tensão da corrente ou uma mudança de fase, que é definida como ângulo de fase, ou ainda, como arco tangente da relação X_c e R (SAMPAIO *et al.*, 2012) (**Figura 6.**) (KYLE *et al.*, 2004; EICKEMBERG *et al.*, 2011).

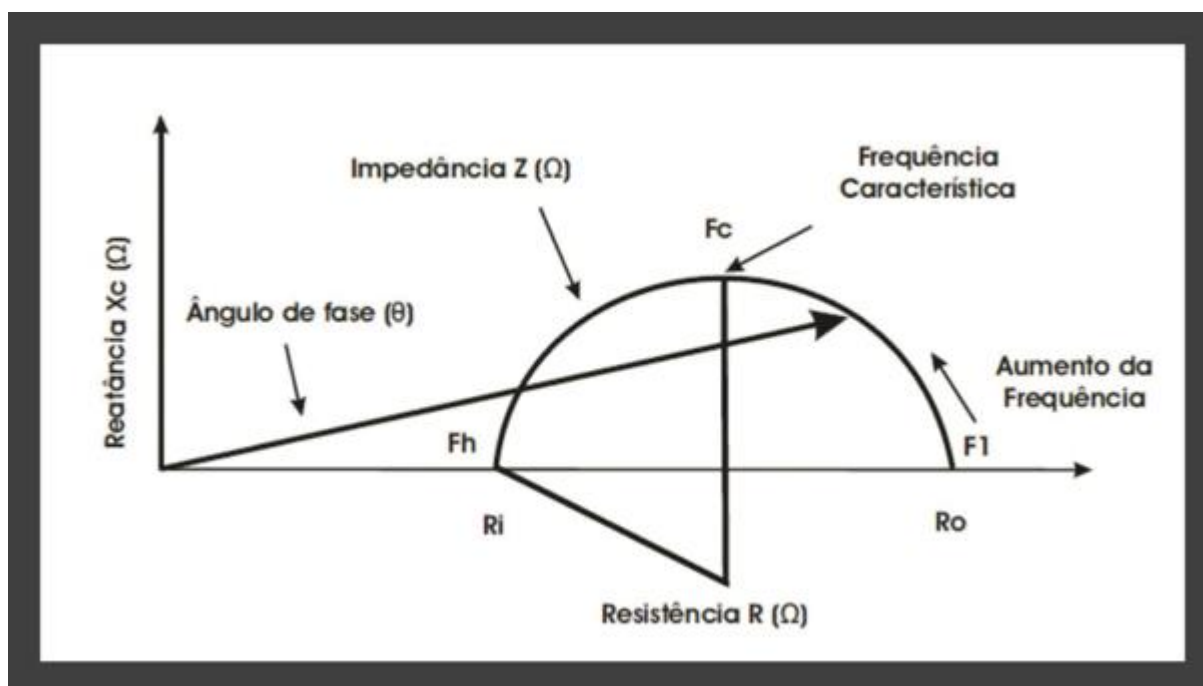


Figura 6. Demonstração da derivação gráfica do ângulo de fase, sua relação com a resistência, reatância, impedância e frequência da corrente aplicada através do Gráfico de Cole. Fonte: Adaptado de Cole (1940).

Dentre os parâmetros da BIA, o ângulo de fase é considerado indicador/preditor de desfechos clínicos desfavoráveis que influenciam, em conjunto, a morbidade e a

mortalidade relacionada a várias condições clínicas (NORMAN *et al.*, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2012). O ângulo de fase expressa tanto a quantidade quanto a qualidade do tecido mole e pode ser calculado diretamente como seu arco tangente - $AF(^{\circ}) = \arctan(Xc/R) \times (180/\pi)$. O ângulo de fase foi sugerido como um indicador de saúde celular (MATTAR, 1996; ZDOLSEK, LINDAHL & SJOBERG, 2000; SELBERG & SELBERG, 2002; NORMAN *et al.*, 2012) em que valores mais altos refletem maior celularidade, integridade da membrana celular e melhor função celular. Em indivíduos saudáveis, o ângulo de fase, geralmente, varia entre 5 e 7° (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006), entretanto, valores acima de 9,5° são mensurados em atletas (TORRES *et al.*, 2008).

O ângulo de fase se correlaciona a vários índices que avaliam a funcionalidade como, por exemplo, força de prensão manual na cirrose hepática ($r = 0,53$), força de extensão do joelho ($r = 0,40$), parâmetros do estado nutricional [albumina ($r = 0,6$); avaliação global subjetiva ($r = 0,53$)] (GUNN *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2010) e, ainda, marcador de anormalidades do sistema musculoesquelético (DI VINCENZO *et al.*, 2020).

2.4.1. Ângulo de Fase e Hepatopatia

Como descrito acima, o ângulo de fase é positivamente associado à reatância e inversamente associado à resistência (BAUMGARTNER *et al.*, 1988). Essa medida é considerada indicador da integridade da membrana e da distribuição de água entre o meio intracelular e extracelular (SCHWENK *et al.*, 2000). O ângulo de fase diminuído sugere morte celular ou decréscimo da integridade celular. Contudo, esse parâmetro derivado da bioimpedância elétrica, quando é identificado elevado se associa à integridade da membrana celular (SELBERG & SELBERG, 2002). Assim, o ângulo de fase tem sido usado como indicador do estado nutricional (SELBERG & SELBERG, 2002) e, nesse contexto, é considerado um dos indicadores de maior sensibilidade para a detecção de desnutrição (FERNANDES *et al.*, 2012). A *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomenda o uso do ângulo de fase ou da massa celular corporal obtidos pela bioimpedância elétrica para avaliação da desnutrição em pacientes hepatopatas (BISCHOFF *et al.*, 2020).

Em relação aos outros indicadores nutricionais, o ângulo de fase tem a vantagem de ser útil mesmo em indivíduos com alterações de fluidos corporais ou naqueles em que não é possível medir o peso corporal. Ainda, não depende de equações de regressão para ser obtido e, diferentemente, dos outros parâmetros da bioimpedância elétrica, como a massa corporal magra (PAIVA *et al.*, 2010).

Vale destacar o papel preditor do ângulo de fase em avaliar a morbidade e mortalidade em diversas situações clínicas. Dentre elas destacam-se as neoplasias (GUPTA *et al.*, 2004; NORMAN *et al.*, 2010), infecção pelo HIV/AIDS (OTT *et al.*, 1995; SCHWENK *et al.*, 2000), doença renal crônica dialítica (FEIN *et al.*, 2002), senilidade (WIRTH *et al.*, 2010), doenças cardíacas (DOESCH *et al.*, 2010), cirurgias (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005) e doença pulmonar obstrutiva crônica (SLINDE *et al.*, 2005).

No contexto das hepatopatias, trabalhos que avaliam o ângulo de fase em pacientes cronicamente infectados pelo HCV são escassos. Outro ponto que merece ser destacado sobre o emprego do ângulo de fase na prática clínica é a disparidade do valor do ponto de corte usado nos diversos estudos como demonstrado no **Quadro 4**.

Quadro 4. Pontos de corte do ângulo de fase e sua relevância clínica em pacientes com cirrose hepática.

Referência	População	Ponto de corte do ângulo de fase	Relevância clínica
SELBERG & SELBERG, 2002	305 pacientes	≤5,4	A média do ângulo de fase foi $5,4 \pm 1,5$. O ângulo de fase não foi relacionado à pontuação do escore Child-Turcotte-Pugh. Pacientes com ângulo de fase ≤5,4 apresentaram menor sobrevida.
ANTAKI <i>et al.</i> , 2008	20 pacientes com hepatite C crônica	Não estabelece	Não houve diferença dos valores do ângulo de fase em relação ao estadiamento da hepatopatia: 7,0 e 7,1 para pacientes classificados como Metavir (F1/F2) e Metavir (F3/F4), respectivamente. Resistência e reactância também não diferiram entre os grupos com menor e maior fibrose hepática.
KAHRAMAN <i>et al.</i> , 2010	37 pacientes com hepatite C crônica	Não estabelece	Houve redução do ângulo de fase em pacientes infectados com HCV genótipo 3 que estavam em tratamento antiviral. A redução do ângulo de fase associou-se ao aumento dos efeitos adversos da terapia antiviral (cefaleia, fadiga e sintomas gripais).
WAGNER <i>et al.</i> , 2011	71 pacientes	<5,0	Ângulo de fase diminuído foi observado em 81,2%, 31,6% e 31,7% pacientes submetidos ao transplante hepático em período inferior a cinco anos, entre cinco a dez anos e superior a dez anos, respectivamente.
FERNANDES <i>et al.</i> , 2012	129 pacientes	BARBOSA-SILVA <i>et al.</i> , 2005	Ângulo de fase diminuído foi encontrado em 34,1% pacientes. Cirróticos classificados como Child-Turcotte-Pugh - C apresentaram valores menores do ângulo de fase que aqueles classificados como Child-Turcotte-Pugh - A e B. Nessa população, empregando a curva ROC, o valor do ponto de corte do ângulo de fase foi estabelecido em 5,44.
PERES <i>et al.</i> , 2012	66 pacientes	≤5,2	A mediana (mínima-máxima) do ângulo de fase foi 5,18 (1,86 - 8,40). Pacientes bem nutridos pela AGS e sem encefalopatia hepática apresentaram maiores valores do ângulo de fase. Esse parâmetro correlacionou-se de forma positiva com a circunferência do braço, com a circunferência muscular do braço e com a concentração sérica da albumina. Foi observada correlação negativa entre ângulo de fase e idade. Não houve correlação entre ângulo de fase, escore de Child-Turcotte-Pugh e ascite. Valores do ângulo de fase ≤5,2 associaram-se à elevação da mortalidade (RC = 2,5; IC 95%: 1,85 - 6,01).
DORNA <i>et al.</i> , 2013	135 pacientes com hepatite C crônica	Não estabelece	A média do ângulo de fase foi $6,5 \pm 0,8$. O ângulo de fase correlacionou-se de forma positiva às medidas antropométricas (circunferência do braço, circunferência do braço e área muscular do braço). Não houve associação entre ângulo de fase e perfil lipídico.
VULCANO <i>et al.</i> , 2013	43 pacientes	BARBOSA-SILVA <i>et al.</i> , 2005	Ângulo de fase diminuído foi encontrado em 55,8 % dos pacientes. Reactância e ângulo de fase apresentaram correlação inversa com os escores de MELD (<i>Model End-Stage Liver Disease</i>) e de Child-Turcotte-Pugh, respectivamente.

F, fibrose; ROC, *Receiver Operating Characteristic Curve*; AGS, avaliação global subjetiva; RC, razão de chances; IC, intervalo de confiança.

(Continuação) Quadro 4. Pontos de corte do ângulo de fase e sua relevância clínica em pacientes com cirrose hepática.

Referência	População	Ponto de corte do ângulo de fase	Relevância clínica
FERREIRA <i>et al.</i> , 2013	17 pacientes	Não estabelecido	As médias do ângulo de fase, nos períodos pré- e pós-transplante hepático (um ano após o transplante hepático), foram $5,4 \pm 1,2$ e $5,8 \pm 1,3$ ($P < 0,05$), respectivamente.
FERNANDES <i>et al.</i> , 2013	195 pacientes	<5,4	Média do ângulo de fase foi de $5,79 \pm 1,20$. Pacientes classificados como Child-Turcotte-Pugh - C apresentaram menores valores do ângulo de fase comparado àqueles classificados como Child-Turcotte-Pugh - B e C.
RUIZ-MARGÁIN <i>et al.</i> , 2015	249 pacientes	$\leq 4,9$	Ângulo de fase diminuído foi encontrado 54,0% dos pacientes. Ângulo de fase diminuído foi associado à mortalidade (RC = 2,15, IC 95% = 1,18-3,92).
LIBOREDO <i>et al.</i> , 2015	18 pacientes	BARBOSA-SILVA <i>et al.</i> , 2005	Ângulo de fase diminuído foi observado em 77,8 % dos pacientes. Ângulo de fase não se correlacionou com circunferência do braço, circunferência muscular do braço, prega cutânea tricípital, força muscular (dinamometria), com parâmetros bioquímicos e gravidade da doença hepática (escores Child e MELD).
DORNA <i>et al.</i> , 2016	135 pacientes com hpatite C crônica (F0 - F4)	5,94 e 6,72	A média do ângulo de fase foi de $6,5 \pm 0,8$. Ainda, esse parâmetro foi preditor de fibrose avançada. O ponto de corte de ângulo de fase associados à fibrose avançada para mulheres e homens foram 5,94 e 6,72, respectivamente.
BELARMINO <i>et al.</i> , 2017	134 pacientes	$\leq 4,9$	Em pacientes cirróticos, sexo masculino, o AF diminuído associou-se independentemente com mortalidade e, tornou possível a identificação de pacientes com os piores perfis metabólicos e nutricionais e àqueles com risco maior de progressão da doença.

F, fibrose; ROC, Receiver Operating Characteristic Curve; AGS, avaliação global subjetiva; RC, razão de chances; IC, intervalo de confiança.

(Continuação) Quadro 4. Pontos de corte do ângulo de fase e sua relevância clínica em pacientes com cirrose hepática.

Referência	População	Ponto de corte do ângulo de fase	Relevância clínica
BERING <i>et al.</i> , 2018	135 com hepatite C crônica	<5	Fatores do hospedeiro, incluindo comorbidades clínicas, estilo de vida e estado nutricional, estão associados à FFMI e AF, ambos diminuídos, em pacientes não cirróticos e cirróticos compensados com hepatite C crônica .
PAGANO <i>et al.</i> , 2019	54 pacientes	Curva ROC	AF mostrou-se um indicador prognóstico independente para cirrose e pode estar relacionado à sobrevida desses pacientes.
SAUERESSIG <i>et al.</i> , 2020	97 pacientes	Curva ROC	O AF é um preditor independente de mortalidade no período de seis meses em pacientes com cirrose descompensada.
OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2020	90 pacientes	<5,44	O AF foi associado a pior função hepática em pacientes com cirrose associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite C e relacionada à etiologia alcoólica
RUIZ-MARGÁIN <i>et al.</i> , 2020	136 pacientes	Curva ROC Mulher ≤5,4 Homem ≤5,6	AF se correlaciona moderadamente com índice de massa muscular esquelética usado para a identificação de sarcopenia em pacientes com cirrose.

F, fibrose; ROC, *Receiver Operating Characteristic Curve*; AGS, avaliação global subjetiva; RC, razão de chances; IC, intervalo de confiança.

2.4.2. Ângulo de fase e sarcopenia

Em vigência de comorbidades crônicas e/ou agudas, a desnutrição desponta como questão clínica relevante. Este fato pode ser atribuído às implicações significativas desta desordem nutricional na sobrevivência, na qualidade de vida, nas complicações clínicas, além do impacto socioeconômico (MCWHIRHTER & PENNINGTON, 1994; NORMAN *et al.*, 2008). Existem, em nossa contemporaneidade, diversos métodos de avaliação do estado nutricional. Dentre eles destaca-se o método de bioimpedância elétrica (BIA), do qual são derivados vários parâmetros como, por exemplo, o ângulo de fase (AF). Esta medida é estritamente objetiva e reflete o grau de integridade celular. Além deste aspecto, permite determinar a quantidade e diferenciar os compartimentos corporais, ou seja, massa magra e massa gorda. Ainda, possibilita a avaliação do estado de hidratação dos tecidos. Com base nestas características, o AF tem sido apontado como indicador prognóstico e, atualmente, tem sido associado, de forma direta, à força muscular. Os valores do AF apresentam-se elevados em atletas e, ao contrário, tornam-se reduzidos significativamente em consonância ao processo de envelhecimento (NORMAN *et al.*, 2015; YAMADA *et al.*, 2016; DEBLASIO *et al.*, 2017; DI VINCENZO, MARRA & SCALFI, 2019).

Várias evidências científicas reforçam o emprego do AF, de forma rotineira, na abordagem nutricional praticada em cenários clínicos. Esta recomendação se sustenta, particularmente, pela capacidade do AF em detectar alterações precoces do estado nutricional (NORMAN *et al.*, 2015; LUKASKI, KYLE & KONDRUP, 2017; RINALDI *et al.*, 2019). Ressalta-se que, ambas, diminuição da força muscular e redução da quantidade de músculo (massa reduzida) estão diretamente relacionados ao processo de desnutrição. Assim, como já previamente mencionado, o AF assume papel de destaque como “marcador” da sarcopenia. Recentemente, o consenso EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019), do ponto de vista prático, sugere que o AF possa ser considerado como um “índice” capaz de refletir, de forma integral, a qualidade do músculo esquelético dos indivíduos por nós avaliados (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Apesar das evidências significativas demonstrando associação estrita entre sarcopenia e AF, os estudos são heterogêneos em vários aspectos: população estudada, pontos de corte adotados para definir o que seria AF reduzido e deficiência na descrição pormenorizada da técnica empregada. Em conjunto, estas constatações robustecem a realização de investigações porvindouras sobre esta relação: alteração da corrente elétrica e qualidade da musculatura esquelética. Recentemente, DI VINCENZO *et al.* (2020), por meio de revisão sistemática da literatura, demonstraram duas direções possíveis, isto é, a diminuição do AF ocorreria em momento anterior ao estabelecimento da sarcopenia: o ponto de partida seria o AF em direção à alteração do estado de saúde da musculatura esquelética. No entanto, a modificação da integridade das membranas celulares da massa muscular esquelética poderia determinar a diminuição do AF. Estabelecer-se-ia um ciclo de modificações inter-relacionadas.

Inúmeros pontos de corte do AF têm sido adotados com o objetivo de detectar sarcopenia. Em idosos institucionalizados, têm sido utilizados valores de 4,05° (sensibilidade de 82,0%, especificidade 52,2%) e de 3,55° (sensibilidade 71,4%, especificidade 65,8%) em indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente. Em pacientes geriátricos e em pacientes cirróticos, valores de 4,55° (sensibilidade 70,0% e especificidade 65,9%) de 5,05° (sensibilidade 73,3%, especificidade 61,5%) têm sido propostos como ponto de corte para a identificação de sarcopenia (KILIC *et al.*, 2017; ESPIRITO-SANTO-SILVA *et al.*, 2019; YAMADA *et al.*, 2019; KOSOKU *et al.*, 2020) (**Tabela 3**). Entretanto, observa-se, mais recentemente, o emprego de ambos, curvas ROC e do primeiro tercil do AF para a escolha de ponto de corte mais específico, pautado, particularmente, na população a ser estudada (DI VINCENZO *et al.*, 2020).

A despeito das diferentes formas de avaliação do AF e da sarcopenia, várias linhas de estudo demonstram AF diminuído em pacientes sarcopênicos, assim como, prevalência elevada de sarcopenia em indivíduos que apresentam valores diminuídos do AF. Ressalta-se que a BIA, técnica a partir da qual o AF é mensurado, caracteriza-se por ser método simples, reproduzível, relativamente barato e não-invasivo. Essas propriedades tornam-se este parâmetro, AF,

extremamente interessante de ser incorporado na prática clínica rotineira com o intuito de detectar precocemente anormalidades da qualidade muscular e, promover estratégias de prevenção e adotar terapias mais efetivas no cuidado interdisciplinar e multiprofissional da sarcopenia (DI VINCENZO *et al.*, 2020).



The Admiral by Giuseppe Arcimboldo (1527-1593)

Tabela 3. Ângulo de fase e sarcopenia

Autores (ano)	Da sarcopenia ao AF (graus, media ± DP ou mediana)	Do AF em direção à sarcopenia	AF como preditor de Sarcopenia	Pontos de corte de AF empregados na detecção da sarcopenia	Coefficientes de correlação entre AF e os componentes da sarcopenia	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência
MARINI <i>et al.</i> (2012)	Sarcopênicos: H: 5,0 ± 1,0°, M: 5,2 ± 0,5° Sem sarcopenia: H: 6,1 ± 1,1°, M: 6,1 ± 0,8° (H - P < 0,001; M - P = 0,015)				ASM: H: r = 0,51 P < 0,01 M: r = 0,38 P < 0,05 ASM/m²: H: r = 0,52 P < 0,01 M: r = 0,31 P < 0,01	
KILIC <i>et al.</i> (2017)	Sarcopenia grave: 3,75° Sarcopenia não grave: 4,45° Pré-sarcopenia: 4,60° Sem sarcopenia: 4,97° (P < 0,001)	Prevalência de sarcopenia (P < 0,001) AF 4,55°: 26,9% AF > 4,55°: 7,5%	AF (variável contínua) preditor significativo de sarcopenia: OR = 0,59, IC 95% = 0,40 - 0,87 P = 0,008	4,55° (sensibilidade 70%, especificidade 65,9%) AUC = 0,703 IC 95% = 0,64 - 0,76	SM: r = NR P < 0,00 SMI: r = NR P < 0,001 HGS: r = NR P < 0,001	
PEREZ CAMARGO <i>et al.</i> (2017)	Sarcopenia: 3,9° Sem sarcopenia: 4,1° (P = 0,018)					Desfecho - morte: AF: HR = 1.9 IC 95% = 1,6 - 2.4 P = 0,001 Sarcopenia: HR = 1,2, IC 95% = 0,9 - 1,5 P = 0,008
DE BLASIO <i>et al.</i> (2018)	Sarcopenia grave: 4,29 ± 0,89° Sarcopenia não grave: 4,66 ± 0,88° Sem sarcopenia: 4,90 ± 0,87° P < 0,05					

AF, ângulo de fase; DP, desvio padrão; H, Homens; M, mulheres; ASM, massa muscular esquelética apendicular; r, coeficiente de correlação; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; AUC, área sob a curva; SM, massa muscular esquelética; SMI, índice de massa muscular esquelética (SM/altura²); SMI, índice de massa muscular esquelética apendicular (SM/altura²); NR, não relatado; HGS = força de prensão manual; HR, razão de risco; S, sensibilidade; E, especificidade; VM, velocidade de marcha; NS, não significativo; IQR, intervalo interquartil. Adaptado de DI VINCENZO *et al.*, 2020.

(continuação) **Tabela 3.** Ângulo de fase e sarcopenia

Autores (ano)	Da sarcopenia ao AF (graus, media \pm DP ou mediana)	Do AF em direção à sarcopenia	AF como preditor de Sarcopenia	Pontos de corte de AF empregados na detecção da sarcopenia	Coeficientes de correlação entre AF e os componentes da sarcopenia	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência
DOS REIS <i>et al.</i> (2018)		Prevalência de sarcopenia (<i>P</i> , NS) AF H <6,2° ou M <5,8°: 41,9% (não grave) 6,9% (grave) AF H > 6,2° ou M > 5,8°: 46,5% (não grave) 4,6% (grave)	AF diminuído (H <6,2°; M <5,8°) não significativamente associado à prevalência de sarcopenia Primeiro vs. terceiro quartil: OR = 1,95 IC 95% = 0,71- 5,39° <i>P</i> NS		SM: $r = 0,27$ $P = 0,004$ SMI: $r = 0,28$ $P = 0,003$ HGS: $r = 0,34$ $P < 0,001$	
SANTANA <i>et al.</i> (2018)	Sarcopenia: H $5,6 \pm 2,3^\circ$, M $5,8 \pm 2,0^\circ$ Sem sarcopenia: H $6,8 \pm 1,9$ M $6,1 \pm 1,6$ (H $P = 0,033$, M $P = 0,013$)				ASM/altura ² : H $r = 0,238$ $P = 0,038$ M $r = 0,137$ $P = 0,251$ HGS: H $r = 0,326$ $P = 0,004$ M $r = 0,366$ $P = 0,002$ VM: H $r = 0,315$ $P = 0,008$ M $r = 0,285$ $P = 0,026$	

AF, ângulo de fase; DP, desvio padrão; H, Homens; M, mulheres; ASM, massa muscular esquelética apendicular; r , coeficiente de correlação; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; AUC, área sob a curva; SM, massa muscular esquelética; SMI, índice de massa muscular esquelética (SM/altura²); SMI, índice de massa muscular esquelética apendicular (SM/altura²); NR, não relatado; HGS = força de preensão manual; HR, razão de risco; S, sensibilidade; E, especificidade; VM, velocidade de marcha; NS, não significativo; IQR, intervalo interquartil. Adaptado de DI VINCENZO *et al.*, 2020.

(continuação) **Tabela 3.** Ângulo de fase e sarcopenia

Autores (ano)	Da sarcopenia ao AF (graus, media ± DP ou mediana)	Do AF em direção à sarcopenia	AF como preditor de Sarcopenia	Pontos de corte de AF empregados na detecção da sarcopenia	Coeficientes de correlação entre AF e os componentes da sarcopenia	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência
YAMADA <i>et al.</i> (2018)	Sarcopenia: H 3,40 ± 0,74° M 3,31 ± 0,66° Pré-sarcopenia H 4,12 ± 0,85° M 4,07 ± 0,51° Sem sarcopenia: H 4,50 ± 0,86°, M 4,14 ± 0,71° (<i>P</i> < 0,05 entre os três grupos)	Prevalência de sarcopenia (<i>P</i> = 0,037) AF 4,9°: 20% AF > 4,9°: 7,2%	AF < 5,7° graus não significativamente associado com a prevalência de sarcopenia Primeiro tercil vs. outros: OR = 1.50 IC 95% = 0,520; - 4,319 <i>P</i> NS	H: 4,05° (S = 82%; E = 52,2%) AUC 0,718 IC 95% = 0,652- 0,784 M: 3,55° (S = 71,4%; E = 65,8%) AUC 0,721 IC 95% = 0,67- 0,78	HGS: H <i>r</i> = 0,567 <i>p</i> < 0,001 M <i>r</i> = 0,554 <i>p</i> < 0,001 VM: H <i>r</i> = 0,415 <i>p</i> < 0,001 M <i>r</i> = 0,445 <i>p</i> < 0,001	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência
ESPIRITO SANTO SILVA <i>et al.</i> (2019)	Sarcopenia: 4,18 ± 1,41° Sem sarcopenia: 5,39 ± 1,18° <i>P</i> = 0,005	Prevalência de sarcopenia (<i>P</i> = 0,037) AF 4,9°: 20% AF > 4,9°: 7,2%	AF < 5,7° graus não significativamente associado com a prevalência de sarcopenia Primeiro tercil vs. outros: OR = 1.50 IC 95% = 0,520; - 4,319 <i>P</i> NS	≤ 5,05° (S = 73,3%, E = 61,5%) AUC 0,730, IC 95% = 0,598 0,872	SM: <i>r</i> = 0,198 <i>P</i> = 0,031 HGS: <i>r</i> = 0,469 <i>P</i> < 0,001	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência
PESSOA <i>et al.</i> (2019)		Prevalência de sarcopenia (<i>P</i> = NR) AF < 5,7° vs. > 5,7°: 41,9% vs. 27% (não grave) 9,7% vs. 1,6% (grave)	AF < 5,7° graus não significativamente associado com a prevalência de sarcopenia Primeiro tercil vs. outros: OR = 1.50 IC 95% = 0,520; - 4,319 <i>P</i> NS		GS <i>r</i> = 0,24, <i>P</i> = 0,023	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência

AF, ângulo de fase; DP, desvio padrão; H, Homens; M, mulheres; ASM, massa muscular esquelética apendicular; *r*, coeficiente de correlação; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; AUC, área sob a curva; SM, massa muscular esquelética; SMI, índice de massa muscular esquelética (SM/altura²); SMI, índice de massa muscular esquelética apendicular (SM/altura²); NR, não relatado; HGS = força de prensão manual; HR, razão de risco; S, sensibilidade; E, especificidade; VM, velocidade de marcha; NS, não significativo; IQR, intervalo interquartil. Adaptado de DI VINCENZO *et al.*, 2020.

(continuação) **Tabela 3.** Ângulo de fase e sarcopenia

Autores (ano)	Da sarcopenia ao AF (graus, media ± DP ou mediana)	Do AF em direção à sarcopenia	AF como preditor de Sarcopenia	Pontos de corte de AF empregados na detecção da sarcopenia	Coeficientes de correlação entre AF e os componentes da sarcopenia	AF e sarcopenia como preditores de sobrevivência
SIPERS <i>et al.</i> (2019)						Sobrevivência 2 anos: HR = 0,679 95% CI = 0,527; 0,874 P = 0,003 vs. HR = 3,433 IC 95% = 1.822; 6.506 P <0,001
UEMURA <i>et al.</i> (2019)		Prevalência de sarcopenia (P = 0,01) AF H <5,2° ou M <4,5°: 10,0% AF H > 5,2° ou M > 4,5°: 2,1%			SMI: H r = 0,44 p <0,001 M r = 0,30 p <0,001 HGS: H r = 0,40 p <0,001 M r = 0,24 P = 0,005	
KOSOKU <i>et al.</i> (2020)	Sarcopenia: 4,3 (IQR 3,9-4,6) Sem sarcopenia: 4,8 (IQR 4,4-5,4) (P <0,001)		AF (variável contínua) preditor significativo para sarcopenia: OR = 0,36 IC 95% = 0,16 - 0,82 P = 0,015	4,46° (S = 74%; E = 70%) AUC 0,73 IC 95% = NR		

AF, ângulo de fase; DP, desvio padrão; H, Homens; M, mulheres; ASM, massa muscular esquelética apendicular; r, coeficiente de correlação; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; AUC, área sob a curva; SM, massa muscular esquelética; SMI, índice de massa muscular esquelética (SM/altura²); SMI, índice de massa muscular esquelética apendicular (SM/altura²); NR, não relatado; HGS = força de prensão manual; HR, razão de risco; S, sensibilidade; E, especificidade; VM, velocidade de marcha; NS, não significativo; IQR, intervalo interquartil. Adaptado de DI VINCENZO *et al.*, 2020.

2.7. Estado de saúde dos ossos e hepatopatia

A hepatite C crônica é considerada doença sistêmica e várias condições extra-hepáticas, associadas à infecção crônica pelo HCV têm sido descritas, a exemplo da crioglobulinemia mista, distúrbios linfoproliferativos, doenças cardiovasculares e renais, resistência periférica à insulina, *diabetes mellitus* tipo II, síndrome Sicca, artrite reumatóide e produção de autoanticorpos (YOUNOSSI *et al.*, 2016; RAMOS-CASALS *et al.*, 2017). De acordo com o grau de evidência de associação com a hepatite C crônica, as manifestações extra-hepáticas são classificadas como apresentado no **Quadro 5**.

Adicionalmente, investigações prévias têm associado a infecção crônica pelo HCV e alterações do metabolismo ósseo (SCHIEFKE *et al.*, 2005) (**Quadro 5**). Osteopenia foi observada em mais de 50,0% dos indivíduos com hepatite C crônica (SCHIEFKE *et al.*, 2005). Perda óssea tem sido identificada em pacientes com cirrose hepática e pode estar relacionada à vários fatores. Dentre eles destacam-se o hipogonadismo (CHEN *et al.*, 1996), a deficiência de vitamina D (ARTEH, NARRA & NAIR, 2010) e os níveis diminuídos de fator de crescimento semelhante à insulina (GALLEGO-ROJO *et al.*, 1998). No entanto, a patogênese da doença óssea em pacientes com hepatite C crônica, especialmente, antes de o início da cirrose, ainda, não está completamente esclarecida (SCHIEFKE *et al.*, 2005). Inflamação crônica, dieta/nutrição inadequadas e perda da massa muscular esquelética podem ser fatores potenciais envolvidos na densidade mineral óssea diminuída em indivíduos cronicamente infectados pelo HCV. Entre estes fatores, deve-se destacar o papel da massa e da força muscular na preservação da força e densidade óssea adequadas (SZULC *et al.*, 2005). Em conjunto, a massa e a força muscular estimulam a osteogênese por interações osso-músculo (BROTTO & BONEWALD, 2015). Além deste aspecto, a massa muscular é considerada um preditor independente da densidade mineral óssea em populações saudáveis (SNOW-HARTER *et al.*, 1990; TAAFFE *et al.*, 2001) e doentes (BOLTON *et al.*, 2004; LEE *et al.*, 2009).

Quadro 5. Classificação das manifestações extra-hepáticas da hepatite C crônica

Associação determinada pela epidemiologia e fisiopatologia
Crioglobulinemiamista
Linfomanão-Hodgkin
Associação determinada com base na forte associação epidemiológica
Gamopatias monoclonais
Porfíria cutânea tarda
Líquen plano
<i>Diabetes mellitus</i>
Associação a ser caracterizada ou confirmada
Tireoidite autoimune
Câncer de tireoide
Síndrome <i>sicca</i>
Fibrose pulmonar alveolar
Nefropatias
Alterações neuropsiquiátricas (déficits cognitivos, fadiga e humor deprimido)
Evidências científicas fracas
Psoríase
Neuropatia periférica
Poliartrites crônicas
Artrite reumatóide
Poliarterite nodosa
Síndrome de Behçet
Miosites/dermatomiosites
Fibromialgia
Urticária crônica
Vitiligo
Pseudosarcoma de Kaposi
Cardiomiopatias
Úlcera córnea

Fonte: adaptado de Craxi A, Laffi G, Zignego AL, 2008.

Vale ressaltar que a osteoporose é considerada problema de saúde e determina risco elevado de fraturas com impacto significativo na morbidade e na mortalidade de várias condições clínicas (SÀNCHEZ-RIERA *et al.*, 2014). A osteoporose é definida como “enfermidade sistêmica do esqueleto, caracterizada por massa óssea rarefeita e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com aumento da fragilidade dos ossos, acarretando risco elevado de fraturas” (WHO, 1994). O diagnóstico desta entidade clínica é realizado pela mensuração da densidade mineral óssea (DMO) (BILUC *et al.*, 2009).

A etiologia da osteoporose é complexa e multifatorial e inclui etnia, sexo, fatores hormonais, uso de drogas e deficiência de cálcio e vitamina D (LANE, 2005).

Recentemente nosso grupo de pesquisa, em estudo pioneiro, demonstrou que a massa muscular esquelética apendicular é preditor independente da densidade mineral óssea em pacientes sem cirrose e naqueles com cirrose compensada infectados cronicamente pelo HCV (BERING *et al.* 2018b). Neste estudo, densidade mineral óssea baixa foi observada em 36/104 (34,6%) pacientes, e tanto a osteopenia quanto a osteoporose foram detectadas com maior frequência na coluna lombar e colo do fêmur do que no quadril. A perda óssea é comumente verificada na cirrose, independentemente de sua etiologia (NAKCHBANDI *et al.*, 2014). Em metanálise prévia, que inclui seis estudos do tipo caso-controle (372 pacientes cirróticos e 1579 controles), foi identificada prevalência maior de osteoporose em pacientes cirróticos que nos controles (34,7% vs. 12,8%), com redução significativa da densidade mineral óssea da coluna lombar (LUPOLI *et al.*, 2016). Em relação à associação entre densidade mineral óssea e hepatite viral, a maioria dos estudos englobou pacientes em estágios avançados de cirrose (NAKCHBANDI *et al.*, 2014; LUPOLI *et al.*, 2016). Dessa forma, pouco se sabe sobre o estado de saúde dos ossos nos pacientes com hepatite C crônica em fases anteriores ao surgimento de cirrose hepática. SCHIEFKE *et al.* (2005) observaram prevalência elevada de osteopenia e osteoporose em pacientes não cirróticos infectados cronicamente pelo HCV.

JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES A SEREM TESTADAS

Em hepatopatas, a depleção muscular aumenta em consonância com o avanço do grau de fibrose do fígado (DASARATHY & MERLI, 2016; BUNCHORNTAVAKUL *et al.*, 2020). Contudo, em estudo prévio conduzido por nosso grupo de pesquisa, foi verificado que 7,0% dos indivíduos cronicamente infectados pelo HCV tinham sarcopenia em fases anteriores ao aparecimento da cirrose hepática (BERING *et al.*, 2018b). Semelhantemente, GOWDA *et al.* (2014), em um estudo transversal derivado de uma parte da investigação denominada *National Health Examination and Nutrition* (NHANES), demonstraram que a massa muscular diminuída, avaliada por meio da mensuração da circunferência muscular do braço, precede o desenvolvimento de cirrose em pacientes com hepatite C crônica. O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) é um programa de pesquisa conduzido pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS) com o intuito de avaliar a saúde e o estado nutricional de adultos e crianças nos Estados Unidos e para acompanhar de forma prospectiva as mudanças ao longo do tempo (FINUCANE *et al.*, 1986). A pesquisa combina entrevistas, exame físico e testes laboratoriais (https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm.)

A sarcopenia tem sido considerada uma 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, a interação entre o hospedeiro, o vírus e o ambiente não deve ser desconsiderada. Pretende-se com a realização deste estudo, testar as seguintes hipóteses: **1)** Fatores relacionados ao hospedeiro, ao grau da hepatopatia, ao estado nutricional, ao estilo de vida e ao vírus (HCV) estariam associados às diferenças na qualidade da musculatura esquelética (avaliação da massa e da força)? **2)** Em pacientes com hepatite C, o ângulo de fase diminuído poderia ser um marcador de sarcopenia e/ou de cada um de seus componentes, isto é, massa e/ou força muscular reduzidas?



David por Michelangelo em 1504

3.OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar se fatores relacionados ao hospedeiro, ao estado nutricional, ao estilo de vida e ao vírus (HCV) associam-se à sarcopenia em pacientes com hepatite C crônica.

Objetivos específicos

- Avaliar a frequência de sarcopenia e de seus componentes, isto é, do índice de massa muscular esquelética apendicular [do inglês, (ASM) *appendicular muscle mass*; (ASMI) *appendicular muscle mass index* ($ASMI = ASM/altura^2$)] e da força de preensão manual [do inglês, (HGS) *handgrip strength*] em pacientes com hepatite C crônica;
- Avaliar a associação entre fatores do hospedeiro, ou seja, dados demográficos (sexo; idade), gravidade da hepatopatia, presença de comorbidades clínicas (hipertensão arterial; *diabetes mellitus*), estilo de vida (sedentarismo; uso de álcool; tabagismo), sarcopenia e seus componentes, ASMI e HGS, em pacientes com hepatite C crônica;
- Avaliar a associação entre fatores do hospedeiro, ou seja, dados demográficos (sexo; idade), gravidade da hepatopatia, presença de comorbidades clínicas (hipertensão arterial; *diabetes mellitus*), estilo de vida (sedentarismo; uso de álcool; tabagismo) e ângulo de fase em pacientes com hepatite C crônica;
- Avaliar a associação entre ângulo de fase, sarcopenia e seus componentes, ASMI e HGS, em pacientes com hepatite C crônica;
- Correlacionar os valores do ângulo de fase e as medidas relacionadas ao estado de saúde do músculo esquelético: ASMI, HGS e circunferência muscular do braço em pacientes com hepatite C crônica.

4. 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 20390513.2 0000.5149 (ANEXO II).

4.1. Delineamento Geral do Estudo

Trata-se de estudo observacional, descritivo e analítico, transversal, com inclusão prospectiva de pacientes com hepatite C crônica. 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 2015 a julho de 2018. Os pacientes foram entrevistados no dia da consulta médica de rotina. A entrevista realizada pelos pesquisadores visava obter dados demográficos, clínicos e informações sobre o estilo de vida e composição corporal. Informações adicionais, especialmente sobre os exames complementares, foram coletadas no momento da inclusão no estudo e também por meio da consulta do prontuário médico (APÊNDICE II).

4.2. Participantes do estudo - pacientes com hepatite C crônica

Cento e quatro pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica foram convidados a participar do estudo. Estes pacientes foram submetidos à absorciometria com duplo feixe de raio-x e à dinamometria. Este estudo representa a extensão de um estudo transversal conduzido previamente pelo nosso grupo de pesquisa em que foi analisada a associação entre densidade mineral óssea e sarcopenia em pacientes com hepatite C crônica (BERING *et. al.*, 2018b).

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico confirmado de hepatite C crônica [anti-HCV e HCV - *Ribonucleic acid* (HCV - RNA)];
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Aceitar participar da pesquisa após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I);
- Estar cognitivamente capaz de responder os questionários da pesquisa (avaliação médica).

Critérios de exclusão

- Coinfecção pelos vírus: HBV ou HIV;
- Tratamento antiviral atual ou nos últimos 12 meses;
- Diagnóstico de neoplasia, inclusive carcinoma hepatocelular (CHC);
- Pacientes com outras causas de doença hepática além da infecção pelo HCV e doenças avançadas, como doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica e neoplasia, incluindo carcinoma hepatocelular.
- Cirrose descompensada;
- Como a sobrecarga de fluidos interfere na avaliação da composição corporal, a pontuação de *Child-Pugh-Turcotte* de cada paciente foi obtida. Os pacientes que atingiram a pontuação de *Child-Pugh-Turcotte* ≥ 7 pontos não foram incluídos no estudo;
- Presença de encefalopatia hepática ou outra condição física ou mental que pudesse comprometer o processo de entrevista;
- Gestantes ou lactantes.

Quatorze pacientes com dados incompletos da BIA foram excluídos. Noventa pacientes com hepatite C crônica (67,8% não cirróticos e 32,2% cirróticos compensados) permaneceram no estudo.

4.3. Avaliação Clínica

Diagnóstico da hepatite C

A infecção crônica pelo HCV foi confirmada por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de terceira geração (*AxSYM HCV, version 3.0; Abott GmbH&Co., Wiesbaden, Germany*). HCV-RNA foi detectado por ensaio AMPLICOR 2,0 (*AMPLICOR 2.0 assay Roche Diagnostics, Branchburg, NJ*) de acordo com as instruções do fabricante.

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, ureia e creatinina. É importante enfatizar que nenhum exame adicional foi realizado para a finalidade desta pesquisa.

Avaliação da carga viral e genotipagem

A carga viral foi determinada utilizando 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.

Avaliação da presença e estadiamento da cirrose hepática

O diagnóstico de cirrose baseou-se em parâmetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos padrão (TSOCHATZIS *et al.*, 2014). A cirrose compensada foi definida pela ausência de sangramento de varizes de esôfago, ascite e edema no exame físico, icterícia ou encefalopatia sintomática e cirrose descompensada pela presença de qualquer uma destas complicações (D'AMICO *et al.*, 2014). Foram calculados 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 6**).

Quadro 6. 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
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).

4.4. Avaliação nutricional

4.4.1. Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em balança mecânica (Filizola®) com o paciente situado no centro da plataforma, sem sapatos, usando roupas leves, realizando-se a leitura no 0,1 quilo mais próximo. 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 reta, com os olhos voltados para frente, realizando-se a altura no 0,1 centímetro mais próximo (JELLIFFE, 1968). O índice de massa corporal foi calculado a partir do peso corporal (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros: *índice de massa corporal = peso atual (kg)/estatura (m)²*. O índice de massa corporal foi classificado segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) como descrito **Quadro 7**.

Quadro 7. 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 a 29,9	Pré-obeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
≥4	Obesidade grau III

IMC: Índice de Massa Corporal.

Os pacientes idosos (acima de 60 anos) tiveram o IMC classificado pelo critério de LIPSCHITZ (1994) como descrito no **Quadro 8**.

Quadro 8. Classificação do estado nutricional de idosos segundo o Índice de Massa Corporal

IMC (kg/m ²)	Classificação
<22	Magreza
22 - <27	Eutrofia
>27	Excesso de peso

IMC: Índice de Massa Corporal.

4.4.2. Avaliação da circunferência muscular do braço

A obtenção da circunferência/perímetro do braço foi realizada com o braço flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°. O ponto médio entre o acrômio e o olecrano foi identificado e marcado. Logo após, o paciente estendeu o braço ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa. Contornou-se o braço com a fita flexível no ponto marcado, de forma ajustada, evitando-se compressão da pele ou folga (CAMERON, 1984). Os valores obtidos foram comparados com a tabela de distribuição em percentis do da circunferência/perímetro do braço de acordo com o sexo e a idade, baseado no estudo de FRISANCHO (1990) (**Quadro 9**).

Quadro 9. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o perímetro do braço em percentis.

Percentil	Classificação
<5 ^o	Desnutrição
5 - 15 ^o	Risco para desnutrição
15 - 85 ^o	Eutrofia
>85 ^o	Obesidade

A prega cutânea tricipital foi medida com adipômetro Lange®, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano. A pele foi pinçada de forma que o tecido gorduroso se separou do músculo na região do tríceps (CAMERON, 1984).

A circunferência/perímetro muscular do braço foi obtido a partir dos valores da circunferência/perímetro do braço e da prega cutânea tricipital por meio da seguinte fórmula:

$$\text{PMB (cm)} = \text{PB (cm)} - \pi (3,14) \times [\text{PCT (mm)}/10]$$

Os valores obtidos foram comparados à tabela de distribuição em percentis da circunferência/perímetro muscular do braço de acordo com sexo e idade baseado no estudo de Frisancho (1981) (**Quadro 10**).

Quadro 10. Classificação do estado nutricional de adultos segundo perímetro muscular do braço.

Percentil	Classificação
< 10 ^o	Desnutrição
10 – 90 ^o	Eutrofia
> 90 ^o	Obesidade

4.4.3. Avaliação da composição corporal pelo método de bioimpedância elétrica

As medidas foram realizadas com os pacientes deitados na posição supina, com braços e pernas estendidos. Os indivíduos foram orientados a retirar todos os adornos de metal. Antes da colocação dos eletrodos, as áreas de contato foram limpas com álcool. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falangeana da superfície dorsal da mão direita e o outro distal ao arco transverso da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector foi 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 7**.

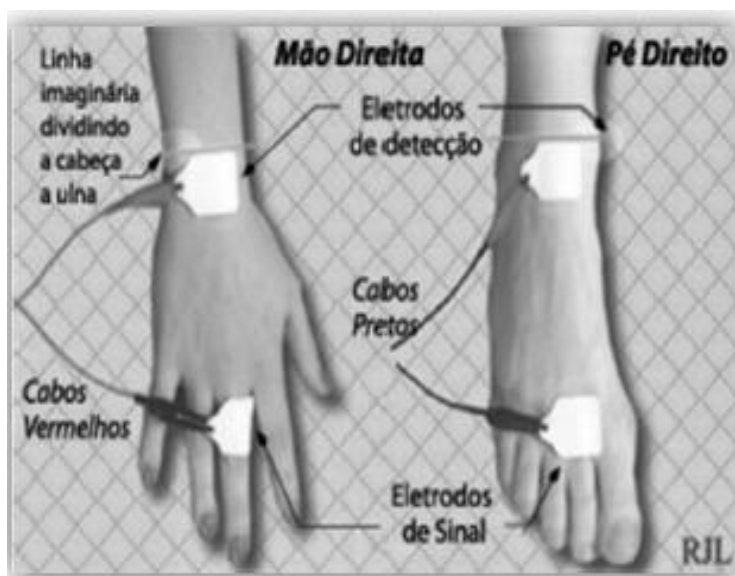


Figura 7. Posição para fixação de eletrodos nos pés e nas mãos para a análise de bioimpedância. Fonte: RJL System, 2007.

O aparelho de Bioimpedância usado foi o Quantum X (RJL System, 2007) (**Figura 8**).



Figura 8. Aparelho de bioimpedância Quantum X (RJL System, 2007). Fonte: RJL System, 2007.

O aparelho foi testado antes do início dos exames e deveria apresentar resistência aceitável entre 495 e 505 ohms e reatância aceitável entre -0,03 e 0.03 ohm (RJL System, 2007). O procedimento para o teste é demonstrado na **Figura 9**.

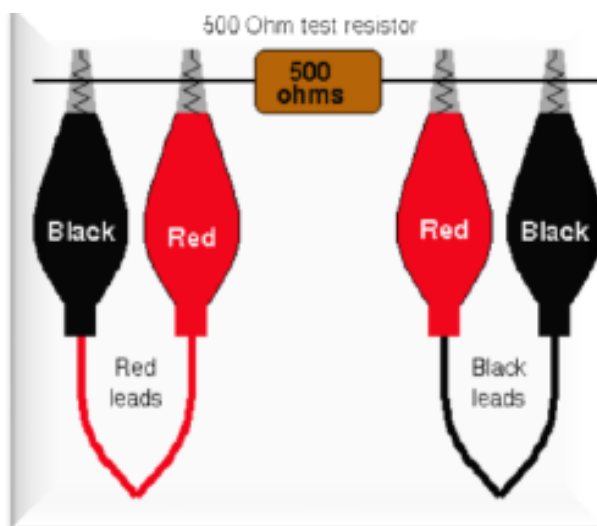


Figura 9. Teste de resistência para bioimpedância. Fonte: RJL System, 2007.

Os valores de resistência (R) e de reatância (Xc) foram fornecidos pelo aparelho de bioimpedância. Os dados: peso, altura, idade e sexo foram digitados no *software Body Composition* (RJL Systems). Os valores de massa magra (kg e %), massa gorda (kg e %) e valor do ângulo de fase foram fornecidos pelo aparelho.

4.4.4. Avaliação do ângulo de fase

O ângulo de fase foi obtido pela bioimpedância com auxílio do *software Body Composition* (RJL Systems) que utiliza a seguinte fórmula:

$$AF = (\text{arco tangente da razão } Xc/R) \times (180/\pi)$$

4.4.5. Avaliação da força muscular

A aferição da força muscular foi realizada com o dinamômetro JAMAR® (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA) (**Figura 10**).



Figura 10. Modelo de dinamômetro JAMAR®

Para aferir a força, os pacientes permaneciam assentados com os cotovelos apoiados e flexionados em 90°. Foram coletadas três medições na mão dominante, e utilizado o valor médio para avaliação da força muscular. O ponto de corte utilizado para avaliar força de preensão manual baixa foi de acordo com o consenso *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* [EWGSOP 2] (**Quadro 11**).

Quadro 11. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar força muscular reduzida pela dinamometria

Consenso	Ponto de corte
EWGSOP 2	<27 kg (homens) <16 kg (mulheres)

EWGSOP 2, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado).

4.4.6. Avaliação da sarcopenia

A sarcopenia foi definida como índice de massa muscular esquelética apendicular (ASMI) diminuído e força de preensão manual (HGS) diminuída de acordo com o consenso EWGSOP 2 (**Quadro 12**).

Quadro 12. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar massa livre de gordura/ massa muscular reduzida pela absorciometria com duplo feixe de raio-X.

Consenso	Ponto de corte
EWGSOP 2	<7,0 kg/m ² (homens) <5,5 kg/m ² (mulheres)

EWGSOP 2, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado);

4.4.7. Avaliação de Atividade física

O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) na 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 ativo. As perguntas do IPAQ incluem as atividades no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das atividades em casa ou no jardim. As atividades foram consideradas válidas com duração igual ou superior a 10 minutos, este questionário foi validado para população brasileira (MATSUDO *et al.*, 2001). Foi utilizado o

consenso proposto pelo Centro Laboratório de Estudos de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS, 2007), para categorização atividade física habitual, considerando-se três categorias: ativos ≥ 20 minutos/sessão de atividade vigorosa ≥ 3 dias/semana e/ou ≥ 30 minutos por sessão de atividade física moderada ou caminhada ≥ 5 dias/semana e/ou ≥ 5 minutos/semana de qualquer das atividades combinadas (vigorosa + moderada + caminhada); Irregularmente ativos, < 150 e > 10 minutos/semana de qualquer das atividades combinadas (vigorosa + moderada + caminhada); Sedentário ≤ 10 minutos/semana de qualquer das atividades combinadas (vigorosa + moderada + caminhada).

4.5. Análise estatística

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). 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. A comparação das percentagens 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.

As associações entre as seguintes variáveis acopladas: valores de PhA e MAMC reduzida; PhA e HGS diminuída; PhA e ASMI diminuído; PhA e ASMI; PhA e HGS; PhA e MAMC; e a direção da relação foi analisada pela correlação de Pearson ou Spearman.

Associações entre sarcopenia, seus componentes, isto é, ASMI diminuído ou HGS diminuído, e as seguintes variáveis: dados demográficos (sexo; idade), estágio da doença hepática (pacientes sem cirrose; pacientes com cirrose compensada), comorbidades clínicas (hipertensão; *diabetes mellitus*); dados do estilo de vida (atividade física, uso atual de álcool; tabagismo atual), estado de saúde do osso (massa óssea diminuída), dados virológicos (HCV-RNA), ângulo de fase (valor mensurado em graus) foram avaliados por análise univariada. Todas as variáveis com valores de $P < 0,20$ foram incluídas nos modelos de regressão logística. A razão de chances e o intervalo de confiança de 95% foram usados como estimativa do risco. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliar a adequação dos modelos.

Associações entre PhA e as seguintes variáveis: demográficas (idade; sexo), estágio da doença hepática, comorbidades clínicas (hipertensão; *diabetes mellitus*); dados de estilo de vida (atividade física, uso atual de álcool; tabagismo atual), estado de saúde do osso, dados virológicos (HCV-RNA), sarcopenia (Modelo 1) e seus componentes [ASMI baixo (Modelo 2); HGS reduzida (Modelo 3)] foram avaliadas por análise univariada. Variáveis com valor de $P < 0,20$ na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada linear. O R^2 (coeficiente de determinação ajustado) e ANOVA foram utilizados para avaliar a adequação dos modelos.

O nível de significância foi estabelecido em valores de $P \leq 0,05$.

5. REFERÊNCIAS

1. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom.* 2003 Summer;6(2):75-85. doi: 10.1385/jcd:6:2:75. PMID: 12794229.
2. 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.
3. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113-7. doi: 10.1016/j.nut.2004.02.002. PMID: 15723736.
4. Anker MS, Anker SD, Coats AJS, von Haehling S. The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle stays the front-runner in geriatrics and gerontology. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(6):1151-1164. doi:10.1002/jcsm.12518
5. Antaki F, French MM, Moonka DK, Gordon SC. Bioelectrical impedance analysis for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci.* 2008 Jul;53(7):1957-60. doi: 10.1007/s10620-007-0071-3. Epub 2007 Nov 13. PMID: 17999186.
6. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:2624–2628.
7. Ball JK, Tarr AW, McKeating JA. The past, present and future of neutralizing antibodies for hepatitis C virus. *Antiviral Res.* 2014 May;105(100):100-11. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.02.013. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24583033; PMCID: PMC4034163.
8. Barbosa Silva GMC, Barros JDA, Wang J, Heymsfield S, Pierson R. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;82:49e52. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.49>.
9. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition.* 2003 May;19(5):422-6. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00932-2. PMID: 12714094.
10. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 May;8(3):311-7. doi: 10.1097/01.mco.0000165011.69943.39. PMID: 15809535.
11. 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.
12. 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.
13. 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 [published correction appears in *Am J Epidemiol* 1999;149(12):1161]. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755-763. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009520. PMID: 9554417.

14. Bedogni G, Pietrobelli A, Heymsfield SB, Borghi A, Manzieri AM, Morini P, Battistini N, Salvioli G. Is body mass index a measure of adiposity in elderly women? *Obes Res*. 2001 Jan;9(1):17-20. doi: 10.1038/oby.2001.3. PMID: 11346663.
15. 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.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Jan;15(1):12-22. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834dd297. PMID: 22108098.
20. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, Akos R, Conzelmann M, Dick W, Theiler R. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing* 2003;32:315-20. doi: 10.1093/ageing/32.3.315. PMID: 12720619.
21. 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.
22. Bliuc, D. et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *Jama* 301, 513–521, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.50> (2009).
23. Blonde-Cynober F, Aussel C, Cynober L. Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research. *Clin Nutr*. 1999 Feb;18(1):5-13. doi: 10.1016/s0261-5614(99)80043-0. PMID: 10459077.
24. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286–1293.
25. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014;5:52-58. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v5.i1.52>.
26. Bosity-Westphal A, Danielzik S, D'Ercole R-P, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase Angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30: 309e16. <https://doi.org/10.1177/0148607106030004309>.

27. 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>>.
28. 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.
29. 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.
30. Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone* 2015;80:109–114.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Cameron N. The measurement of human growth. London: Croom-Helm; 1984.
35. 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.
36. 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 Gossom 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.
37. Cesari M. The frailty phenotype and sarcopenia: Similar but not the same. *Aging Med (Milton)*. 2019;2(2):97-98. Published 2019 Jun 5. doi:10.1002/agm2.12070
38. 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.
39. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Feb;15(2):95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025. PMID: 24461239.

40. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1710-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01854.x. PMID: 18691288.
41. 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.
42. Clarys JP, Martin AD, Drinkwater DT. Gross tissue weights in the human body by cadaver dissection. *Hum Biol* 1984;56(3):459-73. PMID: 6489991.
43. Cole, K. S. Permeability and Impermeability of cell membranes for ions. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, New York, v. 8, n. 1, p. 110-22, 1940.
44. Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Miljkovic I, Fragala MS, Anthony BW, Manini TM. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Front Physiol* 2017;8:87. doi: 10.3389/fphys.2017.00087. PMID: 28261109; PMCID: PMC5310167.
45. Craxì A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med* 2008;29:85-95. doi: 10.1016/j.mam.2007.09.017. PMID: 18177700.
46. Critchley M. The neurology of old age. *Lancet* 1931;217:1331-1337.
47. Cruvinel WM, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, & Andrade LEC. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, Aug. 2010.
48. 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>.
49. 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.
50. 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>.
51. 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.
52. 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.

53. da Silva Alexandre T, de Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the european working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) versus Dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):547-553. doi:10.1007/s12603-014-0465-9
54. 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.
55. Dasarathy S, Mullen KD, Dodig M, Donofrio B, McCullough AJ. Inhibition of aromatase improves nutritional status following portacaval anastomosis in male rats. *J Hepatol*. 2006 Aug;45(2):214-20. doi: 10.1016/j.jhep.2006.02.016. Epub 2006 Apr 5. PMID: 16684577.
56. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012 Dec;3(4):225-37. doi: 10.1007/s13539-012-0069-3. Epub 2012 May 31. PMID: 22648736; PMCID: PMC3505573.
57. de Blasio F, Santaniello MG, de Blasio F, Mazzarella G, Bianco A, Lionetti L, et al. Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:1336e40. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.147>.
58. de Blasio F, Santaniello MG, de Blasio F, Mazzarella G, Bianco A, Lionetti L, et al. Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:1336e40. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.147>.
59. Deman P ; Barden H, Ergun D. Advances in body composition measurement using DXA. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. v. 12, p. 128, 2009
60. DeVita MV, Stall SH. Dual-energy X-ray absorptiometry: a review. *J Ren Nutr*. 1999 Oct;9(4):178-81. doi: 10.1016/s1051-2276(99)90030-4. PMID: 10528048.
61. 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*. 2020 Nov 1:S0261-5614(20)30594-X. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.048. Epub ahead of print. PMID: 33183880.
62. Di Vincenzo O, Marra M, Scalfi L. Bioelectrical impedance phase angle in sport: a systematic review. *J Int Soc Sports Nutr* 2019;16:49. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0319-2>.
63. 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.
64. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, Der G, Gale CR, Inskip HM, Jagger C, Kirkwood TB, Lawlor DA, Robinson SM, Starr JM, Steptoe A, Tilling K, Kuh D, Cooper C, Sayer AA. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014;9:e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637. PMID: 25474696.
65. Doesch C, Suselbeck T, Leweling H, Fluechter S, Haghi D, Schoenberg SO, Borggreffe M, Papavassiliu T. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Dec;18(12):2326-32. doi: 10.1038/oby.2010.65. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339358.
66. Dong HV, Cortes YI, Shiao S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and metaanalysis. *AIDS*. 2014;28:2119–2131.

67. Donini LM, Busetto L, Bauer JM, et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr* 2020. ;39(8):2368-2388. doi:10.1016/j.clnu.2019.11.024.
68. Dorna Mde S, Costa NA, Oliveira EP, Sasaki LY, Romeiro FG, Paiva SA, Minicucci MF, Silva GF. Association between phase angle, anthropometric measurements, and lipid profile in HCV-infected patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Dec;68(12):1555-8. doi: 10.6061/clinics/2013(12)13. PMID: 24473515; PMCID: PMC3840369.
69. Dorna Mde S, Santos LA, Gondo FF, Augusti L, de Campos Franzoni L, Sasaki LY, Romeiro FG, de Paiva SA, Minicucci MF, Silva GF. Phase angle is associated with advanced fibrosis in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Life Sci*. 2016 Jun 1;154:30-3. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.061. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26896689.
70. 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.
71. 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.
72. Eickemberg Michaela, Oliveira Carolina Cunha de, Anna Karla Carneiro Roriz, Sampaio Lílian Ramos. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. *Rev. Nutr.* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Mar 01] ; 24(6): 873-882. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732011000600009&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000600009>.
73. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000 Apr;80(2):649-80. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.649. PMID: 10747204.
74. 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.
75. 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>.
76. Espirito Santo Silva D do, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, de Oliveira LPM, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN* 2019;32:56e60. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.05.003>.
77. 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.
78. 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.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. Fein PA, Gundumalla G, Jordan A, Matza B, Chattopadhyay J, Avram MM. Usefulness of bioelectrical impedance analysis in monitoring nutrition status and survival of peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2002;18:195-9. PMID: 12402618.
83. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos ME, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2012 Jan-Mar;49(1):19-27. doi: 10.1590/s0004-28032012000100005. PMID: 22481682.
84. Fernandes, Sabrina. (2014). Is the Phase Angle, a Prognostic Indicator for Nutritional Status in Cirrhotic Patients?. *Journal of Antivirals & Antiretrovirals.* S3. 10.4172/jaa.S3-004.
85. 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.
86. Ferreira LG, Santos LF, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Resting energy expenditure, body composition, and dietary intake: a longitudinal study before and after liver transplantation. *Transplantation.* 2013 Sep;96(6):579-85. doi: 10.1097/TP.0b013e31829d924e. PMID: 23851933.
87. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249-56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003. PMID: 21527165.
88. Finucane FF, Freid VM, Madans JH, Cox CS, Kleinman JC, Rothwell ST, Barbano HE, Feldman JJ. Plan and operation of the NHANES I Epidemiologic Followup Study, 1986. *Vital Health Stat 1.* 1990 Sep;(25):1-154. PMID: 2238484.
89. Forbes GB. Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(6):1025-1031. doi:10.1093/ajcn/70.6.1025.
90. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press, 1990. ISBN 0472101463.
91. 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.
92. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):131-40. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.031. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25724366.

93. 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.
94. 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
95. Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN, Kirwan JP, Dasarathy S. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Mar 1;114(5):559-65. doi: 10.1152/jappphysiol.01042.2012. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23288550; PMCID: PMC3615594.
96. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
97. 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/>
98. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr* 2016;103:712e6. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116772>.
99. 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.
100. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 May;904:18-24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06416.x. PMID: 10865705.
101. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 2014;94:363-72. doi: 10.1007/s00223-013-9830-7. PMID: 24390582.
102. Gowda C, Compher 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 Dec;21(12):938-43. doi: 10.1111/jvh.12273. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24989435; PMCID: PMC4236264.
103. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138:2348–2356
104. Gunn SM, Halbert JA, Giles LC, Stepien JM, Miller MD, Crotty M. Bioelectrical phase angle values in a clinical sample of ambulatory rehabilitation patients. *Dyn Med* 2008;7:14.
105. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:249. Published 2008 Aug 27. doi:10.1186/1471-2407-8-249
106. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, Studenski S, Berkman LF, Wallace RB. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone

- compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M221-31. doi: 10.1093/gerona/55.4.m221. PMID: 10811152.
107. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556-561. doi: 10.1056/NEJM199503023320902. PMID: 7838189.
 108. 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.
 109. 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.
 110. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczynski K, Dulawa J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7:128–135.
 111. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, Hattori A, Ishidome M, Kobayashi Y, Hasegawa H, Iwata K, Takei Y. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med* 2016;55:863-70. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5676. PMID: 27086797.
 112. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):S14-25. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.035. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25443342.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Heymsfield SB, McManus C, Stevens V, Smith J. Fat free mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982;35(5 Suppl):1192-9.
 116. 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 Aug;28(8):940-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000661. PMID: 27232361.
 117. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* 1969 Oct;27(4):531-4. doi: 10.1152/jappl.1969.27.4.531. PMID: 4898406. J. Nyboer *Electrical impedance plethysmograph* (2nd ed), CC Thomas, Springfield, IL (1970)
 118. Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, et al. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepatitis.* 2008;15:790–796.
 119. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(11):982-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb. PMID: 21971339.

120. Irwin H Rosenberg, Summary comments, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 50, Issue 5, November 1989, Pages 1231–1233, <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.5.1231>
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019a;393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Erratum in: *Lancet* 2019;393(10191):2590. PMID: 31171417.
125. Kachaamy T, Bajaj JS, Heuman DM. Muscle and mortality in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:100-102. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.002. PMID: 22079850.
126. Kahraman A, Hilsenbeck J, Nyga M, Ertle J, Wree A, Plauth M, Gerken G, Canbay AE. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. *Virology*. 2010 Aug 16;7:191. doi: 10.1186/1743-422X-7-191. PMID: 20712878; PMCID: PMC2930625.
127. 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.
128. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:14686-14695. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14686. PMID: 25356031.
129. Kawai M, Rosen CJ. The insulin-like growth factor system in bone: basic and clinical implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41:323–333
130. Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Dogan Varan H, et al. Association of bioelectrical impedance analysis-derived phase Angle and sarcopenia in older adults. *Nutr Clin Pract* 2017;32:103e9. <https://doi.org/10.1177/0884533616664503>.
131. 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.
132. Kosoku A, Uchida J, Nishide S, Kabei K, Shimada H, Takemoto Y, et al. Association of sarcopenia with phase angle and body mass index in kidney transplant recipients. *Sci Rep* 2020;3e10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57195-z>.
133. Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr*. 1990 Aug;52(2):219-23. doi: 10.1093/ajcn/52.2.219. PMID: 2197849.

134. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004b Oct;23(5):1226-43. doi: 10.1016/j.clnu.2004.06.004. PMID: 15380917.
135. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lillenthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004a Dec;23(6):1430-53. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.012. PMID: 15556267.
136. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutr.* 2005 Feb;24(1):133-42. doi: 10.1016/j.clnu.2004.08.012. PMID: 15681111.
137. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14:1870-9. doi: 10.1111/ajt.12762. PMID: 24935609.
138. Lane, N. E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 194, S3–11, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.047> (2006).
139. Larson-Meyer DE, Smith SR, Heilbronn LK, et al. Muscle-associated triglyceride measured by computed tomography and magnetic resonance spectroscopy. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(1):73–87. This is the first study to evaluate the correlation between skeletal muscle fat infiltration assessed by CT and MRS, the most widespread techniques in clinical research.
140. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.* 1996 Jan;12(1):45-51. doi: 10.1016/0899-9007(95)00017-8. PMID: 8838836.
141. 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;95:1851-60. doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003. PMID: 14555665.
142. 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.
143. Liboredo JC, Vilela EG, Ferrari Mde L, Lima AS, Correia MI. Nutrition status and intestinal permeability in patients eligible for liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Feb;39(2):163-70. doi: 10.1177/0148607113513465. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24255087.
144. Lin JC, Hsieh TY, Wu CC, et al. Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012;91:423–429.
145. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:717-34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.
146. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* 1985 Apr;41(4):810-7. doi: 10.1093/ajcn/41.4.810. PMID: 3984933.

147. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:330e9. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000387>.
148. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:30–38
149. 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.
150. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, Ikeda T, Baba H, Maehara Y. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:401-7. doi: 10.1002/lt.23811. PMID: 24357065.
151. Mattar JA. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. *Brazilian Group for Bioimpedance Study. New Horiz* 1996;4:493e503. 10. Zdolsek HJ, Lindahl OA, Sjoberg F. Non-invasive assessment of fluid volume status in the interstitium after haemodialysis. *Physiol Meas* 2000;21:211e20.
152. 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.
153. McCaughan, G. W. & Feller, R. B. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 12, 223–231, <https://doi.org/10.1159/000171456> (1994).
154. McCullough AJ, Mullen KD, Tavill AS, Kalhan SC. In vivo differences between the turnover rates of leucine and leucine's ketoacid in stable cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;103:571–578.
155. McWhirter J, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital 1994;308:945e8.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126-135. doi:10.1002/jcsm.12039

161. 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.
162. 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.
163. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD; Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:403-9. doi: 10.1016/j.jamda.2011.04.014. PMID: 21640657.
164. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001 Apr;137(4):231-43. doi: 10.1067/mlc.2001.113504. PMID: 11283518.
165. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2005;43:973–983.
166. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-9. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004. PMID: 20060626.
167. Nakchbandi, I. A. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20, 9427–9438, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9427> (2014).
168. Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int* 2020;40 Suppl 1:72-76. doi: 10.1111/liv.14362. Review. PMID: 32077608.
169. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, Pahor M, Satterfield S, Brach JS, Studenski SA, Harris TB. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-26. doi: 10.1001/jama.295.17.2018. PMID: 16670410.
170. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Apr;37(7):672-9. doi: 10.1111/apt.12252. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23421379.
171. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27(1):5e15.
172. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis-clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012;31:854e61. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>.
173. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality,

- quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep;92(3):612-9. doi: 10.3945/ajcn.2010.29215. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20631202.
174. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobéaus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16: 173.e17e22. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.024>.
 175. NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS. Atualizada em 17 de outubro de 2019, retificada em 31 de outubro de 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-132019-covigcgvpdiahvsvsms>.
 176. Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS, Silva CA, Choukroun G, Oliveira VN. The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010 Sep;20(5):314-20. doi: 10.1053/j.jrn.2010.01.008. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20303790.
 177. Oliveira KS, Oliveira LR, Fernandes SA, Coral GP. Malnutrition in cirrhosis: association with etiology and hepatocellular dysfunction. *Arq Gastroenterol.* 2020 Oct-Dec;57(4):375-380. Doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-71. PMID: 33331472.
 178. Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995 May 1;9(1):20-5. PMID: 7712230.
 179. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, Bezerra AE, Pinto LCM, Araújo RC, Teixeira AC, Chiarello PG. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition.* 2020 Feb;70:110607. doi: 10.1016/j.nut.2019.110607. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31743810.
 180. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2010 Feb;19(2):187-92. doi: 10.1007/s00520-009-0798-9. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20039074.
 181. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:177-82. doi: 10.1073/pnas.0126614100.
 182. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, Vaes B, Legrand D, Verghese J, Wang C, Stenholm S, Ferrucci L, Lai JC, Bartes AA, Espauella J, Ferrer M, Lim JY, Ensrud KE, Cawthon P, Turusheva A, Frolova E, Rolland Y, Lauwers V, Corsonello A, Kirk GD, Ferrari R, Volpato S, Campo G. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:215. doi: 10.1186/s12916-016-0763-7. PMID: 28003033.
 183. Pena NF, Mauricio SF, Rodrigues AMS, Carmo AS, Coury NC, Correia MITD, et al. Association between standardized phase Angle, nutrition status, and clinical outcomes in surgical cancer patients. *Nutr Clin Pract* 2019;34:381e6. <https://doi.org/10.1002/ncp.10110>.
 184. 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.

185. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp.* 2012 Nov-Dec;27(6):2072-8. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6015. PMID: 23588459.
186. Perez Camargo DA, Allende P_erez SR, Verastegui Avil_es E, Rivera Franco MM, Meneses García A, Herrera G_omez_A, et al. Assessment and impact of phase Angle and sarcopenia in palliative cancer patients. *Nutr Cancer* 2017;69: 1227e33. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1367939>
187. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis.* 2012 Feb;16(1):95-131. doi: 10.1016/j.cld.2011.12.009. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22321468; PMCID: PMC4383161.
188. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):285-94. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.018. Epub 2006 May 16. PMID: 16707194.
189. Plauth M, Egberts EH, Abele R, Muller PH, Furst P. Characteristic pattern of free amino acids in plasma and skeletal muscle in stable hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1990;37:135–139.
190. 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
191. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, Brito-Zerón P, Retamozo S, Casato M et al. International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2017;66:1282-1299. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.010. PMID: 28219772
192. Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104:429–432. 26.
193. Redondo-Cerezo E, Casado-Caballero F, Martin-Rodriguez JL, Hernandez-Quero J, Escobar-Jimenez F, Gonzalez-Calvin JL. Bone mineral density and bone turnover in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and sustained virological response to antiviral therapy with peginterferon-alfa and ribavirin. *Osteoporos Int.* 2014 Jun;25(6):1709-15. doi: 10.1007/s00198-014-2663-z. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24676843.
194. Ribeiro SM, Kehayias JJ. Sarcopenia and the analysis of body composition. *Adv Nutr* 2014;5:260-267. doi:10.3945/an.113.005256.
195. Rinaldi S, Gilliland J, O'Connor C, Chesworth B, Madill J. Is phase angle an appropriate indicator of malnutrition in different disease states? A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Feb;29:1-14. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.10.010. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30661671.
196. Rogers MA, Evans WJ. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 1993;21:65-102. PMID: 8504850.
197. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127: 990S-991S.

198. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M716-724. doi: 10.1093/gerona/55.12.m716. PMID: 11129393.
199. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Nov;58(11):1012-7. doi: 10.1093/gerona/58.11.m1012. PMID: 14630883.
200. 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 Apr;47(4):309-14. doi: 10.1016/j.dld.2014.12.015. Epub 2015 Jan 3. PMID: 25618555.
201. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, Campos-Murguía A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep 2:S1542-3565(20)31225-8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.066. Epub ahead of print. PMID: 32890753.
202. SAMPAIO, L.R., EICKEMBERG, M., MOREIRA, P.A., and OLIVEIRA, C.C. Bioimpedância Elétrica. In: SAMPAIO, L.R., org. *Avaliação nutricional* [online]. Salvador: EDUFBA, 2012, pp. 113-132. Sala de aula collection. ISBN: 978-85-232-1874-4. <https://doi.org/10.7476/9788523218744.0009>.
203. Sánchez-Riera L, Carnahan E, Vos T, Veerman L, Norman R, Lim SS, Hoy D, Smith E, Wilson N, Nolla JM, Chen JS, Macara M, Kamalaraj N, Li Y, Kok C, Santos-Hernández C, March L. The global burden attributable to low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1635-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204320. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24692584.
204. 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.
205. Saueressig C, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, Dall'Alba V. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract*. 2020 Dec;35(6):1061-1069. doi: 10.1002/ncp.10584. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33058222.
206. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:1843–1847.
207. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72(2):496-501. doi: 10.1093/ajcn/72.2.496. PMID: 10919947.
208. 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 Apr;86(6):509-16. doi: 10.1007/s00421-001-0570-4. Epub 2002 Jan 31. PMID: 11944099.
209. Shahid M, Johnson J, Nightingale P, Neuberger J. Nutritional markers in liver allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:359-62. doi: 10.1097/01.tp.0000150022.64564.c2. PMID: 15699770.
210. Shakibae A, Faghihzadeh S, Alishiri GH, Ebrahimpour Z, Faradjzadeh S, Sobhani V, Asgari A. How Accurate Are the Anthropometry Equations in Iranian Military

- Men in Predicting Body Composition? *Asian J Sports Med.* 2015 Dec;6(4):e23206. doi: 10.5812/asjasm.23206. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26715964; PMCID: PMC4691302.
211. Shen W, St-Onge MP, Pietrobelli A, et al. Four-compartment cellular level body composition model: comparison of two approaches. *Obes Res.* 2005;13(1):58-65. doi:10.1038/oby.2005.8.
 212. Shock NW. Physiologic aspects of aging. *J Am Diet Assoc* 1970;56:491-496. PMID: 5420484.
 213. Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients.* 2019;11(10):2454. doi:10.3390/nu11102454
 214. Sipers WMWH, de Blois W, Schols JMGA, van Loon LJC, Verdijk LB. Sarcopenia is related to mortality in the acutely hospitalized geriatric patient. *J Nutr Health Aging* 2019;23:128e37. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1134-1>.
 215. Siqueira Vassimon H, Jordao AA, Albuquerque de Paula FJ, Artioli Machado A, Pontes Monteiro J. Comparison of bioelectrical impedance with skinfold thickness and X-ray absorptiometry to measure body composition in HIV-infected with lipodistrophy. *Nutr Hosp.* 2011 May-Jun;26(3):458-64. doi: 10.1590/S0212-16112011000300005. Erratum in: *Nutr Hosp.* 2012 Jan-Feb;27(1):319. Siqueira Vasimon, H [corrected to Siqueira Vassimon, H]. PMID: 21892561.
 216. Slinde F, Grönberg A, Engström CP, Rossander-Hulthén L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med.* 2005 Aug;99(8):1004-9. doi: 10.1016/j.rmed.2004.09.024. Epub 2005 Apr 12. PMID: 15950141.
 217. Snow-Harter C, Bouxsein M, Lewis B, Charette S, Weinstein P, Marcus R. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res* 1990;5:589–595.
 218. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernandez I, Munoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000;33:812–817.
 219. 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.
 220. Strauss BJ, Gibson PR, Stroud DB, Borovnicar DJ, Xiong DW, Keogh J. Total body dual X-ray absorptiometry is a good measure of both fat mass and fat-free mass in liver cirrhosis compared to "gold-standard" techniques. Melbourne Liver Group. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 May;904:55-62. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06421.x. PMID: 10865710.
 221. 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.
 222. Sun G, French CR, Martin GR, Youngusband B, Green RC, Xie YG, Mathews M, Barron JR, Fitzpatrick DG, Gulliver W, Zhang H. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jan;81(1):74-8. doi: 10.1093/ajcn/81.1.74. PMID: 15640463.

223. Świątek BJ. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012 Feb-Apr;23(1-2):47-59. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.005. Epub 2012 Mar 4. PMID: 22390924.
224. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men - the MINOS study. *J Bone Miner Res*2005;20:721–729.
225. Taaffe DR, Cauley JA, Danielson M, Nevitt MC, Lang TF, Bauer DC, et al. 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;16:1343–1352.
226. Tandon P, Montano-Loza AJ. *Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis: The Basics, the Challenges, and the Future.* 1sted. Canadá. 2020.
227. 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.
228. Tarabees R, Hill D, Rauch C, Barrow PA, Loughna PT. Endotoxin transiently inhibits protein synthesis through Akt and MAPK mediating pathways in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011 Oct;301(4):C895-902. doi: 10.1152/ajpcell.00387.2010. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21775707.
229. Tessari P, Kiwanuka E, Vettore M, Barazzoni R, Zanetti M, Cecchet D, et al. Phenylalanine and tyrosine kinetics in compensated liver cirrhosis: effects of meal ingestion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295: G598–G604.
230. Torres A, Oliveria K, Oliveira-Junior A, Goncalves M, Koury J. Biological determinants of phase angle among Brazilian elite athletes. *Proc Nutr Soc* 2008;67:E332.
231. 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: 10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x. PMID: 22004479.
232. Uemura K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, et al. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11:46e54. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12492>.
233. Uemura K, Yamada M, Okamoto H. Association of bioimpedance phase angle and prospective falls in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19:503e7. <https://doi.org/10.1111/ggi.13651>.
234. Uemura K, Yamada M, Okamoto H. Association of bioimpedance phase angle and prospective falls in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19:503e7. <https://doi.org/10.1111/ggi.13651>.
235. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* 2018;102(1):13-33.
236. 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.
237. Valliant M, Tidwell D. Validation of bioelectrical impedance against dual-energy X-ray absorptiometry in adult, african american females. *Journal of the American Dietetic*

- Association, v. 107, n. 8, p. A29, 2007. ISSN 0002-8223. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.05.340>
238. Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNFalpha induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1434–1449.
 239. Vulcano DS, Carvalhaes MA, Bakonyi Neto A. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. *Acta Cir Bras.* 2013 Oct;28(10):733-9. doi: 10.1590/s0102-86502013001000008. PMID: 24114303.
 240. Wagner D, Adunka C, Kniepeiss D, Jakoby E, Schaffellner S, Kandlbauer M, Fahrleitner-Pammer A, Roller RE, Kornprat P, Müller H, Iberer F, Tscheliessnigg KH. Serum albumin, subjective global assessment, body mass index and the bioimpedance analysis in the assessment of malnutrition in patients up to 15 years after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2011 Jul-Aug;25(4):E396-400. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01442.x. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21457329.
 241. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, Lai JC. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation* 2016;100:1692-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001232. PMID: 27314169.
 242. 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.
 243. 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.
 244. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawan P, Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporotic fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2018 Feb;11(1):20-25. doi: 10.1111/jebm.12286. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29322660.
 245. Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber CC, Bauer JM. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Nov-Dec;51(3):290-4. doi: 10.1016/j.archger.2009.12.002. Epub 2009 Dec 30. PMID: 20044156.
 246. World Health Organization - Global Hepatitis Report, 2017. Geneva. Internet: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed 10 december 2020).
 247. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Otobe Y, Tanaka T, et al. Phase Angle is a useful indicator for muscle function in older adults. *J Nutr Health Aging* 2019;23:251e5. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1151-0>.
 248. Yamada Y, Buehring B, Krueger D, Anderson RM, Schoeller DA, Binkley N. Electrical properties assessed by bioelectrical impedance spectroscopy as biomarkers of age-related loss of skeletal muscle quantity and quality. *GERONA* 2016:glw225. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw225>.
 249. 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.

250. Yende S, Iwashyna TJ, Angus DC. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends Mol Med*. 2014 Apr;20(4):234-8. doi: 10.1016/j.molmed.2014.02.005. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24636941; PMCID: PMC4016696.
251. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 2016;150:1599-1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039. PMID: 26924097.

6. RESULTADOS



L'implorante ou Imploration en 1899
par Camille CLAUDEL (1864-1943).
Musée Camille Claudel

Title page - Original Research Communications

Phase angle is associated with muscle abnormalities in patients with chronic hepatitis C.

Short running head: Phase angle as an indicator of muscle abnormalities in CHC

Thaís Pontello de Vries

Diego Alves Vieira

Anna Luiza Soares Chagas

Marta Paula Pereira Coelho

Tatiana Bering

Nataly Lopes Viana

Rosangela Teixeira

Adriana Maria Kakehasi

Gilda Aparecida Ferreira

Juliana Maria Trindade Bezerra

Gifone Aguiar Rocha

Luciana Diniz Silva *

Authors' affiliations:

Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (TPV, MPPC, NLV, RT, AMK, GAF, LDS).

Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil (TPV, DAV, ALSC, MPPC, NLV, RT, LDS).

Medical undergraduate student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (DAV, ALSC).

Department of Food and Nutrition, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) (TB).

Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (LDS, RT).

Locomotor System Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil (AMK, GAF).

Biological Sciences Degree Course, Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) (JMTB).

Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (GAR).

Sources of Support

Doctoral scholarship was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). The current study was supported by FAPEMIG (grant APQ - 02320 - 18).

Data Sharing

Data described in the manuscript will be made available upon request pending [e.g., application and approval, payment, other].

Ethical approval

The protocol was approved by the Federal University of Minas Gerais Ethical Board (ETIC 0404.0.203.000 - 10; CAAE: 07761212.2.0000.5149).

***Corresponding author:**

Luciana Diniz Silva*

Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/257 - zip code 30130-100 - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Telephone: +55 31 3274 2767, Mobile phone: +55 31 999036988.

E-mail: lucianadiniz@medicina.ufmg.br, lucianadinizsilva@gmail.com

Abbreviations list**Abbreviations list**

ALT: Alanine aminotransferase;

AP: Alkaline phosphatase;

ALM: Appendicular lean mass;

ALST: Appendicular lean soft tissue;

AST: Aspartate aminotransferase;

BIA: Bioelectrical Impedance Analysis;

BMI: Body mass index;

CHC: Chronic hepatitis C;

DXA: Dual-energy x-ray absorptiometry;

HBV: Hepatitis B virus;

HCV: Hepatitis C virus;

HGS: Handgrip strength;

HIV: Human immunodeficiency virus;

PhA: Phase angle;

SD: Standard deviation;

γ-GT: Gamma-glutamyl transpeptidase

ABSTRACT

BACKGROUND: Phase angle (PhA) is considered as a suitable nutritional marker in cirrhotic patients. However, in the setting of chronic hepatitis C (CHC), the role played by PhA in the screening of skeletal muscle abnormalities is still unclear.

AIMS: To evaluate whether PhA is a predictor of muscle abnormalities in patients with CHC.

METHODS: Ninety consecutive outpatients with confirmed CHC were prospectively included in this cross-sectional study. Dual-energy-X-ray absorptiometry (DXA) was used to assess muscle abnormalities by quantifying appendicular lean mass (ALM) adjusted by height squared (ALM index, ALMI). Muscle function was evaluated by handgrip strength (HGS). Low muscle abnormalities were defined as the lowest quintile for sex-specific ALMI (<7.0 for men and <5.5 for women) and HGS (<29.0 for men and <17.0 for women), cut-off values. PhA was evaluated by using Bioelectrical Impedance Analysis. Low PhA was defined as the lowest quartile for sex-specific cut-off values (<5.9° for men and <5.8° for women). Bone mass was evaluated according to the World Health Organization criteria. Nutritional status evaluation was based on the Subjective Global Assessment (SGA). Associations were investigated by logistic regression models.

RESULTS: Out of 90 patients (mean age, 49.9 ± 11.3 yrs.; 73.3% males; 44.4% without cirrhosis; 26.6% with compensated cirrhosis; 33.3% with low bone mass), 18 (20.0%) had low ALMI, 19 (21.0%) had low HGS and 6 (6.7%) had both low ALMI and low HGS. Low PhA was identified in 9 (50.0%) and 7 (41.2%) of patients with low ALMI and low HGS, respectively. In the multivariable analysis, low bone mass (OR = 3.29; 95.0%CI = 1.44 - 7.52; P = 0.005) and low PhA (OR = 7.41; 95.0%CI = 2.11 - 26.0; P = 0.002) were positively and independently associated with low ALMI. In addition, low PhA (OR = 3.44; 95.0%CI = 1.09 - 10.85; P = 0.002) was independently associated with low HGS.

CONCLUSION: PhA was a predictor of skeletal muscle abnormalities and it may be valuable tool for detecting low muscle quality among HCV-chronically infected individuals, especially before the onset of significant liver fibrosis.

KEYWORDS: Chronic hepatitis C, skeletal muscle abnormalities, handgrip strength, appendicular lean mass, phase angle, osteopenia, osteoporosis.

INTRODUCTION

The multidimensional and interdisciplinary approach towards patients with chronic viral hepatitis is of utmost importance. In this context, interactions between nutritional status and liver diseases are remarkable (1-4). Prevalent in up to 80.0% of the patients with decompensated cirrhosis, malnutrition is a well-recognized cause of skeletal muscle abnormalities (2,5). Of note, muscle wasting has been identified in 13.0% to 40.0% of cirrhotic individuals (5). Although the clinical significance of muscle abnormalities is increasingly recognized, the mechanisms behind the skeletal muscle injury are not completely clarified in HCV chronically infected individuals (6-9).

Aging is associated with a physiological loss of muscle mass and function that is recognised as primary sarcopenia (10,11). The loss of muscle mass, in individuals between the ages 20 and 70 years, is estimated to decrease from 0.26% to 0.56% yearly (12). Older age groups has a higher rate of muscle loss, which is estimated to be approximately 0.8% to 0.98% and 0.64% to 0.70% of leg lean mass per year, in men and women, respectively (13,14). However, muscle abnormalities can also be a consequence of acute or chronic illness and it has been called secondary muscle wasting (10,11). Notably, the process of losing muscle that affects cirrhotic patients is accelerated and losses greater than 3.0% per year have been associated with adverse outcomes (15).

Concerning the nutritional appraisal, a strengthening screening for muscle abnormalities should be performed in patients with CHC. Although the severity of the hepatic disease is associated with increased prevalence of skeletal muscle abnormalities (2,5), previous studies demonstrated that approximately 7.0% of CHC subjects had skeletal muscle abnormalities prior to the onset of cirrhosis (6-9). These findings shed light on the importance of early detection of muscle wasting in CHC, even before the occurrence of significant liver fibrosis.

Clinical evaluation of an individual with chronic HCV infection includes a complete medical history, physical examination, assessment of liver disease activity and severity and markers of HCV infection (16). Even though a detailed physical examination targeting signs of or predictors of skeletal muscle abnormalities is still the cornerstone of clinical practice because these indicators may not be easily observed in the early stages of muscle loss. In addition, in real-

world settings, the overlapping of ascites and overweight/obesity might make the detection of muscle loss challenging (17).

Among the tools used in the screening of skeletal muscle abnormalities, the phase angle (PhA) has been gained prominence because it can be considered as an index of overall muscle quality (11,18,19). Additionally, PhA is derived from Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), recognised as a simple, safe, easy-to-perform, fast and inexpensive method to assess nutritional status (20). Thus, this raw BIA-derived measurement, which denotes the cellular integrity amount, might be a valuable indicator for sarcopenia in patients with CHC.

We are not aware of studies evaluating the association between PhA and sarcopenia in patients with CHC, especially in the absence of cirrhosis. Therefore, this study aims to evaluate whether PhA is a predictor of muscle abnormalities in patients with CHC.

PARTICIPANTS AND METHODS

From March 2015 to July 2018, we prospectively included 104 consecutive outpatients over 18 years of age with CHC attending the Viral Hepatitis Outpatient Clinic, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil. Each patient met the inclusion criteria of the study for CHC as confirmed by the presence of specific anti-HCV antibodies and HCV-RNA.

The Viral Hepatitis Outpatient Clinic is an outpatient care ambulatory of a metropolitan tertiary teaching hospital that admits patients for the treatment of chronic viral hepatitis. All participants signed the informed consent form. The study was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais/UFGM (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE, 61481116.0.0000.5149).

Study population

All patients were screened for other hepatic diseases. The following patients were excluded from the study: 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 received antiviral treatment in the past 12 months and patients using current antiviral treatment, corticosteroids and/or exogenous hormones including growth hormone and hormonal contraceptives or medication to treat osteoporosis; patients who had other causes of liver disease than HCV infection and advanced diseases such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease and neoplasia, including hepatocellular carcinoma. Since fluid overload interferes with body composition assessment, Child-Pugh-Turcotte score was obtained from each patient and those who met Child-Pugh-Turcotte score ≥ 7 points or had decompensated cirrhosis were not included in the study^[21,22].

The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological, and histological parameters^[23]. Each patient underwent a detailed physical examination, particularly for the presence of bilateral lower extremity oedema and ascites. Additionally, all included patients had serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL and absence of ascites confirmed by abdominal ultrasound.

The sample size calculation was based on results from a previous study including patients with CHC followed at the same tertiary care ambulatory^[7]. Thus, the prevalence of 25.0% and 3.0% of muscle mass abnormalities was considered in patients with CHC^[7] and healthy volunteers who were divided into groups based on ages of 18 to 39 years, 40 to 49 years, 50 to 59 years, 60 to 69 years, 70 to 79 years and 80 years and older^[24]. Considering an alpha error of 0.05 and a statistical power of 80.0%, we aimed to include 70 patients. To correct losses, this number was increased by 25.0%, totaling 88 patients.

Out of 104 patients included in this study, 14 with incomplete bioelectrical impedance analysis (BIA) data were excluded. Ninety outpatients with CHC (61 without cirrhosis and 29 with compensated cirrhosis) remained in the study. The participants were from a similar socioeconomic level, as assessed by a previously validated questionnaire^[25], which was based on income and educational level.

Laboratory parameters

Blood samples were obtained from each patient after 8 h overnight fast for HCV diagnosis, biochemical, and haematological evaluation. Fasting blood glucose levels, glycated hemoglobin (A1C) test, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (AP), albumin, total bilirubin, prothrombin activity, complete blood count and creatinine were evaluated by routine laboratory methods.

Anthropometry assessment and nutritional status

A trained nutritionist carried out all nutritional evaluations. Weight and height were measured with a mechanical platform-type Filizola[®] (Filizola, São Paulo, Brazil). Light indoor clothing could be worn, excluding sweaters, belts, and shoes. We used Quetelet's formula to calculate the BMI, weight divided by the square of body height (kg/m^2)^[26], and, for elderly subjects, we used the Lipschitz classification^[27].

Malnutrition was evaluated by using subjective global assessment (SGA). Patients were classified as follows: nourished (SGA A), suspected malnutrition or moderately malnourished (SGA B), and severely malnourished (SGA C)^[28].

Phase angle measuring

PhA was evaluated by using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) (RJL Systems Quantum, Clinton Township, MI) and the measurements were obtained under a strict standardization of the procedure, according to the National Institutes of Health^[29]. Measurement was performed with participants lying supine with their limbs slightly away from their body, after overnight fasting and bladder voiding. Two electrodes were placed, one applied to the dorsal surface of the right wrist, midway between the distal prominences of the radius and the ulna, and on the dorsal surface of the right ankle, between the medial and lateral malleoli. Two additional electrodes were placed along the dorsal surface of the right hand and foot at the third metacarpophalangeal and metatarsophalangeal

joints, respectively. Resistance (R) and reactance (Xc) were assessed in ohm at 50 KHz and 800 μ A.

The bioelectrical values of R (Ohms) and Xc (Ohms) with a current at a single frequency of 50 KHz, were used to calculate PhA by the equation, $\text{PhA } (^{\circ}) = \arctangent(Xc/R) \times (180/\pi)$. Low PhA was defined as the lowest quartile for sex-specific cut-off values ($<5.9^{\circ}$ for men and $<5.8^{\circ}$ for women).

Evaluation of body composition

The whole-body dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) exams were performed according to the procedures recommended by the manufacturer on a Discovery W densitometer (Hologic, Inc., Bedford, MA), software version 3.3.0. All procedures were blindly carried out and interpreted by the same operator (A. M. K.). The evaluation included the whole body DXA measurements as fat mass (kg) and appendicular lean soft tissue (ALST) or ALM, which is the sum of the lean mass of the arms and legs (kg)^[30]. ALM was adjusted by height squared (ALM index: ALMI) and patients in the first quintile for sex-specific (<7.0 for men and <5.5 for women) were considered of having low ALMI, adapted from the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)^[11].

Bone mass evaluation

The patients underwent scanning of the total lumbar spine (L₁-L₄), total hip, femoral neck, whole-body bone mineral density, and bone mineral content by DXA. These results were compared with age-matched, sex-matched, and ethnicity-matched reference populations provided by the manufacturer to generate T-score and Z-score conforming to The International Osteoporosis Foundation Guidelines^[31,32]. According to the World Health Organization's criteria^[33], in men older than 50 years of age, osteoporosis is defined by a T-score less than or equal to -2.5 standard deviation (SD) below the young normal mean for men, and osteopenia is defined by a T-score between -1.0 and -2.5 SD below the young average value. In women, in the menacme, and men younger than 50 years of age, low bone mass is defined by a Z-score less than or equal to -2.0 SD below the expected range for their age^[31-33].

Muscle strength assessment

Muscle strength was evaluated by handgrip strength that was performed with the patient in a standardized position. Muscle strength was measured with the hand-held dynamometer JAMAR® (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA). Subjects were seated, with their elbows flexed at 90°, and supported at the time of the measurement^[34]. We collected three measurements from each hand and used the mean value in all analyses^[35]. During handgrip strength measurement, we asked the patient to grip the dynamometer with maximum strength and hold the grip for 3s. Patients in the first quintile for sex-specific (<29.0 for men and <17.0 for women).

Statistical analysis

Data were analyzed with IBM SPSS (Armonk, NY: IBM Corp.) statistical software package version 26.0. Descriptive statistics were used to provide information regarding the demographic, clinical, metabolic, lifestyle, nutritional, and biochemical data. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. For the comparison of the percentage, the asymptotic Pearson's χ^2 test was used. The Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test was used for comparing the medians and, the Student's t-test or ANOVA was used for comparing the means.

Multiple logistic regression models were used to appraise the factors independently associated with muscle abnormalities (low ALMI and low HGS) (dependent variables, categorized as 0, absent or 1, present). As independent variables, we selected the following variables: demographics (age and sex); stage of liver disease (with and without compensated cirrhosis); low bone mass; virological (HCV-RNA log₁₀ IU/ml) and PhA. Associations were evaluated by univariate analysis and all variables with *P*-values <0.25 were included in the full models of logistic regression. Odds ratio and 95% confidence interval were used as an estimate of the risk. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the adequacy of the models.

To avoid the effect of collinearity, muscle abnormalities, low ALMI and low HGS were not included in the same logistic regression models.

The level of significance was set at P -values ≤ 0.05 .

RESULTS

Characteristics of the study population

The baseline characteristics of the patients are summarized in **Table 1**. The mean age of the patients was 49.9, with a higher proportion of males (73.3%). Of 90 patients, 25 (23.8%) had compensated cirrhosis, which was more frequent in males than females.

Concerning the nutritional data, ALMI and HGS were significantly higher in males than in females (**Table 1**). In addition, most participants (94.4%, $n = 85$) were well nourished according to the SGA.

Regarding the bone health status, low bone mass was found in 33.3% of the patients with CHC and was more frequent in males than in females (**Table 1**).

The HCV viral load was higher in males than in females (**Table 1**).

Table 1. Main characteristics of the patients with chronic hepatitis C in males and females ($n = 90$).

Variables	Total ($n = 90$)	Male ($n = 66$)	Female ($n = 24$)	<i>P</i>
Demographic				
Age (years) ^a	49.9 ± 11.3	54.4 ± 9.2	37.5 ± 6.0	<0.001
Stage of liver disease <i>n</i> (%)				
Without cirrhosis	80 (76.2)	37 (60.7)	43 (97.7)	<0.001
Compensated cirrhosis	25 (23.8)	24 (39.3)	1 (2.3)	
Child-Pugh-Turcotte score (A5/A6)	19/6	18/6	1/0	
Nutritional data				
Body mass index (kg/m ²) ^b	26.0 (23.7 - 28.8)	26.2 (23.7 - 28.6)	30.6 (25.7 - 37.4)	0.79
Subjective global assessment <i>n</i> (%)				
SGA A	85 (94.4)	63 (95.5)	22 (91.7)	0.61
SGA B	5 (5.6)	3 (4.5)	2 (8.3)	
ALM, kg ^a	20.7 ± 4.6	22.5 ± 3.7	16.0 ± 3.7	<0.001
ALMI ^a	7.4 ± 1.2	7.8 ± 1.0	6.3 ± 1.2	<0.001
Handgrip strength ^a	20.7 ± 4.6	22.5 ± 3.7	16.0 ± 3.7	<0.001
Bone health status <i>n</i> (%)				
Osteopenia	22 (24.4)	21 (31.8)	1 (4.2)	<0.001
Osteoporosis	8 (8.8)	8 (12.1)	0 (0.0)	
Low bone mass	30 (33.3)	29 (43.9)	1 (4.2)	
Virological data				
HCV-RNA log ₁₀ (IU)/mL ^b	5.9 (5.4 - 6.4)	6.0 (5.5 - 6.6)	5.6 (5.1 - 6.2)	0.03

n, number of subjects; a, mean ± standard deviation; b, median [(interquartile range), 25th - 75th percentile]; SGA A, nourished; SGA B, suspected malnutrition or moderately malnourished; ALM, appendicular lean mass; ALMI, appendicular lean mass adjusted by height squared (ALM index). The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and Mann-Whitney U test were used for comparison of normal and non-normal continuous variables, respectively.

The clinical characteristics of patients with and without muscle abnormalities

The clinical characteristics of patients with and without muscle abnormalities are shown in **Table 2**. Out of 90 patients, 18 (20.0%) had low ALMI, 19 (21.0%) had low HGS and 6 (6.7%) had both low ALMI and low HGS. Considering the low prevalence of individuals with low ALMI and HGS combined ($n = 6$), these results were not demonstrated. Low PhA was identified in 9 (50.0%) and 7 (41.2%) of the patients with low ALMI and low HGS, respectively. Low bone mass and low PhA were more frequent in patients with low ALMI than in those without low muscle mass. Patients with low HGS were older and had higher frequency of low PhA than those without low HGS. Fourteen of 18 (77.8%), 2/18 (11.1%) and 2/18 (11.1%) patients with low ALMI, according to the BMI classification, were categorized as eutrophic, overweight and underweight, respectively. Regarding those with low HGS ($n = 17$), 52.9%, 41.2% and 5.9% were classified as overweight, eutrophic and underweight by BMI.

Factors associated with skeletal muscle abnormalities in patients with chronic hepatitis C

Factors associated with low appendicular lean mass index

In the univariate analysis, compensated cirrhosis, low bone mass and low BIA-derived PhA were selected. Low bone mass and low PhA remained positively and independently associated with low ALMI in the multivariable analysis (**Table 2**).

Factors associated with low muscle strength

In the univariate analysis, age, HCV viral load and low PhA were selected. Low PhA remained positively and independently associated with low muscle strength in the multivariable analysis (**Table 2**).

Table 2. Univariate and multivariable analysis of variables associated with skeletal muscle abnormalities in 90 patients with chronic hepatitis C

Variable/Criteria	Skeletal muscle abnormality					
	Low ALMI					
	Present <i>n</i> = 18	Absent <i>n</i> = 72	<i>P</i> value	OR	95% CI	<i>P</i> value
Sex <i>n</i> (%)						
Male	14 (77.8)	52 (72.2)	0.63	-	-	-
Female	4 (22.2)	20 (27.8)				
Age (years) ^a	50.8 ± 12.0	49.6 ± 11.2	0.70	-	-	-
Compensated cirrhosis	8 (44.4)	21 (29.2)	0.22	1.09	0.32 - 3.78	0.88
Low bone mass	11 (61.1)	19 (26.4)	0.005	3.29	1.44 - 7.52	0.005
HCV-RNA log ₁₀ (IU)/mL ^b	5.7 (5.5 - 6.1)	6.1 (5.4 - 6.4)	0.40	-	-	-
Low phase angle	9 (50.0)	10 (19.9)	0.001	7.41	2.11 - 26.0	0.002
	Low muscle strength					
	Present <i>n</i> = 17	Absent <i>n</i> = 73	<i>P</i> value	OR	95% CI	<i>P</i> value
Sex <i>n</i> (%)						
Male	13 (76.5)	53 (72.6)	0.78	-	-	-
Female	4 (23.5)	20 (27.4)				
Age (years) ^a	54.1 ± 10.4	48.9 ± 11.4	0.09	1.03	0.98 - 1.09	0.17
Compensated cirrhosis	7 (41.2)	22 (30.1)	0.38	-	-	-
Low bone mass	7 (41.2)	23 (31.5)	0.45	-	-	-
HCV-RNA log ₁₀ (IU)/mL ^b	5.5 (5.2 - 6.3)	6.1 (5.4 - 6.4)	0.15	0.71	0.40 - 1.25	0.23
Low phase angle	7 (41.2)	12 (16.4)	0.03	3.44	1.09 - 10.85	0.002

ALMI, low appendicular lean mass adjusted by height squared; *n*, number of patients; a, mean ± standard deviation; b, median [(interquartile range), 25th - 75th percentile]. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and Mann-Whitney U test were used for comparison of normal and non-normal continuous variables, respectively.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that BIA-derived PhA is associated with muscle abnormalities, low ALMI and low HGS in patients with CHC with compensated cirrhosis and without cirrhosis.

Considering the context of liver chronic disease, a growing body of evidence has demonstrated that BIA-derived PhA is a good indicator of nutrition in cirrhotic patients^[36-45]. PhA is obtained from the direct measurements of resistance and reactance and is calculated as the arct-angent of the ratio of reactance to resistance^[20,46]. Translating whole-body impedance into clinical practice, PhA can be comprehended as a marker of fluid distribution or electric resistance and cellular membrane capacitance of the human body^[20,43,46]; and characterizes cell body composition and is considered a prognostic marker of clinical comorbidities^[37,39-45].

In cirrhosis scenario, PhA is not only considered as an independent prognostic indicator for liver fibrosis^[36-43] and cirrhosis-related survival rates^[39-41,44], but it has been pointed out as an index of overall muscle quality^[11,19,38,45], regardless of the presence of ascites^[45]. It is worth highlighting that overhydration of patients with decompensated cirrhosis hardly limits the accuracy of various methods used to assess nutritional status^[2-5].

It is well known that skeletal muscle abnormalities increase in consonance with the severity of liver fibrosis^[5,38-43]. In a previous investigation including Japanese patients with chronic B and/or C viral hepatitis, the frequency of low ALMI and HGS combined was 7.1% in patients without cirrhosis, 11.8% in those with compensated cirrhosis (Child-Turcotte-Pugh A) and in 21.9% of the patients with decompensated cirrhosis (Child-Turcotte-Pugh B/C)^[6]. In the current study, concerning the presence of muscle abnormalities, no difference was observed among CHC patients with and without compensated cirrhosis. Additionally, muscle wasting was found in CHC subjects prior to the onset of cirrhosis.

Similarly, in a cross-sectional study derived from the National Health and Nutrition Examination (NHANES), GOWDA *et al.* (2014) identified that reduced mid-upper arm circumference precedes the development of cirrhosis in patients with CHC^[9].

Although sarcopenia was originally stated as an age-related loss of skeletal muscle mass, this clinical condition has been expanded to establish skeletal muscle abnormality-related to a broad range of chronic diseases^[10,11]. However, It should be emphasised that in the literature, the term sarcopenia is marked by multiple definitions, a diversity of measurement methods and heterogeneous study designs enrolling patients with cirrhosis of different aetiologies^[47]. In addition, most investigations targeting sarcopenia in patients with hepatic diseases evaluated only the skeletal muscle mass^[47]. Despite these conundrums, it is clear that loss of skeletal muscle mass, an important indicator of malnutrition, is relevant in patients with chronic liver disease^[2-5]. Particularly in patients with CHC, we have to bear in mind that skeletal muscle abnormalities can occur prior to the onset of hepatic cirrhosis^[6-9].

All previously mentioned evidences bring to light the properties of PhA as potential robust tool for targetting early nutritional abnormalities in patients with CHC. Moreover, PhA may be employed as a nutritional parameter to monitor the nutrition care approach of chronically infected patients with HCV, irrespective of the stage of chronic liver disease. In a pioneering prospective study, Selberg *et al.* (2002), aiming to correlate the PhA with muscle strength, muscle mass and survival rates, demonstrated that PhA might be superior to commonly used body composition methods, such as total body potassium, anthropometric measurements and impedance derived fat-free mass, body cell mass and fat mass in the clinical assessment of cirrhotic patients^[43].

It should be highlighted that valid cut-off values need to be recognised in order to encompass the PhA as a clinical marker for liver disease-related muscle abnormalities. In this study, we used the lowest quartile of the PhA as a cut-off value for categorising the patients who met low or normal PhA measurement. In a previous investigation, Espirito Santo Silva *et al.* (2019), evaluating 122 male patients with cirrhosis, demonstrated that $\text{PhA} \leq 5.05^0$ was a good indicator of muscle abnormality^[38]. Additionally, the authors observed that the frequency of muscle wasting was higher in patients with low PhA. More recently, Ruiz Margáin

et al. (2020), in an ambispective cohort study, enrolling 136 patients, 66.0% with decompensated cirrhosis, found a moderate correlation between skeletal muscle index and PhA^[45]. In that cohort, the best cut-off PhA value for diagnosing sarcopenia was $\leq 5.6^\circ$ and $\leq 5.4^\circ$ for men and women, respectively with a sensitivity of 94.0% for both sexes^[45]. Differently, Rinaldi *et al.* (2019), in a systematic review aiming to explore the relationship between PhA and malnutrition in diverse diseases, showed that PhA was not an accurate marker of undernourishment among patients with chronic liver diseases^[48].

In the present study, neither PhA nor skeletal muscle abnormalities were associated with low BMI. However, 77.8% and 41.2% of the patients with low ALMI and low HGS, respectively, were classified as eutrophic according to the BMI. Of the patients with low HGS, 9/17 (52.9%) were categorized as overweight. Overall, these findings reinforce the limitation of BMI as a marker of altered skeletal muscle status^[49].

This study has some limitations. The included subjects were recruited from a referral centre and consequently may not be representative of all patients with CHC. In addition, the cross-sectional nature of this investigation precluded the possibility to recognize any cause-effect relationship between altered skeletal muscle status and BIA-derived PhA. Furthermore, the present study represents the extension of a previously investigation^[7] focused on the association between muscle abnormalities and low bone mineral density in patients with CHC. In this context, menopause becomes a confounding factor for the analysis of bone health. Therefore, only female patients who were still menstruating were included and this situation provided differences in data from demographic and stage of liver disease between males and females. However, these variables were comprised in all multivariable analysis.

CONCLUSION

In health care setting, the incorporation of an effective and feasible tool to screen the musculoskeletal system abnormalities in all patients with CHC, independently of the stage of the liver disease, is of utmost importance. PhA can

be considered a useful marker of muscle abnormalities in non-cirrhotic and compensated cirrhotic patients with CHC.

ACKNOWLEDGEMENTS

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and Pró-Reitoria de Pesquisa e Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

REFERENCES

1. **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**:600-618 [PMID: 32621329 DOI: 10.1111/apt.15927]
2. **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]
3. **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 [PMID: 30712783 PMCID: PMC6686849 DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022]
4. **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 PMCID: PMC6657019 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024]
5. **Dasarathy S**, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016;**65**:1232-1244 [PMID: 27515775 PMCID: PMC5116259 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.040]
6. **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]
7. **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 PMCID: PMC5879980 DOI: 10.1002/jcsm.12269]
8. **Bering T**, Diniz KGD, Coelho MPP, de Souza ACM, de Melo LF, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, Correia MITD, Teixeira R, Queiroz DMM, Rocha GA, Silva LD. Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Measurements in Chronic Hepatitis C: Clinical Relevance of Fat-Free Mass and Phase Angle Evaluation. *Nutr Clin Pract* 2018;**33**:238-246 [PMID: 29596718 DOI: 10.1177/0884533617728487]
9. **Gowda C**, Compher 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 PMCID: PMC4236264 DOI: 10.1111/jvh.12273]
10. **Cruz-Jentoft AJ**, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019;**393**(10191):2636-2646 [PMID: 31171417 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9]
11. **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 PMID: PMC6322506 DOI: 10.1093/ageing/afy169]
12. **Kent-Braun JA**, Ng AV, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol* (1985) 2000;**88**:662-668 [PMID: 10658035 DOI: 10.1152/jappl.2000.88.2.662]
 13. **Koster A**, Ding J, Stenholm S, Caserotti P, Houston DK, Nicklas BJ, You T, Lee JS, Visser M, Newman AB, Schwartz AV, Cauley JA, Tylavsky FA, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Harris TB; Health ABC study. Does the amount of fat mass predict age-related loss of lean mass, muscle strength, and muscle quality in older adults? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;**66**:888-895 [PMID: 21572082 PMID: PMC3184893 DOI: 10.1093/gerona/qlr070]
 14. **Delmonico MJ**, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, Boudreau R, Manini TM, Nevitt M, Newman AB, Goodpaster BH; Health, Aging, and Body. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr* 2009;**90**:1579-1585 [PMID: 19864405 PMID: PMC2777469 DOI: 10.3945/ajcn.2009.28047]
 15. **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**:743-751 [PMID: 26579878 DOI: 10.1111/hepr.12616]
 16. **European Association for the Study of the Liver**. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members:. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*. *J Hepatol* 2020;**73**:1170-1218 [PMID: 32956768 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018]**Montano-Loza AJ**. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:8061-8071 [PMID: 25009378; PMID: PMC4081677 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061]
 17. **Norman K**, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis-clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012;**31**:854-861 [PMID: 22698802 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.05.008]
 18. **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**:3052-3061 [PMID: 33183880 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.048]
 19. **Gonzalez MC**, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;**21**:366-374 [PMID: 29957677 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000496]
 20. **Child CG**, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;**1**:1-85 [PMID: 4950264]
 21. **D'Amico G**, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages

- of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**:1180-93 [PMID: 24654740 DOI: 10.1111/apt.12721]
22. **Ginès P**, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;**398**(10308):1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]
 23. **Yazar T**, Olgun Yazar H. Prevalance of sarcopenia according to decade. *Clin Nutr ESPEN* 2019;**29**:137-141 [PMID: 30661677 DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.11.005]
 24. **Silva LD**, Cunha CC, Cunha LR, Araújo RF, Barcelos VM, Menta PL, Neves FS, Teixeira R, Rocha GA, Gontijo ED. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Braz J Psychiatry* 2015;**37**:21-30 [PMID: 25806552 DOI: 10.1590/1516-4446-2014-1446]
 25. **World Health Organization**. Physical status, the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 2015. Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/. Cited 28 December 2021.
 26. **Lipschitz DA**. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994;**21**:55-67 [PMID: 8197257]
 27. **Detsky AS**, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;**11**:8-13 [PMID: 3820522 DOI: 10.1177/014860718701100108]
 28. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996;**64**(3 Suppl):524S-532S. [PMID: 8780375 DOI: 10.1093/ajcn/64.3.524S]
 29. **Kim J**, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002;**76**:378-83 [PMID: 12145010 DOI: 10.1093/ajcn/76.2.378]
 30. **Schousboe JT**, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;**16**:455-66 [PMID: 24183638 DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.004]
 31. **Brandão CM**, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM, Albergaria BH, Pinheiro MM, Prado Md, Eis SR. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) [2008 official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry-SBDens]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;**53**:107-112 [PMID: 19347193 DOI: 10.1590/s0004-27302009000100016]
 32. **Kanis JA**. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *WHO Study Group. Osteoporos Int* 1994;**4**:368-381 [PMID: 7696835 DOI: 10.1007/BF01622200]
 33. **da Silva Alexandre T**, de Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the european working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) versus Dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2014;**18**:547-553 [PMID: 24886743 DOI: 10.1007/s12603-014-0465-9]

34. **Luna-Heredia E**, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005;**24**:250-258 [PMID: 15784486 DOI: 10.1016/j.clnu.2004.10.007]
35. **Peres WA**, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012;**27**:2072-8 [PMID: 23588459 DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6015]
36. **Pagano AP**, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, Barbeiro D, Manca CS, da Silva BR, Bezerra AE, Pinto LCM, Araújo RC, Teixeira AC, Chiarello PG. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition* 2020;**70**:110607 [PMID: 31743810 DOI: 10.1016/j.nut.2019.110607]
37. **Espirito Santo Silva DD**, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, Oliveira LPM, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN* 2019;**32**:56-60 [PMID: 31221291 DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.05.003]
38. **Fernandes SA**, de Mattos AA, Tovo CV, Marroni CA. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol* 2016;**8**:1205-1211 [PMID: 27803765 PMCID: PMC5067440 DOI: 10.4254/wjh.v8.i29.1205]
39. **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**:309-314 [PMID: 25618555 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015]
40. **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;**9**:401-408 [PMID: 28321276 PMCID: PMC5340995 DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.401]
41. **Dorna Mde S**, Santos LA, Gondo FF, Augusti L, de Campos Franzoni L, Sasaki LY, Romeiro FG, de Paiva SA, Minicucci MF, Silva GF. Phase angle is associated with advanced fibrosis in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Life Sci* 2016;**154**:30-33 [PMID: 26896689 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.061]
42. **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]
43. **Saueressig C**, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, Dall'Alba V. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract* 2020;**35**:1061-1069 [PMID: 33058222 DOI: 10.1002/ncp.10584]
44. **Ruiz-Margáin A**, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, Campos-Murguía A, González-Regueiro JA, Macias-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;**19**:1941-1949.e2. [PMID: 32890753 doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.066]

45. **Foster KR**, Lukaski HC. Whole-body impedance-what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):388S-396S [PMID: 8780354 DOI: 10.1093/ajcn/64.3.388S]
46. **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.
47. **Rinaldi S**, Gilliland J, O'Connor C, Chesworth B, Madill J. Is phase angle an appropriate indicator of malnutrition in different disease states? A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2019;**29**:1-14. [PMID: 30661671 DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.10.010]
48. **Gonzalez MC**, Correia MITD, Heymsfield SB. A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;**20**:314-321. [PMID: 28768291 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000395]

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas duas últimas décadas, a identificação de alterações da musculatura esquelética em pacientes com doença hepática crônica tem recebido destaque na literatura científica. Sabidamente a sarcopenia é caracterizada pela perda progressiva e generalizada da massa muscular esquelética, da força e da função muscular. Em pacientes cirróticos, a sarcopenia pode ser detectada em aproximadamente 40,0 a 70,0% de indivíduos desta população específica. Investigações prévias demonstraram que a sarcopenia estava independentemente associada à mortalidade, à infecção e à queda dos índices de qualidade de vida. Contudo, a prevalência e o desfecho das alterações da musculatura esquelética em hepatopatas, particularmente, na ausência de cirrose são pouco conhecidos.

No presente estudo, ASMI diminuído, HGS diminuída e ASMI diminuída em conjunto com HGS diminuída foram identificados em 19/90 (20,0%), 21,0% e 6,7% dos pacientes, respectivamente. Além deste aspecto, foi observada associação inversa entre as alterações da musculatura esquelética e os valores do ângulo de fase. Este achado é relevante, pois essa medida derivada da bioimpedância elétrica tem sido fortemente relacionada à qualidade geral da musculatura esquelética. Outro ponto importante relaciona-se à praticidade do uso da BIA de forma rotineira na prática clínica. Este último aspecto, contribuiria para a detecção das alterações da musculatura esquelética, em estágios iniciais, nos pacientes com hepatopatia crônica.

Considerando os objetivos do presente trabalho, os resultados encontrados confirmaram a maioria das hipóteses elucubradas, a saber:

- a). A presença de anormalidades da musculature esquelética (sarcopenia) associou-se à baixa massa óssea, alteração clínica que potencialmente influenciaria o estado de saúde geral e a qualidade de vida dos pacientes com hepatite C crônica;
- b). A presença de anormalidades da massa muscular esquelética associou-se inversamente com os valores do ângulo de fase, demonstrando, assim, que este parâmetro de avaliação nutricional poderia ser empregado como um indicador de anormalidades da musculatura esquelética em pacientes com hepatite C crônica;

c). O ângulo de fase estava inversamente associado com idade, sexo masculino, presença de *diabetes mellitus*, anormalidades da massa muscular e sarcopenia.

No entanto, torna-se necessário avaliar qual seria o melhor ponto de corte para detectar alterações da musculatura esquelética, ainda, em fases iniciais. Ressalta-se que a população estudada, em sua maioria, é composta por pacientes infectados cronicamente pelo HCV sem cirrose ou com cirrose compensada. Este aspecto é relevante em relação às estratégias a serem usadas nas abordagens clínica e nutricional destes pacientes, anteriormente, aos estágios avançados de comprometimento do eixo fígado-musculo esquelético.

.

APÊNDICES

APÊNDICE I: Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Pacientes)

Eu, _____, estou sendo convidado pelo Grupo de Pesquisa em Hepatites Virais para participar do estudo “Associação entre os polimorfismos dos genes que codificam a interleucina-6 e a interleucina-10 e presarcopenia, sarcopenia e obesidade sarcopênica em pacientes com hepatite C crônica” subprojeto dos projetos “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” e “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”, 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 II: Questionários e protocolos empregados no presente estudo

PROJETOS: “Polimorfismos dos genes que codificam interleucinas (il) il-6 e il-10 não estão associados com massa livre de gordura diminuída em pacientes com hepatite c crônica” subprojeto dos projetos “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” e “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.

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
Data do Diagnóstico: / / Tempo de infecção:
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 prévia: () Sim () Não.

(Continuação) APÊNDICE II – Questionários e protocolos empregados no presente estudo



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: _____

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)	

(Continuação) APÊNDICE II – Questionários e protocolos empregados no presente estudo
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

(Continuação) APÊNDICE II – Questionários e protocolos empregados no presente estudo

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

ANEXOS

ANEXO I: 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

Parecer nº. ETIC 0404.0.203.000-10

Interessado(a):

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de setembro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Estado nutricional, qualidade de vida, atividade física, alcoolismo, polimorfismo genético e concentração sérica de citocinas em portadores de hepatite B e C**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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 - 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