

Kiara Gonçalves Dias Diniz

**HEPATITE C CRÔNICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL: RELEVÂNCIA E
COMPLEMENTARIDADE DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA MASSA LIVRE
DE GORDURA**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte
2020**

Kiara Gonçalves Dias Diniz

**HEPATITE C CRÔNICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL: RELEVÂNCIA E
COMPLEMENTARIDADE DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA MASSA LIVRE
DE GORDURA**

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

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

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Tatiana Bering

Coorientador: Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo

**Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2020**

Diniz, Kiara Gonçalves Dias.
D585h Hepatite C crônica e composição corporal [manuscrito]: relevância e complementaridade dos métodos de avaliação da massa livre de gordura. / Kiara Gonçalves Dias Diniz. - - Belo Horizonte: 2020.
193 f.: il.
Orientador (a): Luciana Diniz Silva.
Coorientador (a): Tatiana Bering; Enrico Antônio Colossimo.
Área de concentração: Infectologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite C Crônica. 2. Impedância Elétrica. 3. Absorciometria de Fóton. 4. Sarcopenia. 5. Composição Corporal. 6. Pregas Cutâneas 7. Músculo Esquelético. 8. Hospitais Universitários. 9. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Luciana Diniz. II. Bering, Tatiana. III. Colossimo, Enrico Antônio. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 536

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 lola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica:

Prof^a. Valéria Maria Augusto

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. Eduardo Garcia Vilela

Prof^a. Luciana Costa Faria

Prof^a. Luciana Diniz Silva

Prof^a. Maria de Lourdes Abreu Ferrari

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fernanda Aziz Barbosa - **Discente Titular**

Mariana Benevides Paiva Machado - **Discente Suplente**



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

HEPATITE C CRÔNICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL: RELEVÂNCIA E COMPLEMENTARIDADE DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

KIARA GONÇALVES DIAS DINIZ

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **quatro de setembro de dois mil e vinte**, 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

Tatiana Bering - Coorientadora
UFMT

Enrico Antonio Colosimo - Coorientador
UFMG

Teresa Cristina de Abreu Ferrari
UFMG

Henrique Oswaldo da Gama Torres
UFMG

Sylvia do Carmo Castro Franceschini
UFV

Maria Cristina Gonzalez
UCPEL

Belo Horizonte, 04 de setembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Tatiana Bering**, Usuário Externo, em 04/09/2020, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Diniz Silva**, Professora do Magistério Superior, em 04/09/2020, às 19:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cristina Gonzalez**, Usuário Externo, em 04/09/2020, às 21:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sylvia do Carmo Castro Franceschini**, Usuário Externo, em 04/09/2020, às 22:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enrico Antonio Colosimo**, Membro de comissão, em 09/09/2020, às 14:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Teresa Cristina de Abreu Ferrari**, Professora do Magistério Superior, em 09/09/2020, às 14:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Oswaldo da Gama Torres**, Membro, em 21/09/2020, às 16:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



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 0221862 e o código CRC DD72C6BD.

Dedico este trabalho ao meu filho Theo, que está chegando em nossas vidas para completá-la em forma de amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por eu ser uma pessoa tão abençoada, pela saúde e sabedoria que me permite realizar meus trabalhos;

À orientadora Prof^a. Dra. Luciana Diniz Silva pelo carinho, apoio e ensinamentos. Você é bem mais que uma orientadora, é uma amiga, uma segunda mãe para todos e uma mestra admirável;

À co-orientadora Prof^a. Dra. Tatiana Bering que se tornou uma amiga nesse processo de mestrado/doutorado, exemplo de determinação e firmeza. Obrigada por toda caminhada juntas;

Ao co-orientador Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo que nos estimulou a aventurar pelo universo da estatística e nos encantamos com tais achados. Obrigada pela paciência, cordialidade de sempre e ensinamentos;

À professora Dra. Rosângela Teixeira pelo carinho com que me acolheu no ambulatório, pelos ensinamentos e por toda confiança em mim depositada;

Ao colega Diego por toda disponibilidade e empenho. Pessoa e profissional admirável pela inteligência, simplicidade e presteza;

À nutricionista Marta Coelho pela caminhada desses anos, pela troca e carinho de sempre. Também pelo ombro amigo nos momentos de angústia e conversas agradáveis;

À Cecy, Cliviany, Aline, Thais, Nataly pela convivência no ambulatório e amizade, a presença de vocês torna os dias mais leves e alegres. Obrigada pelas risadas, lanches e chocolates que adoçaram nossa vida;

Aos profissionais do Ambulatório de Hepatites Virais, médicos, residentes, enfermeiras, secretárias, principalmente Geraldo Scarabelli e Dr. Rodrigo Cambraia por toda contribuição e esclarecimentos;

À Raquelzinha (Raquel Piedade) que nos deixou este ano e virou estrela, por todo cuidado com os pacientes e conosco. Todo ensinamento de simplicidade e amor ao próximo.

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. Obrigada por toda escuta e palavras nos momentos certos.

A todos os profissionais do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, principalmente Walter e Luiza pela acolhida, ajuda, carinho, 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 FAPEMIG pelo incentivo financeiro;

Aos meus familiares, de forma especial meus pais Jésus e Marivalda, irmãos Mariella, Gabriel e Daniel pelo amor, incentivo e orações, aos meus sobrinhos Ian e Davi, por alegrarem minha vida e me fazerem sentir a pessoa mais importante do mundo.

À minha segunda família, Vander, Sinara, Thaís, Thalys e Bruce pelo carinho e torcida.

Ao meu marido Lucas por toda paciência em momentos abdicados em prol da ciência. Por todo carinho, estímulo e companheirismo.

Ao meu filho pet Jimi Hendrix que tornou minha vida muito mais leve e cheia de amor.

Ao meu filho Theo, que chega nos próximos dias e já me ensinou tanto antes mesmo de estar por aqui. Obrigada por me tornar mais forte, persistente e resiliente.

A todos que contribuíram de alguma forma para conclusão de mais uma etapa na minha formação acadêmica.

APOIO INSTITUCIONAL

Esse trabalho foi realizado com o auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG.

*“Final, há é que ter paciência
dar tempo ao tempo,
já devíamos ter aprendido,
e de uma vez para sempre,
que o destino tem de fazer muitos rodeios
para chegar a qualquer parte.”*

Guimarães Rosa

RESUMO

Introdução: Desnutrição pode ser identificada em 13,0% a 90,0% dos pacientes com cirrose hepática. Essa condição contribui para a perda da massa e da força muscular esquelética, entidade denominada sarcopenia. Apesar de sua relevância em pacientes hepatopatas, observa-se a ausência de consenso específico para definir e diagnosticar sarcopenia nessa população. Assim, o objetivo dos dois estudos que compõem esta tese foi avaliar a saúde do músculo esquelético em pacientes cronicamente infectados pelo HCV. No primeiro estudo foi desenvolvida e validada uma equação de predição antropométrica simples para estimativa de massa livre de gordura usando a Impedância Bioelétrica (BIA) como método de referência em pacientes com hepatite C crônica. Foram incluídos prospectivamente 209 pacientes, aleatoriamente em dois grupos, 158 pacientes constituíram a amostra de derivação e 51 pacientes compuseram a amostra de validação. As equações preditivas foram desenvolvidas por meio da regressão múltipla *backward stepwise*. Dentre elas, escolhemos aquela que reunia características relevantes, *i. e.*, simplicidade e precisão. No processo de escolha da equação preditiva foram avaliados, ainda, usando a amostra de validação a presença de viés e o grau concordância em relação aos achados da BIA. A precisão da equação preditiva foi avaliada por meio do coeficiente de determinação (R^2). Nesta primeira etapa, a equação preditiva que apresentava um R^2 elevado foi desenvolvida: Massa Livre de Gordura (Kg) = Sexo \times 0,17 + Altura (m) \times 16,83 + Peso (Kg) \times 0,62 + Circunferência da Cintura (cm) \times (- 0,15) + Peso (Kg) \times Sexo \times (- 0,30) + Sexo \times Circunferência da cintura (cm) \times 0,14 - 6,23; onde sexo = 1 para feminino e 0 para masculino. $R^2 = 0,93$, erro padrão da estimativa = 2,6 Kg e coeficiente de variação = 20,0%, $p < 0,001$. A equação preditiva desenvolvida atingiu alto coeficiente de determinação, baixo erro padrão da estimativa e menor coeficiente de variação. Em conclusão, as equações preditivas podem ser métodos alternativos, confiáveis e úteis para a avaliação da saúde do sistema musculoesquelético em pacientes com hepatite C crônica. O objetivo do segundo estudo foi avaliar a prevalência de sarcopenia e comparar o grau de concordância entre três consensos empregados para diagnosticar sarcopenia: consenso original do “*European Working Group on Sarcopenia in Older People*” (EWGSOP1), consenso revisado EWGSOP2 e consenso do “*Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium*

Sarcopenia Project” (FNIH). Cento e três do total de 209 (49,3%) pacientes com hepatite C crônica [idade média, 50,6 ± 11,3 anos; 74,8% homens; 67,0% sem cirrose; 33,0% com cirrose compensada], prospectivamente, foram submetidos à absorciometria de duplo feixe de raios-X para avaliação das massas magra, muscular apendicular (MMA) e gorda, respectivamente, e da densidade mineral óssea (coluna lombar, quadril, colo do fêmur e de corpo inteiro). A força muscular foi avaliada por dinamometria. Sarcopenia foi definida como a presença do índice de massa muscular apendicular reduzido (IMMA), em que a MMA foi ajustada pelo quadrado da altura (MMA/altura²) ou MMA ajustada pelo índice de massa corporal (MMA/IMC) em concomitância com força muscular reduzida de acordo com os critérios estabelecidos em cada um dos três consensos utilizados. A avaliação do estado nutricional baseou-se no *Controlling Nutritional Status score* (escore CONUT). Foram observados os resultados seguintes: A concordância entre EWGSOP1 e EWGSOP2 [coeficiente Kappa = 0,83; Intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,63 - 1,0] foi substancial, mas concordância entre EWGSOP1 e FNIH [coeficiente Kappa = 0,33; IC de 95% = 0,05 - 0,63] foi fraca. A prevalência de sarcopenia foi de 8,7%, 9,7% e 9,7% de acordo com os consensos EWGSOP1, EWGSOP2 e FNIH, respectivamente. Dezesesseis (15,5%) pacientes com hepatite C crônica apresentaram sarcopenia por um ou mais desses três consensos. Seis (37,5%) pacientes preencheram pelo menos um consenso [FNIH (n = 5) ou EWGSOP1 (n = 1)]. Sete pacientes (43,8%) preencheram os critérios de dois consensos [EWGSOP1 e EWGSOP2 (n = 5; 31,3%); EWGSOP1 e FNIH (n = 1; 6,3%); EWGSOP2 e FNIH (n = 1; 6,3%)]. Três pacientes (18,8%) foram considerados sarcopênicos pelos três consensos. Considerando os pacientes que preencheram um ou mais critério (s) entre os três consensos, 93,8% (15/16) deles apresentaram força muscular baixa com base nos pontos de corte do consenso recentemente revisado (EWGSOP2), excluindo um paciente sarcopênico que preencheu os critérios do EWGSOP1. Do total de 16 sarcopênicos, 9 (56,3%) tinham excesso de gordura corporal, *i. e.*, foram diagnosticados com obesidade sarcopênica. Dentre esses pacientes, 6/9 (66,7%) preencheram os critérios de sarcopenia de acordo com o consenso FNIH. Observou-se uma associação inversa entre sarcopenia e conteúdo mineral ósseo (P = 0,004). Em conclusão, este é o primeiro estudo a demonstrar que o consenso revisado EWGSOP2 não alterou o diagnóstico de sarcopenia quando comparado à versão original EWGSOP1 em

pacientes com hepatite C crônica. Em pacientes com sobrepeso, o IMMA ajustado pelo IMC parece ser mais apropriado para diagnosticar sarcopenia. O teste de força de prensão manual deve ser incorporado na prática clínica de forma rotineira com o intuito de rastrear a saúde do músculo esquelético em pacientes com hepatite C crônica, independentemente do estágio da doença hepática.

Descritores: Hepatite C Crônica; Bioimpedância Elétrica; Absorciometria de Duplo Feixe de Raios-X; Sarcopenia; Massa Livre de Gordura; Equação Preditiva; consenso original (*EWGSOP1*) e consenso revisado (*EWGSOP2*) do grupo “*European Working Group on Sarcopenia in Older People*”; consenso do grupo “*Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*” (*FNIH*).

ABSTRACT

Introduction: Malnutrition can be identified in 13.0% to 90.0% of patients with liver cirrhosis. These conditions contribute to loss of skeletal muscle mass, quality, and strength that is called sarcopenia. Despite its relevance in liver disease, there was no universal consensus to define and diagnose sarcopenia in this population. Thus, the objective of the two studies that integrate this thesis was to evaluate the health of skeletal muscle in patients chronically infected with HCV. In the first study, we prospectively, included 209 CHC patients, randomly allocated into two groups, 158 patients in a development model (derivation sample) and 51 patients in a validation group (validation sample). Predictive equations were developed using backward stepwise multiple regression and the most adequate and simplest derived predictive equation was further explored for agreement and bias in the validation sample. The accuracy of the predictive equation was evaluated using the coefficient of determination (R^2). In this first step, the predictive equation with an optimal R^2 was developed: Fat-Free Mass (Kg) = Sex \times 0.17 + Height (m) \times 16.83 + Weight (Kg) \times 0.62 + Waist Circumference (cm) \times (- 0.15) + Weight (Kg) \times Sex \times (- 0.30) + Sex \times Waist Circumference (cm) \times 0.14 - 6.23; where sex = 1 for female and 0 for male. R^2 = 0.93, standard error of the estimate = 2.6 Kg and coefficient of variation = 20.0%, p <0.001. Our developed and cross-validated anthropometric prediction equation for fat-free mass estimation by using BIA attained a high coefficient of determination, a low standard error of the estimate, and lowermost coefficient of variation. In conclusion, predictive equations may be reliable and useful alternative methods for clinical evaluation of fat-free mass in patients with CHC. The objective of the second study was to appraise the degree of agreement between the original European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1), the revised EWGSOP2, and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) consensuses to assess the skeletal muscle status in patients with chronic hepatitis C (CHC). We also evaluated if the prevalence of sarcopenia and its associated factors differ when the three consensuses were used to assess the skeletal muscle status in these patients. One hundred and three CHC patients [mean age, 50.6 ± 11.3 years; 74.8% males; 67.0% non-cirrhotic; 33.0% with compensated cirrhosis], prospectively, underwent scanning of the lean tissue, appendicular skeletal muscle mass (ASM), fat mass, lumbar spine, hip, femoral neck,

and whole-body bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry. Muscle strength was assessed by dynamometry. Sarcopenia was defined as the presence of both low, ASM/height² (ASMI) or ASM/body mass index (ASMI, ASM/BMI), and low muscle strength according to each of the three used consensus. Nutritional status evaluation was based on the Controlling Nutritional Status score. The best agreement was observed between EWGSOP1 and EWGSOP2 [Kappa coefficient = 0.83; 95% confidence interval (IC) = 0.63 - 1.0] and the worst agreement was observed between EWGSOP1 and FNIH [Kappa coefficient = 0.33; 95%CI = 0.05 - 0.63]. The prevalence of sarcopenia was 8.7%, 9.7% and 9.7% according to EWGSOP1, EWGSOP2 and FNIH consensus, respectively. Sixteen (15.5%) patients with CHC had sarcopenia by one or more of these three consensus. Six (37.5%) patients fulfilled at least one consensus [FNIH (*n* = 5) or EWGSOP1 (*n* = 1)]. Seven patients (43.8%) met two consensus [EWGSOP1 and EWGSOP2 (*n* = 5; 31.3%); EWGSOP1 and FNIH (*n* = 1; 6.3%); EWGSOP2 and FNIH (*n* = 1; 6.3%)]. Three patients (18.8%) were considered sarcopenic by the three consensus. Considering the patients who met one or more criteria among the three consensus, 93.8% (15/16) of them had low muscle strength based on revised cut-offs, excluding one sarcopenic patient who met EWGSOP1 criterium. Sarcopenic obesity frequency was 56.3% and 6/9 (66.7%) by FNIH consensus. Sarcopenia was inversely associated with bone mineral content (*P*=0.004). In conclusion, to the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that the revised EWGSOP2 did not affect the diagnosis of sarcopenia in CHC. In overweight patients, the ASMI adjusted by BMI appears to be more appropriate for diagnosing sarcopenia in patients with CHC. Handgrip strength testing should be incorporated into routine clinical practice to screen the muscle skeletal status in CHC patients, independently of the stage of the liver disease.

Keywords: Chronic Hepatitis C; Bioelectrical Impedance Analysis; Dual-Energy X-ray Absorptiometry; Sarcopenia; Fat Free Mass; Predictive Equation; the original European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1 consensus), the revised EWGSOP2 consensus; and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) consensus.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| ADA | <i>American Diabetes Association</i> |
| BIA | Bioimpedância elétrica; do inglês - <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i> |
| DAAs | <i>Direct-acting antivirals</i> |
| CDA | <i>Center for Disease Analysis</i> |
| DMO | Densidade Mineral Óssea |
| CC | Circunferência da Cintura |
| CDA | <i>Center for Disease Analysis</i> |
| CELAFISCS | Centro Laboratório de Estudos de Aptidão Física de São Caetano do Sul |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| CHO | Carboidrato |
| CID 10 | Classificação Internacional de Doenças |
| CONUT | <i>CONtrolling NUTritional status</i> |
| DM | <i>Diabetes Mellitus</i> |
| DP | Desvio Padrão |
| EASL | <i>European Association for the Study of the Liver</i> |
| EWGSOP | <i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> |
| EMA | <i>European Medical Agency</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| ESH | <i>European Society of Hypertension</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FNIH | <i>The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project</i> |
| HBV | Vírus da hepatite B; do inglês - <i>hepatitis B virus</i> |
| HCV | Vírus da hepatite C; do inglês - <i>hepatitis C virus</i> |
| HCV-NS5A | <i>Hepatitis C vírus - nonstructural protein 5A</i> |
| HCV-RNA | <i>Hepatitis C vírus - ribonucleic acid</i> |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana; do inglês - <i>human immunodeficiency virus</i> |
| IFN- α | Interferon alfa |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| IMLG | Índice de Massa Livre de Gordura |
| IMMA | Índice de Massa Muscular Apendicular |

| | |
|--------|---|
| IPAQ | <i>Questionário Internacional de Atividades Física; do inglês - International Physical Activity Questionnaire</i> |
| MLG | Massa Livre de Gordura |
| MMA | Massa Muscular Apendicular |
| MME | Massa Muscular Esquelética |
| MMI | Massa Muscular dos Membros Inferiores |
| MMS | Massa Muscular dos Membros Superiores |
| MS | Ministério da Saúde |
| N | Nitrogênio |
| NHANES | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> |
| PegIFN | Interferon Peguilhado |
| RBV | Ribavirina |
| RC | Razão de Chances |
| RVS | Resposta Viroológica Sustentada |
| SPPB | <i>Short Physical Performance Battery</i> |
| SVS | Secretaria de Vigilância Sanitária |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TUG | <i>Timed Up and Go test</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

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). | 41 |
| Tabela 2. | Associação entre sarcopenia e desfechos negativos na cirrose hepática | 46 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|------------------|--|-----------|
| Quadro 1. | Consensos internacionais sobre sarcopenia | 34 |
| Quadro 2. | Causas subjacentes da sarcopenia | 42 |
| Quadro 3. | Avaliação do erro padrão da estimativa | 53 |
| Quadro 4. | Estratificação da função hepática de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh | 62 |
| Quadro 5. | Classificação do estado nutricional de adultos segundo o Índice de massa corporal | 63 |
| Quadro 6. | Classificação do estado nutricional de idosos segundo o Índice de Massa Corporal | 63 |
| Quadro 7. | Critérios diagnósticos e pontos de corte utilizados para avaliar massa livre de gordura por bioimpedância (BIA) | 66 |
| Quadro 8. | Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar índice de massa muscular apendicular baixa (pré-sarcopenia, dependendo do consenso adotado) pela absorciometria de duplo feixe de raios-X | 68 |
| Quadro 9. | Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar força muscular reduzida (pré-sarcopenia, dependendo do consenso adotado) pela dinamometria | 70 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|--|-----------|
| Figura 1. | Mecanismos envolvidos na desnutrição, redução plasmática de vitaminas e de minerais, em pacientes com cirrose hepática [Adaptado: Kachaamy et al. Muscle and mortality in cirrhosis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2012;10:100-102; com permissão da Elsevier (número da autorização - 4824970595324)]. | 28 |
| Figura 2. | Modelo de análise da composição corporal em cinco níveis, proposto por Wang e colaboradores (adaptado de Shen <i>et al.</i> , 2005, pp 4). N, nitrogênio; CHO, carboidrato. | 30 |
| Figura 3. | Algoritmo simples para diagnosticar sarcopenia na prática clínica. Adaptado de Cruz-Jentoft <i>et al.</i> , 2019b com permissão da <i>Oxford University Press</i> . TUG = <i>Timed Up and Go test</i> . *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. | 40 |
| Figura 4. | Fluxograma de constituição da amostra segundo critérios de inclusão e exclusão. EWGSOP 1, <i>The European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> (primeira versão), EWGSOP 2 <i>The European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> (revisado) e FNIH, <i>The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project</i> – três consensos usados para o diagnóstico de sarcopenia empregados no presente estudo. | 59 |

| | | |
|-------------------|---|-----------|
| Figura 5. | Posição para fixação de eletrodos nos pés e nas mãos para a análise da bioimpedância. | 64 |
| Figura 6. | Aparelho de bioimpedância Quantum X (RJL System, 2007). | 65 |
| Figura 7. | Teste de resistência para bioimpedância. | 65 |
| Figura 8. | Modelo de densitômetro <i>Discovery Wi</i> | 67 |
| Figura 9. | Modelo de dinamômetro JAMAR [®] | 69 |
| Figura 10. | Confraternização junina com alimentação saudável: é possível? | 75 |
| Figura 11. | Roda de conversa – alimentos e seus rótulos: mitos e verdades | 76 |
| Figura 12. | Qual semente o (a) senhor (a) precisa cultivar? | 76 |

SUMÁRIO

| | | |
|---------------|---|-----------|
| 1. | CONSIDERAÇÕES INICIAIS | 25 |
| 1.1 | Antecedentes Científicos | 25 |
| 1.1.1. | <i>Cenário da hepatite C</i> | 25 |
| 1.1.2. | <i>Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica</i> | 27 |
| 1.1.3. | <i>Massa muscular esquelética</i> | 29 |
| 1.1.3.1. | Histórico do termo sarcopenia | 31 |
| 1.1.3.2. | Definição de sarcopenia | 33 |
| 1.1.3.3. | Sarcopenia e hepatopatia crônica | 43 |
| 1.2 | Antropometria e Composição Corporal | 49 |
| 1.2.1. | <i>Breve histórico do estudo da composição corporal</i> | 49 |
| 1.2.2. | <i>Equações preditivas da massa muscular esquelética</i> | 51 |
| 1.2.3. | <i>Equações preditivas da massa muscular esquelética: medidas simples versus acurácia - grande desafio para os profissionais de saúde e estatísticos</i> | 52 |
| 2. | OBJETIVOS | 56 |
| 3. | PACIENTES E MÉTODOS | 58 |
| 3.1. | Delineamento Geral do Estudo | 58 |
| 3.2 | Pacientes | 59 |
| 3.2.1 | <i>Critérios de inclusão</i> | 59 |
| 3.2.2 | <i>Critérios de exclusão</i> | 60 |
| 3.3 | Avaliação Clínica | 60 |
| 3.4 | Avaliação Nutricional | 62 |
| 3.4.1 | <i>Avaliação antropométrica</i> | 62 |
| 3.4.2 | <i>Avaliação da composição corporal pelo método da bioimpedância elétrica</i> | 64 |
| 3.4.3 | <i>Avaliação da composição corporal e do osso pelo método da absorciometria de duplo feixe de raios-x</i> | 66 |
| 3.4.4 | <i>Avaliação da força muscular</i> | 69 |
| 3.4.5 | <i>Avaliação da sarcopenia</i> | 70 |
| 3.4.6 | <i>Avaliação da desnutrição</i> | 70 |
| 3.5 | Avaliação do Nível de Atividade Física | 71 |
| 3.6 | Análise Estatística | 71 |
| 3.6.1 | <i>Análise estatística primeiro artigo</i> | 71 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| 3.6.2 | <i>Análise estatística segundo artigo</i> | 72 |
| 3.7 | Interface entre Pesquisa e Extensão | 74 |
| 4. | ARTIGOS | 77 |
| 4.1. | Artigo 1- <i>Agreement between the original EWGSOP1, revised EWGSOP2, and FNIH consensuses for the diagnosis of sarcopenia in patients with chronic hepatitis C</i> | 78 |
| 4.2 | Artigo 2 - <i>Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C</i> | 120 |
| 5. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 155 |
| | REFERÊNCIAS | 159 |
| | APÊNDICE I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 175 |
| | APÊNDICE II - Questionários e protocolos empregados no presente estudo | 176 |
| | ANEXO I – Aprovação da pesquisa COEP | 180 |
| | ANEXO II - Aprovação da pesquisa COEP | 181 |
| | ANEXO III - Submissão do artigo ao periódico <i>Clinical Nutrition</i> | 184 |
| | ANEXO IV - Primeira revisão após a submissão do artigo ao periódico <i>Clinical Nutrition</i> | 185 |
| | ANEXO V - Aceite do artigo pelo periódico <i>Clinical Nutrition</i> | 191 |

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Antecedentes Científicos

1.1.1. Cenário da hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é considerada problema relevante de saúde pública no Brasil e no mundo (BRUGGMANN *et al.*, 2014; 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 decorrência 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 (CDA, 2015; WHO, 2017).

No Brasil, o sistema de vigilância epidemiológica adota a presença do HCV-RNA como critério diagnóstico de hepatite C. No nosso país, a notificação compulsória da hepatite viral teve início em 1996 e, no período de 1999 a 2011, foram notificados 82.041 casos de HCV, 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).

Em relação à avaliação em amostra populacional, no período de 2009 a 2010, com base nos dados do Inquérito Nacional de Hepatites Virais, a prevalência da infecção pelo HCV 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).

Em relação à 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 (MOHD HANAFIAH *et al.*, 2013; WESTBROOK & DUSHEIKO, 2014).

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 [*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, três anos após sua aprovação, essa terapia não é mais recomendada em muitos países (DUSHEIKO & WEDEMEYER, 2012).

Desde o ano de 2013, a terapia sem o emprego de interferon alfa (INF- α) tornou-se realidade. Em 2015, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medical Agency* (EMA) aprovaram novos DAAs: sofosbuvir (inibidor de polimerase nucleotídeo análogo); simeprevir (inibidor de protease de segunda geração); daclatasvir (inibidor da HCV-NS5A); combinação - sofosbuvir + ledipasvir (inibidor da NS5A); combinação paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir. As taxas de resposta virológica sustentada atingiram valores entre 92,0% e 100,0% (EASL, 2014).

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

No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções (BRASIL, 2019), entre os DAAs que são fornecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite C crônica estão: ledipasvir/sofosbuvir,

velpatasvir/sofosbuvir e glecaprevir/pibrentasvir (NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS, de 31 de outubro de 2019).

Em síntese, 25 anos após a descoberta do HCV, DAAs são desenvolvidos e revolucionam 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).

1.1.2. Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica

Geralmente, as doenças hepáticas, especialmente em fase avançada, resultam em alterações nutricionais relevantes. Por este motivo, pesquisadores têm direcionado suas investigações para o papel desempenhado pela dieta e a influência do estado nutricional na evolução das doenças hepáticas (MANGUSO & D'AGOSTINO, 2010; YASUTAKE *et al.*, 2012), pois o fígado exerce papel relevante em vias bioquímicas envolvidas na metabolização de diversos nutrientes essenciais à vida (KALAITZAKIS, 2014).

Nesses pacientes, aspectos nutricionais 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) (**Figura 1**).

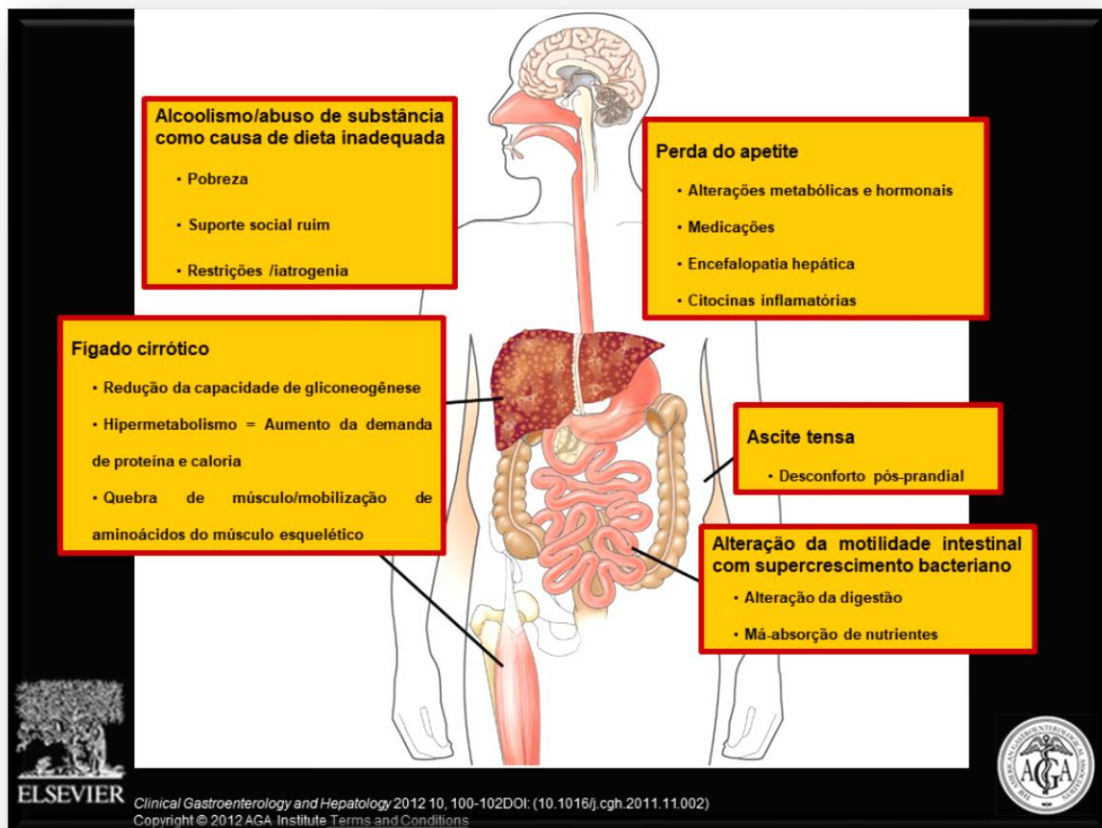


Figura 1. Mecanismos envolvidos na desnutrição, redução plasmática de vitaminas e de minerais, em pacientes com cirrose hepática [Adaptado: Kachaamy *et al.* Muscle and mortality in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10: 100 - 102; com permissão da Elsevier (número da autorização - 4824970595324)].

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% (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, que é considerada indicador importante da desnutrição (CEDERHOLM *et al.*, 2019).



Estudo para o *Adão* da Capela Sistina,
Michelangelo, 1510

1.1.3. Massa muscular esquelética

Conforme descrito anteriormente, desnutrição é a denominação usada para descrever o distúrbio nutricional decorrente da falta de ingestão e/ou da absorção de nutrientes, que ocasiona a modificação da composição corporal, isto é, acarreta 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 2**).

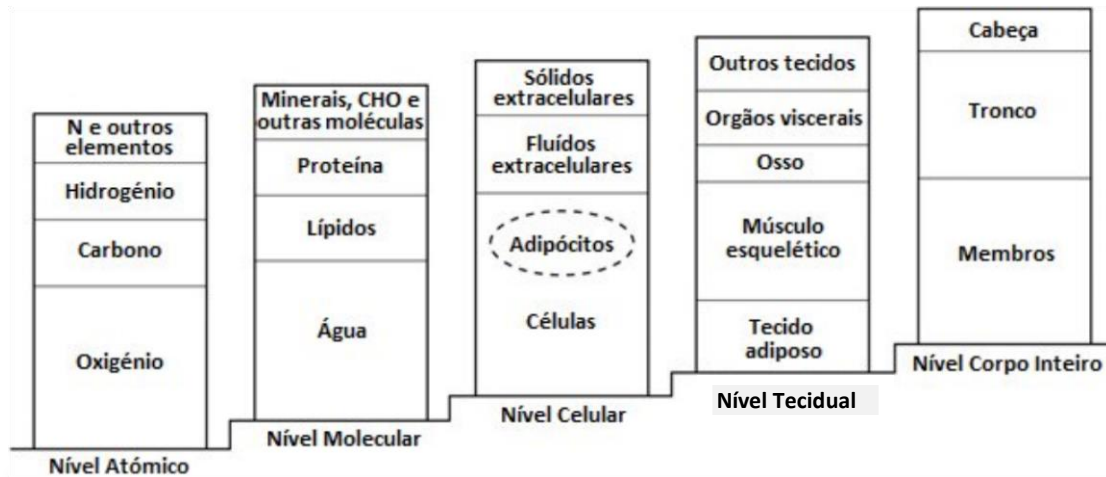


Figura 2. Modelo de análise da composição corporal em cinco níveis, proposto por Wang e colaboradores (adaptado de SHEN *et al.*, 2005, pp 4). N, nitrogênio; CHO, carboidrato.

Vale ressaltar que, na maioria dos adultos, o músculo esquelético é considerado o maior compartimento do organismo, representa 60,0% do reservatório de proteínas do corpo. No entanto, há exceções, como por exemplo, na obesidade em que há excesso do tecido adiposo (HEYMSFIELD *et al.*, 2015). O músculo esquelético, em geral, aumenta de tamanho desde o nascimento e atinge o ápice por volta da terceira década de vida (SILVA *et al.*, 2014). Vários fatores influenciam as características da massa muscular esquelética presentes em indivíduos na fase adulta (HEYMSFIELD *et al.*, 2015). Dentre eles, o tamanho do sujeito (ou seja, a altura) (HEYMSFIELD *et al.*, 2014), a proporção da adiposidade, a etnia, os fatores genéticos, a atividade física, os níveis hormonais e a dieta devem ser enfatizados (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).

Na literatura científica, os primeiros relatos 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).

1.1.3.1. Histórico do termo sarcopenia

A redução da massa muscular esquelética associada ao envelhecimento foi descrita pela primeira vez na literatura, em 1931, pelo neurologista chamado Macdonald Critchley, que fazia parte do corpo médico do Hospital *King's College*, em Londres (CRITCHLEY, 1931). Posteriormente, na década de 1970, 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).

Em 1988, durante congresso médico realizado em Albuquerque (EUA), que tinha como foco a avaliação do estado nutricional e da condição de saúde em vigência do envelhecimento, surge o termo “sarcopenia”. Nesse evento, Rosenberg enfatizou: “o declínio da massa muscular esquelética relacionado ao envelhecer 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, 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).

Desde a sua primeira descrição na década de 1980, a definição de sarcopenia tem sido modificada por vários grupos de pesquisa (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 a 50,0% em indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos (BAUMGARTNER *et al.*, 1998).



Emaciated Man, First Century A.D.

1.1.3.2. Definição de sarcopenia

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

Essa desordem muscular associa-se ao aumento de desfechos clínicos negativos, que incluem quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b). Quando usado pela primeira vez, o termo sarcopenia se referia à perda de massa e função musculares relacionada ao avançar da idade (ROSENBERG, 1997).

No entanto, durante décadas, o vocábulo foi usado para descrever a perda isolada da massa muscular (massa muscular reduzida), sem referência à função e, esse conceito, ainda, é usado 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, em vários consensos, ao redor do mundo, elaborados por grupos de especialistas, a função muscular foi incluída no conceito de sarcopenia. Contudo, a aquiescência universal sobre as variáveis e os pontos de corte a serem adotados não foi alcançada até o presente momento (**Quadro 1**).

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 European Society of Parenteral and Enteral Nutrition Special Interest Groups</p> <p>(MUSCARITOLI <i>et al.</i>, 2010)</p> | <p>Massa muscular reduzida associada ao desempenho físico reduzido</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Massa muscular: percentual de massa muscular reduzido (sem definição do método) • Velocidade de marcha reduzida ou desempenho em outros testes funcionais alterados, geralmente, usados para a avaliação global na geriatria | <ul style="list-style-type: none"> • Percentual de massa muscular: ≥ 2 DP abaixo da média de adultos jovens do mesmo sexo e origem étnica [indivíduos com idade entre 18 e 39 anos do 3rd NHANES population (Janssen <i>et al.</i> 2002)] foi usado como referência • Velocidade de marcha: $< 0,8$ metros/segundo no percurso de 4 metros |
| <p>The European Working Group on Sarcopenia in Older People</p> <p>(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 avaliada pelos métodos de absorciometria de duplo feixe de raios-X, bioimpedância elétrica ou por 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></p> <p><i>Absorciometria de duplo feixe de raios-X</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 (BAUMGARTNER <i>et al.</i>, 1998): <ul style="list-style-type: none"> • Homens $< 7,26$ kg/m² • Mulheres $< 5,5$ kg/m² • Índice de massa muscular esquelética apendicular abaixo do percentil 20% em comparação aos adultos jovens (NEWMAN <i>et al.</i>, 2003) <ul style="list-style-type: none"> • Homens $< 7,23$ kg / m² • Mulheres $< 5,67$ kg / m² • Homens $< 7,25$ kg / m² • Mulheres $< 5,67$ kg / m² <p>(DELMONICO <i>et al.</i>, 2008)</p> |

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

(Continuação) **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</p> <p>(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></p> <p><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 $\leq 8,87 \text{ kg/m}^2$ • Mulheres $\leq 6,42 \text{ kg/m}^2$ <p><u>Critério 2 : Força de preensão manual reduzida</u></p> <p>(LAURETANI <i>et al.</i>, 2003)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homens $\leq 30,0 \text{ kg}$ • Mulheres $\leq 20,0 \text{ kg}$ <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 | Critérios para o diagnóstico | Métodos sugeridos | Critérios para os pontos de corte |
|--|---|---|--|
| The International Working Group on Sarcopenia (FIELDING et al., 2011) | Massa muscular reduzida associada ao desempenho físico reduzido ou força muscular reduzida | <ul style="list-style-type: none"> • Massa muscular esquelética pelo método de absorciometria de duplo feixe de raios-X • Desempenho físico: Velocidade de marcha | Absorciometria de duplo feixe de raios-X <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa muscular esquelética reduzida = massa muscular esquelética apendicular/altura² • Índice de massa muscular esquelética apendicular abaixo do percentil 20% em comparação aos adultos jovens (Newman et al., 2003) <ul style="list-style-type: none"> • Homens $\leq 7,23 \text{ kg / m}^2$ • Mulheres $\leq 5,67 \text{ kg / m}^2$ • Velocidade de marcha: <1metro/segundo no percurso de 4 metros |
| The Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (MORLEY et al., 2011) | Perda de massa muscular associada à mobilidade limitada Observação: Os pontos de corte foram definidos | <ul style="list-style-type: none"> • Massa muscular esquelética pelo método de absorciometria de duplo feixe de raios-X ou através de outras ferramentas de avaliação nutricional • Desempenho físico: Velocidade de marcha | Índice de massa muscular esquelética reduzida = massa muscular esquelética apendicular/altura ² <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa muscular esquelética apendicular <2 DP abaixo da média de adultos saudáveis entre 20 e 30 anos de idade e oriundos de grupo étnico semelhante. • Velocidade de marcha: ≤ 1 metro/segundo ou distância caminhada 400 metros durante 6 minutos |

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

(Continuação) **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>Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia (CHEN <i>et al.</i>, 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 para localidades na Ásia.</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 • Força muscular: força de preensão manual | <p><u>Critério 1: Massa muscular esquelética reduzida</u> <i>Absorciometria de duplo feixe de raios-X</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 <ul style="list-style-type: none"> • Homens <7,0kg/m² • Mulheres <5,4 kg/m² • <i>Bioimpedância elétrica</i> 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 <ul style="list-style-type: none"> • Homens <7,0kg/m² • Mulheres <5,4 kg/m² • <u>Critério 2 : Força de preensão manual reduzida</u> <ul style="list-style-type: none"> • Homens <26,0 kg • Mulheres <18,0 kg • <u>Critério 3 : Declínio do desempenho físico</u> • Velocidade de marcha: <0,8 metros/segundo no percurso de 4 metros |

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>Crítério 1: Massa muscular esquelética reduzida</u></p> <p><i>Absorciometria de duplo feixe de raios-X</i></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>Crítério 2: Força de preensão reduzida</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Homens: <26 kg • Mulheres: <16 kg <p><u>Crítério 3: Declínio do desempenho físico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidade baixa da marcha ≤0.8metros/segundo |

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

Atualmente, a definição mais citada é aquela 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).

Esse consenso, endossado por várias sociedades científicas internacionais: *European Geriatric Medicine Society; The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; International Osteoporosis Foundation; International Association of Gerontology and Geriatrics European Region*, é direcionado para a prática clínica e pesquisa (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a).

No consenso EWGSOP 2, os pontos de corte foram definidos e o desempenho físico foi direcionado à avaliação da gravidade da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b) (**Figura 3**) (**Tabela 1**).

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 EWGSOP 1 e a versão revisada, atualizada em 2018 e publicada em 2019, será denominada EWGSOP 2.

Outro aspecto importante ao avaliar o músculo esquelético trata-se da qualidade do músculo. Esse termo, presentemente, é usado ao redor do 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, é fator determinante para a caracterização da qualidade. Apesar da relevância desse aspecto em determinar a saúde da massa muscular,

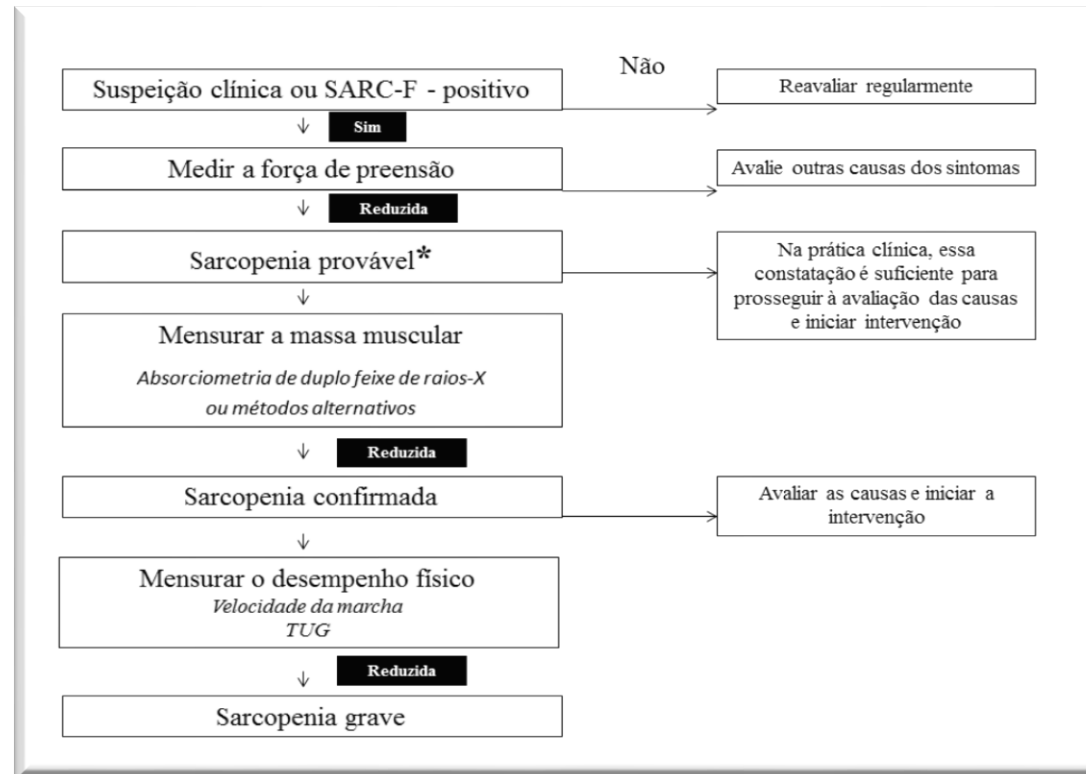


Figura 3. Algoritmo simples para diagnosticar sarcopenia na prática clínica. Adaptado de Cruz-Jentoft *et al.*, 2019b com permissão da *Oxford University Press*. TUG = *Timed Up and Go test*. *Outras causas que expliquem a força muscular reduzida sempre devem ser consideradas (como por exemplo, depressão, 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 |
|---|--|-------------------------------|---|
| Pontos de corte para força muscular reduzida avaliada pela força de preensão e pelo teste de levantar-se da cadeira/assentar-se na cadeira | | | |
| Força de preensão | <27 kg | <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 |
| Pontos de corte para massa muscular reduzida | | | |
| 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 |
| Pontos de corte para desempenho físico reduzido | | | |
| Velocidade da marcha | ≤0,8 m/s | | CRUZ-JENTOFT <i>et al.</i> , 2014 STUDENSKI <i>et al.</i> , 2011 |
| Short Physical Performance Battery | ≤8 pontos | | PAVASINI <i>et al.</i> , 2016 GURALNIK <i>et al.</i> , 1995 |
| Timed Up and Go test | ≥20 s | | 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*.

não há evidências suficientes para o seu emprego de forma rotineira na prática clínica (CORREA-DE-ARAUJO *et al.*, 2017).

Diante do diagnóstico de sarcopenia, recomenda-se que seja feita uma abordagem sistemática com o intuito de determinar as causas potenciais (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). No cenário de depleção da massa muscular, seja relacionada ao envelhecimento ou considerada secundária, isto é, associada à presença de doença aguda e/ou crônica, além de outras causas subjacentes (**Quadro 2**) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b), em ambas as situações, a sarcopenia é uma condição complexa e influenciada por fatores diversos.

Quadro 2. Causas subjacentes da sarcopenia

Aspectos nutricionais

- 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

- Repouso, imobilidade, descondicionamento físico
- Baixa atividade, estilo de vida sedentário

Comorbidades

- Doenças ósseas e articulares
- Distúrbios cardiorrespiratórios, incluindo insuficiência cardíaca crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica
- Distúrbios metabólicos (particularmente o *diabetes mellitus*)
- Doenças endócrinas (particularmente na insuficiência/deficiência androgênica)
- Comorbidades neurológicas
- Neoplasia/câncer
- Doença hepática e doença renal

Aspectos relacionados à iatrogenia

- Admissão hospitalar
- Relacionado ao uso de medicamentos e drogas

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

1.1.3.3. Sarcopenia e hepatopatia crônica

Conforme descrito anteriormente, a relação entre o fígado e o estado nutricional é extremamente relevante. 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 eles destacam-se a redução da qualidade de vida e 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 reduzida, 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 da massa muscular esquelética e da massa óssea por meio da absorciometria de duplo feixe de raios-X. 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.

Na verdade, o agravamento de um 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 a ingestão excessiva de alimentos e a falta de exercício físico, consideradas características relevantes 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).

Assim, em decorrência da importância do tema e do impacto que a nutrição tem na abordagem integral de qualquer indivíduo, em especial, em pacientes com doença crônica do fígado, é mister 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).

Dessa maneira, 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.



Fígado de Piacenza - Descoberto em 1877, esse modelo de fígado de ovelha em bronze era usado para treinar arúspices (sacerdotes) etruscos, para que eles pudessem adivinhar o significado de sinais divinos, a partir do fígado de animais sacrificados. Esse modelo é dividido em 40 seções e 24 deuses são citados nas inscrições.

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

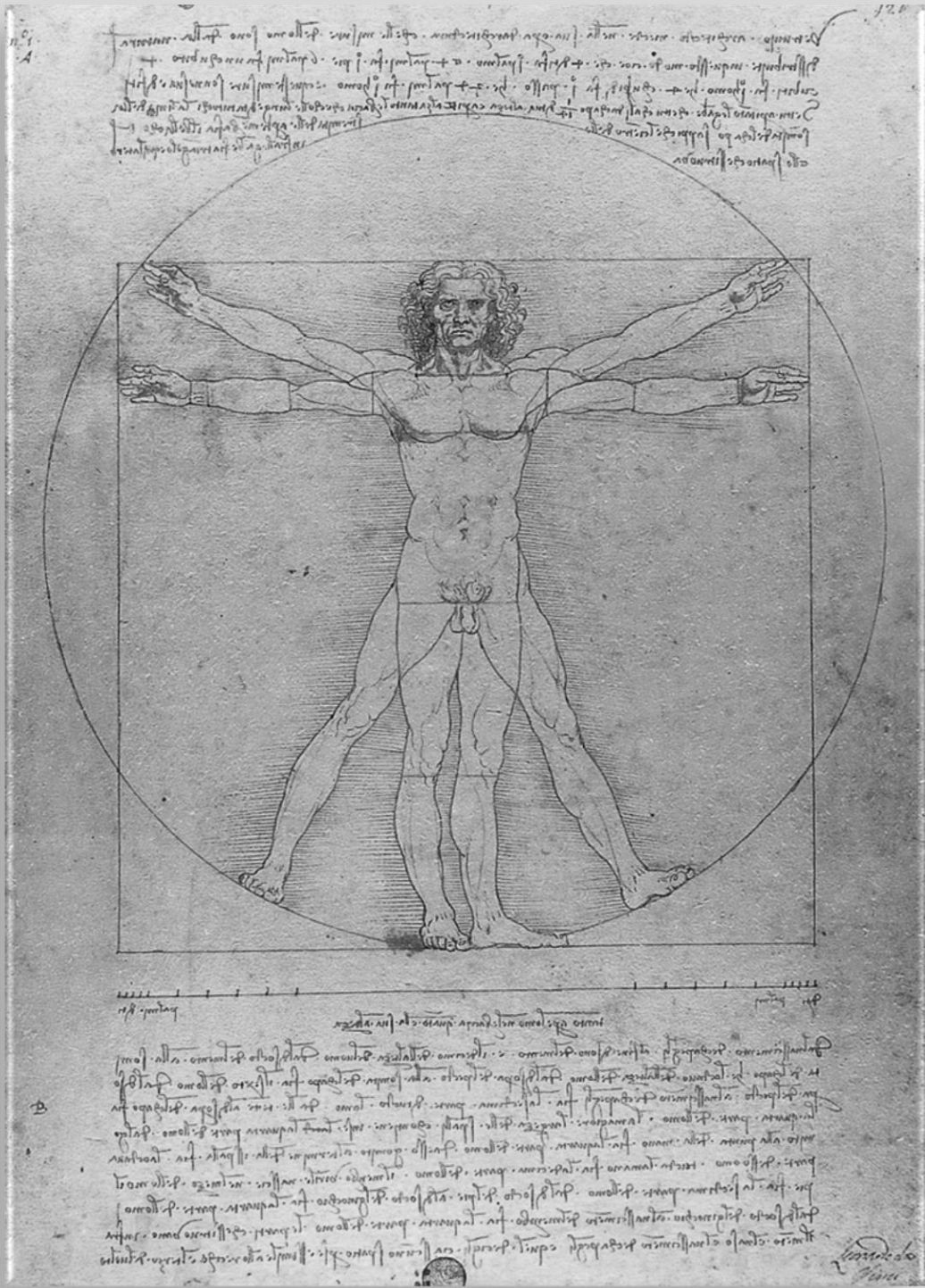
| Autor (ano) | n | Método para definir sarcopenia | Desfecho |
|-------------------------|----------|---|---|
| Selberg (2002) | 305 | Bioimpedância elétrica | Sobrevivência menor com ângulo de fase <5,4° |
| Shahid (2005) | 61 | Força de prensão manual, espessura da dobra cutânea tricipital ou circunferência 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.



Homem Vitruviano, Leonardo da Vinci, 1490

1.2. Antropometria e Composição Corporal

1.2.1. Breve histórico do estudo da composição corporal

O estudo da composição corporal é um ramo da biologia com foco na quantificação *in vivo* dos componentes do corpo, suas relações e alterações devido a muitos fatores, como o crescimento e a doença (WANG *et al.*, 1992). A história da composição corporal confunde-se com a história da civilização ocidental e remete à aproximadamente 440 a.C., quando Hipócrates propõe a teoria humoral ou teoria dos temperamentos.

De acordo com essa teoria, a composição corporal baseava-se em quatro humores, isto é, fluidos corporais: sangue, fleuma, bÍlis amarela e bÍlis negra, procedentes, respectivamente, do coração, do sistema respiratório, do fÍgado e do baço. O aprofundamento do conhecimento da ciência “composição corporal” pode ser atribuído ao desenvolvimento de outras ciências, como anatomia, histologia, química, física, bioquímica e fisiologia (WANG *et al.*, 1999).

Em 1909, Shaffer e Coleman, através da estimativa da excreção urinária de creatinina, desenvolveram o primeiro método *in vivo* para quantificar a massa muscular esquelética total (WANG *et al.*, 1999). Em 1934, Heveys e Hofer, com o emprego do isótopo estável de hidrogênio denominado deutério, quantificaram a água corporal total (WANG *et al.*, 1999).

Dentre esses estudos pioneiros sobre a composição corporal, destaca-se o estudo de Clarys *et al.* (1984), conduzido em Bruxelas, em que através da dissecação de cadáveres, medidas antropométricas foram estabelecidas, particularmente, àquelas relacionadas aos membros superior e inferior como a espessura das dobras cutâneas e a avaliação das circunferências.

Há mais de nove décadas, a antropometria era a única técnica disponível para quantificar o tamanho e as proporções do corpo. Em 1921, a partir de medidas como comprimento, largura e circunferência corporal e, também, através das dobras

cutâneas, equações, que tinham como objetivo prever a gordura corporal, foram desenvolvidas (MATIEGKA, 1921).

Dentre as diversas vantagens da antropometria, destacam-se os equipamentos usados nas mensurações que são portáteis, não invasivos, baratos e podem ser usados em vários cenários de pesquisa e de prática clínica (WANG *et al.*, 2000).

Durante as últimas duas décadas, a mensuração acurada da composição corporal está associada ao emprego de métodos considerados padrão-ouro, como a absorciometria de duplo feixe de raios-X, a ressonância nuclear magnética e a tomografia computadorizada. Contudo, em conjunto, a aplicabilidade dessas ferramentas é limitada. Dentre os fatores limitantes, destacam-se risco aumentado de exposição à radiação, a restrição devido às próteses metálicas, o tempo de execução ou o custo elevado dos exames. Esses métodos têm sua utilidade principal no contexto das pesquisas (HEYMSFIELD *et al.*, 2015).

Em outro extremo, como mencionado acima, os métodos baseados na antropometria são de fácil execução, no entanto, possuem acurácia menor (HEYMSFIELD *et al.*, 2015). Nesse contexto, a avaliação da massa muscular esquelética torna-se muito relevante, particularmente, quando se analisa o impacto da sarcopenia e da desnutrição no estado de saúde da população mundial (SCHNEIDER & CORREIA, 2020).

Conforme descrito acima, em 1921, Matiegka desenvolveu um método que fracionava a massa corporal em quatro componentes: massa adiposa, óssea, muscular e visceral. Posteriormente, na década de 1990, Martin *et al.* (1990) e Doupe *et al.* (1997) desenvolveram fórmulas preditivas da massa muscular esquelética através da antropometria, ambas as investigações baseadas no estudo pioneiro de Clarys *et al.* (1984).

Nesse estudo, já citado anteriormente, conduzido na Bélgica, vinte e cinco cadáveres foram dissecados e os diferentes tecidos, pele, tecido adiposo, músculo e osso foram separados e pesados. Foram incluídos cadáveres com a faixa etária entre 55 e 94 anos, 12 e 13 cadáveres do sexo masculino e feminino, respectivamente. Dessa

maneira, os dados obtidos nesse estudo em cadáveres, isto é, medidas antropométricas, têm sido usados para o desenvolvimento de modelos de regressão para a estimativa da massa muscular corporal.

1.2.2. Equações preditivas da massa muscular esquelética

Em 2000, Lee *et al.* analisaram, por ressonância nuclear magnética, os componentes teciduais em amostras, *in vivo*, propondo equações preditivas da massa muscular. Desde então, equações têm sido desenvolvidas com o objetivo de avaliar a massa livre de gordura/massa muscular esquelética. Em sua grande maioria, nas equações disponíveis na literatura, o erro padrão de estimativa gira em torno de 3,0% a 7,0% (WANG *et al.*, 2000).

Em relação ao componente muscular, ainda, existem poucos modelos matemáticos ou equações preditivas desenvolvidas para a estimativa da massa muscular esquelética em seres humanos. Essa comprovação pode ser, parcialmente, explicada pelas demandas da sociedade científica em estimar de forma precisa uma fração específica da composição corporal, isto é, a percentagem de gordura corporal. Esse componente tem sido usado como preditor de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, particularmente, a doença cardíaca isquêmica e o *diabetes mellitus* tipo 2 (LUKASKI, 2005).

No corpo, os músculos estão presentes em três formas distintas: músculo esquelético, músculo liso e músculo cardíaco. Os músculos estriados ou voluntários representam aproximadamente 30,0% a 40,0% do peso corporal de uma mulher e de um homem com 58 e 70 quilos, respectivamente (ICRP, 1975). Nos adultos, a maioria do músculo esquelético é encontrado nos membros inferiores, com menores quantidades na cabeça, tronco e membros superiores.

No estudo já citado acima, Lee e colaboradores (2000) desenvolveram e avaliaram a acurácia de um novo modelo antropométrico em que o padrão-ouro foi a ressonância nuclear magnética. Uma amostra multirracial composta por 244 adultos não obesos foi randomizada em dois subgrupos. Os autores, através das medidas antropométricas dos membros inferiores e características físicas e demográficas dos

indivíduos incluídos no estudo, desenvolveram modelo preditivo da massa muscular esquelética em uma amostra de derivação ($n = 122$) e outra de validação ($n = 122$). Não foi identificada diferença estatisticamente significativa ($-0,3 \pm 2,5$ kg, $P = 0,23$) entre a massa muscular mensurada e a predita pela ressonância nuclear magnética e pela equação de derivação, respectivamente. Os valores da massa muscular mensurado e predito se correlacionaram de forma significativa ($R^2 = 0,89$); não houve associação entre as diferenças da massa muscular mensurada e predita ($R^2 = 0,005$, $P = 0,45$).

1.2.3. Equações preditivas da massa muscular esquelética: medidas simples versus acurácia - grande desafio para os profissionais de saúde e estatísticos

Peso corporal, índice de massa corporal, altura, circunferência da cintura, relação cintura-quadril, relação cintura-altura, circunferências dos membros e espessura das dobras cutâneas são métodos antropométricos considerados rápidos, não invasivos e baratos que não requerem alto nível de treinamento. Portanto, eles são coletados extensivamente em contextos clínicos e epidemiológicos. Existem muitas tentativas na literatura de combinar medidas antropométricas simples em equações preditivas para estimativa da densidade corporal, percentagem (%) de gordura corporal, massa livre de gordura/massa muscular. Esta é, ainda, uma área em desenvolvimento que precisa de diretrizes para padronizar e otimizar a prática e constitui o foco de um dos trabalhos relatado nesta tese.

Nesse sentido, os desafios dos pesquisadores da área da composição corporal são: desenvolvimento e validação de modelos matemáticos relativamente simples, de baixo custo operacional, de ampla aplicação e que permitam boa estimativa da massa muscular esquelética. A combinação de medidas antropométricas como espessura de dobras cutâneas, circunferências de membros, da cintura e do quadril, índice de massa corporal, altura e/ou peso corporal tem sido usada em várias equações de regressão, além de idade, sexo e etnia, com o intuito de prever a composição corporal. Com base no grande número de equações preditivas publicadas, é difícil escolher a melhor equação que estime com precisão o compartimento de interesse do corpo, pois todas incorporam várias limitações. Dessa maneira, ao avaliar e/ou derivar e ao validar adequadamente as equações preditivas,

é importante analisar a validade e a precisão dos métodos estatísticos a serem usados.

A pesquisa da composição corporal utiliza análise de regressão para o desenvolvimento de equações preditivas. O objetivo de uma regressão é prever uma variável dependente (Y) a partir de uma variável ou preditor independente (X). O coeficiente de correlação de Pearson quantifica uma relação linear entre Y e X, R_{xy} = entre -1,00 e 1,00 e um valor 0 indica que não há correlação. Uma correlação mede a força do relacionamento entre uma variável dependente e uma variável independente (HEYWARD & WAGNER, 2004).

A análise de regressão múltipla usa duas ou mais variáveis para prever a variável dependente. A qualidade do ajuste (R^2) é a porcentagem de variação em Y que é explicada por X1, X2, X3 quanto maior o valor de R^2 , a variação é melhor explicada, ou seja, quão próximo o modelo ajustado está dos pontos observados. Para identificar a melhor combinação de variáveis, pode-se usar a regressão hierárquica ou a regressão *stepwise*. A regressão *stepwise* é baseada em critérios estatísticos, um dos focos principais é a variável independente que determina o maior valor de R^2 (LEIGH, 1988).

Para definir a precisão de uma equação preditiva, é empregado o erro padrão da estimativa. Quanto menor o erro padrão da estimativa, mais precisa é a equação (LOHMAN, 1992) (**Quadro 3**).

Quadro 3. Avaliação do erro padrão da estimativa

| Erro padrão da estimativa Massa livre de gordura Sexo masculino | Erro padrão da estimativa Massa livre de gordura Sexo feminino | Avaliação subjetiva |
|--|---|--------------------------------------|
| 2,0 - 2,5 | 1,5 - 1,8 | Ideal |
| 2,5 | 1,8 | Excelente |
| 3,0 | 2,3 | Muito bom |
| 3,5 | 2,8 | Bom |

Adaptado de Lohman (1992).

Para comparar modelos, o coeficiente de variação é calculado usando a razão do erro padrão da estimativa pela média da variável dependente. A maioria das pesquisas sobre composição corporal utiliza a análise de Bland & Altman (1999) para avaliar os limites de concordância e intervalos de confiança entre os métodos previstos e medidos. O gráfico de Bland-Altman permite a observação da diferença dos valores medidos e preditos em relação à média. Quando os dados são normalmente distribuídos, espera-se que os valores fiquem entre ± 2 desvios-padrão da diferença média, que define os intervalos de confiança de 95,0%; quanto menores os limites de dispersão, melhores se tornam os resultados.

Em estudos epidemiológicos com foco em desfechos clínicos, os pesquisadores têm como objetivo avaliar o impacto dos compartimentos corporais na ocorrência de doenças. Em relação às doenças crônicas degenerativas, por exemplo, torna-se uma meta analisar o papel do aumento e/ou da diminuição da massa muscular esquelética e da gordura corporal, respectivamente, na diminuição e/ou na elevação do risco de comorbidades. Dentre o universo das doenças crônicas, destacam-se o *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial sistêmica, que representam um desafio mundial (HARRIS & TAYLOR, 2011).

Uma das análises estatísticas mais comumente empregadas é a razão de chances. Essa razão é calculada usando o número de casos, com o desfecho como numerador e o número de casos sem o desfecho como denominador. No geral, a razão de chances é capaz de medir o efeito de certos compartimentos constituintes da composição corporal no risco de ter uma doença. Razão de chance igual a um (= 1) indica que não há diferença entre os grupos, razão de chances superior a um (>1) indica que a taxa de um evento é aumentada e, finalmente razão de chance inferior a um (<1) indica que a taxa de um evento é diminuída. A razão de chances é apresentada com intervalos de confiança de 95,0%, que não devem incluir o número um, para ser estatisticamente significativa, e o valor de p deve ser $\leq 0,05$ (HARRIS & TAYLOR, 2011).

Em 2014, Al-Gindan e colaboradores, com o objetivo de identificar e avaliar métodos simples para quantificar a massa/volume muscular em adultos, elaboraram uma revisão sistemática da literatura. Dentre os 257 artigos identificados através dos

descritores previamente escolhidos, 12 estudos preencheram os critérios de inclusão. A maioria, em 10 estudos avaliou-se apenas massa/volume de músculos de determinadas regiões dos membros. No entanto, as correlações entre a massa muscular avaliada em regiões do corpo e a massa muscular total, em sua maioria, foram fracas, com exceção de um estudo em que a correlação foi considerada forte, isto é, $R^2 = 0,84$ e $R^2 = 0,77$ para homens e mulheres, respectivamente. Em conjunto, os estudos foram heterogêneos, especialmente em relação às características dos participantes. Dentre elas destacam-se o índice de massa corporal, a idade e o sexo. Ainda, as ferramentas empregadas foram díspares e não houve consenso em relação ao uso rotineiro na prática clínica de método antropométrico específico com capacidade de mensurar de forma confiável a massa muscular ou diagnosticar adequadamente a sarcopenia. No entanto, vale ressaltar que as equações preditivas se mostram promissoras e demandam investigações adicionais, principalmente por meio da validação em populações específicas, da avaliação longitudinal e da análise em diferentes momentos no curso das doenças.

Em relação aos pontos descritos anteriormente, torna-se relevante estendê-los aos pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C, particularmente para a compreensão mais detalhada da depleção muscular nessa população. O desenvolvimento de equações preditivas que englobem medidas simples que possam ser incorporadas na prática clínica diária é relevante. Esse processo contribuirá na elaboração de estratégias eficazes para rastrear as anormalidades do sistema músculo-esquelético em pacientes com hepatite C crônica, independentemente do estágio da doença hepática. A manutenção da massa muscular esquelética e da qualidade muscular, ambas preservadas, é essencial para reduzir os efeitos negativos da sarcopenia na qualidade de vida, morbidade e mortalidade de pacientes com hepatite C crônica.

2. OBJETIVOS

Até o momento, não existe método padrão-ouro para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com doença hepática crônica. Geralmente, não se observa aquiescência total em relação aos critérios empregados para o diagnóstico da sarcopenia nos hepatopatas. Além deste aspecto, várias definições diferentes são empregadas para a avaliação desse distúrbio nutricional, particularmente, em relação à detecção e ao impacto da sarcopenia na progressão da hepatopatia. Vale ressaltar, como dito anteriormente, que foco foi direcionado para a avaliação da função muscular ou qualidade do músculo. A avaliação da massa muscular torna-se complementar aos aspectos mencionados previamente. Portanto, para ampliar o conhecimento na área, são objetivos desse estudo:

- **Objetivo Geral**

- Avaliar a prevalência de pré-sarcopenia (massa muscular ou força muscular reduzidas), sarcopenia e obesidade sarcopênica em pacientes com hepatite C crônica.

- **Objetivos Específicos**

- Avaliar a prevalência de pré-sarcopenia e de sarcopenia segundo os critérios dos consensos EWGSOP 1, EWGSOP 2 e FNIH *sarcopenia project* em pacientes com hepatite C crônica;
- Avaliar a concordância entre os três diferentes consensos empregados para diagnosticar sarcopenia em pacientes com hepatite C crônica;
- Avaliar fatores de risco associados à sarcopenia de acordo com o consenso usado para diagnosticar essa condição clínica em pacientes com hepatite C crônica;

- Desenvolver e validar uma equação para a estimativa da massa livre de gordura em pacientes com hepatite C crônica;

- Identificar os dados clínicos potenciais que serão empregados na elaboração da equação de predição antropométrica para a estimativa da massa livre de gordura em pacientes com hepatite C crônica;

- Avaliar dados antropométricos potenciais que serão empregados na elaboração da equação de predição antropométrica para a estimativa da massa livre de gordura em pacientes com hepatite C crônica;

- Testar modelos de equação de predição com variáveis antropométricas e clínicas em pacientes com hepatite C crônica, para uso rotineiro na prática clínica;

- Validar a equação de predição em pacientes com hepatite C crônica.

3. 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).

3.1. Delineamento Geral do Estudo

Estudo clínico transversal composto por amostra de conveniência constituída por pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica. Os pacientes foram esclarecidos a respeito do estudo e de seus objetivos e foi solicitada, após leitura assistida e orientação, a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I).

Os dados foram coletados no período de março de 2012 a julho de 2016. 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).

Duzentos e vinte e três pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica foram convidados a participar do estudo. Quatorze pacientes com foram excluídos devido a impossibilidade de realização e/ou incompletude dos dados obtidos pela bioimpedância elétrica. Duzentos e nove pacientes [média de idade, $53,7 \pm 11,7$ anos; sexo masculino, 109/209 (52,2%)] permaneceram no estudo. Do total de 209 pacientes, 103 (49.3%) foram submetidos à absorciometria de duplo feixe de raios-X (**Figura 4**).

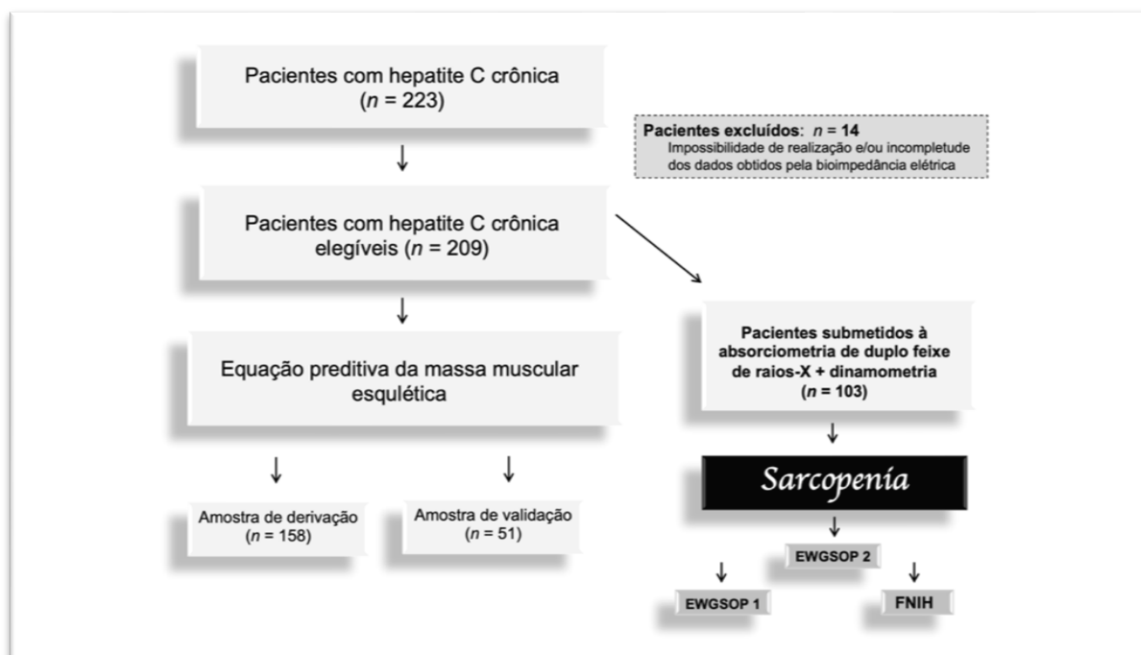


Figura 4. Fluxograma de constituição da amostra segundo critérios de inclusão e exclusão. EWGSOP 1, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (primeira versão), EWGSOP 2 *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado) e FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project* – três consensos usados para o diagnóstico de sarcopenia empregados no presente estudo

3.2. Pacientes

Foram incluídos, prospectivamente, 223 pacientes maiores de 18 anos, portadores de infecção crônica pelo HCV, em diferentes estágios da doença hepática [hepatite crônica e cirrose hepática compensada (classificados pelo escore de Child-Turcotte-Pugh em grau A)] atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFMG) - Centro de Referência em Hepatites Virais do estado de Minas Gerais (**Figura 4**).

3.2.1. 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).

3.2.2. Critérios de exclusão

- Coinfecção pelos vírus: HBV ou HIV;
- Tratamento antiviral atual ou nos últimos 12 meses;
- Diagnóstico de neoplasia, inclusive carcinoma hepatocelular (CHC);
- Diagnóstico de doença renal crônica, doenças inflamatórias intestinais, doenças pulmonares graves, insuficiência cardíaca, doenças autoimunes ou outras doenças crônicas avançadas;
- Presença de encefalopatia hepática ou outra condição física ou mental que pudesse comprometer o processo de entrevista;
- Cirrose descompensada;
- Gestantes ou lactantes.

3.3. 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 4**).

Quadro 4. Estratificação da função hepática de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh*.

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

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

Comorbidades clínicas

Os critérios diagnósticos da hipertensão arterial sistêmica foram baseados no Consenso do *European Society of Hypertension* (ESH) e do *European Society of Cardiology* (ESC) de 2014 (MANCIA *et al.*, 2014) e os critérios diagnósticos do *diabetes mellitus* (DM) foram baseados nas recomendações da *American Diabetes Association* (ADA, 2014).

3.4. Avaliação Nutricional

3.4.1. Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em balança mecânica (Filizola[®]) com o paciente situado no centro da plataforma, sem sapatos, usando roupa 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 5.

Quadro 5. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o Índice de Massa Corporal

| IMC (kg/m ²) | Classificação |
|--------------------------|--------------------|
| <16,0 | Magreza grau III |
| 16 a 16,9 | Magreza grau II |
| 17 a 18,4 | Magreza grau I |
| 18,5 a 24,9 | Eutrofia |
| 25 a 29,9 | Pré-obeso |
| 30 a 34,9 | Obesidade grau I |
| 35 a 39,9 | Obesidade grau II |
| ≥40 | 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 6**.

Quadro 6. 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.

A circunferência da cintura (CC) foi obtida com o indivíduo em pé, durante expiração normal com uma fita métrica não extensível no ponto médio entre a

crista ilíaca e a última costela, com precisão de 0,1 cm (Lean ME, 1995). Os indivíduos com circunferência da cintura ≥ 80 cm (mulheres) e ≥ 90 cm (homens) foram classificados com obesidade abdominal (ALBERTI *et al.*, 2006).

3.4.2. Avaliação da composição corporal pela bioimpedância

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 5**.



Figura 5. 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 6**).

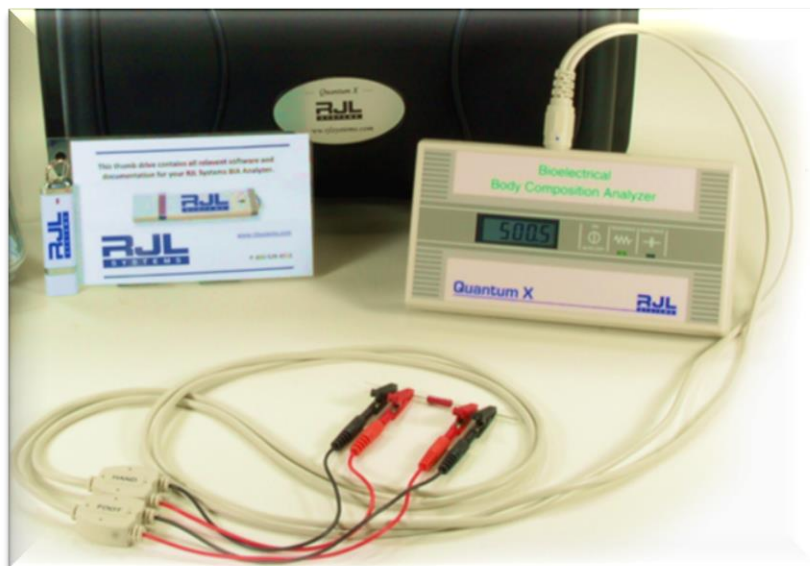


Figura 6. Aparelho de bioimpedância Quantum X (RJL System, 2007). Fonte: RJL System, 2007.

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 7**.

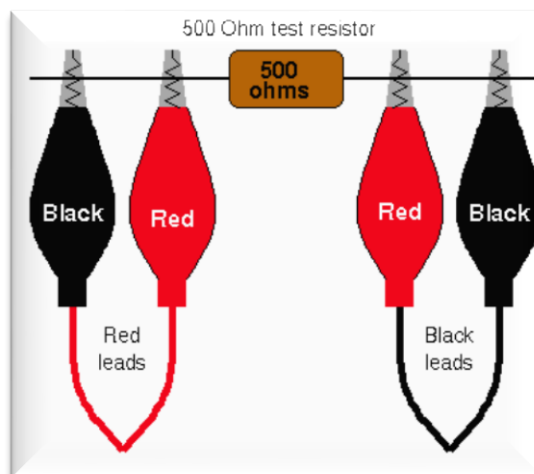


Figura 7. Teste de resistência para bioimpedância. Fonte: RJL System, 2007.

Os valores de resistência (R) e de reatância (X_c) 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.

Avaliação da massa livre de gordura pela bioimpedância

A massa livre de gordura (kg) foi mensurada por bioimpedância elétrica (BIA) (RJL Systems® Quantum, Clinton Township, MI, EUA) a 800 μ A e uma única frequência de 50 KHz. O índice de massa livre de gordura IMLG = [massa livre de gordura (kg)/altura (m)²] foi calculado e, posteriormente, IMLG baixo foi classificado com base na classificação de KYLE *et al.*, 2005 de acordo com os dados registados no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios diagnósticos e pontos de corte utilizados para avaliar massa livre de gordura por bioimpedância (BIA)

| Equações para cálculo da MME | Ponto de corte |
|---|--|
| Equação $MLG = - 4,104 + (0,518 \times altura^2/resistência) + (0,231 \times peso) + (0,130 \times reactância + (4,229 \times sexo) \times altura \text{ em cm; resistência e reactância em ohms; sexo: homens = 1 e mulheres = 0; idade em anos.}$ $IMLG = MLG \text{ (kg)/altura(m}^2\text{)}$ | 17,4 kg/m ² (homens) 15,0 kg/m ² (mulheres) |

MLG: massa livre de gordura, IMLG, índice de massa livre de gordura.

3.4.3. Avaliação da composição corporal e do osso pelo método da absorciometria de duplo feixe de raios-X

Para a realização da absorciometria de duplo feixe de raios-X o paciente foi deitado na mesa do aparelho em decúbito dorsal, mantendo os braços e pernas afastados do corpo e permanecendo imóvel. Os pacientes usaram um avental ou roupas leves e não podiam portar nenhum objeto metálico. Posteriormente, foi realizada “varredura” de corpo inteiro sem tocar no

paciente, o qual não sentiu nenhum tipo de dor. O tempo médio de duração do exame foi entre 10-15 minutos.

A densidade mineral óssea foi avaliada no fêmur direito (colo e total), na coluna lombar (L1-L4) e corpo total. A composição corporal, que inclui o tecido ósseo total e os tecidos moles (massa magra e gorda) também foram mensurados pela absorciometria de duplo feixe de raios-X. Todos os exames foram realizados no densitômetro ósseo modelo *Discovery Wi* do Serviço de Densitometria Clínica do Hospital das Clínicas da UFMG (**Figura 8**).



Figura 8. Modelo de densitômetro *Discovery Wi* Fonte: HOLOGIC® (www.hologic.com)

O relatório emitido pela absorciometria de duplo feixe de raios-X forneceu valores em gramas e porcentagens de massa magra e massa gorda. Ainda, forneceu o valor da massa muscular apendicular (MMA) que é expressa como a [soma da massa muscular dos membros superiores (MMMS) e da massa muscular dos membros inferiores (MMMI) (kg)/altura (m²)]. O ponto de corte utilizado para avaliar a MMA baixa ou pré-sarcopenia (dependendo do consenso

adotado) foi de acordo com os três consensos escolhidos para o diagnóstico de sarcopenia empregados no presente estudo: EWGSOP 1, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (primeira versão), EWGSOP 2 *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado) e FNIH,

The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project.

Quadro 8. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar índice de massa muscular apendicular baixa (pré-sarcopenia, dependendo do consenso adotado) pela absorciometria de duplo feixe de raios-X

| Consenso | Fórmula | Ponto de corte |
|---------------------------|-----------------------------|--|
| EWGSOP 1 (pré-sarcopenia) | $IMMA = (MMS+MMI)/altura^2$ | <7,26 kg/m ² (homens) <5,45 kg/m ² (mulheres) |
| EWGSOP 2 | $IMMA = (MMS+MMI)/altura^2$ | <7,00 kg/m ² (homens) <6,00 kg/m ² (mulheres) |
| FNIH (pré-sarcopenia) | $IMMA = (MMS+MMI)/IMC$ | <0,789 (homens) <0,512 (mulheres) |

EWGSOP 1, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (primeira versão); EWGSOP 2, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado); FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*; IMMA, índice de massa muscular apendicular; MMI, massa muscular dos membros inferiores; MMS, massa muscular dos membros superiores.

A densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada no fêmur direito (colo e total) e na coluna lombar (L1-L4) e total. Os valores de T-escore e Z-escore foram utilizados para avaliar a DMO como normal ou alterada.

Os critérios da Organização Mundial de Saúde de 1994, determinam que o diagnóstico de osteoporose pode ser feito em mulheres na menopausa e homens com idade > 50 anos, se houver um escore T igual ou inferior a (-2,5) em qualquer um dos seguintes sítios ósseos, mesmo na ausência de histórico de fratura osteoporótica: fêmur proximal (colo femoral e fêmur total), coluna lombar (L1-L4) e rádio 33% (diáfise do rádio, com predomínio de osso cortical). A osteopenia é definida com valores de escore T entre (-1,01) e (-2,49) (WHO, 1994).

Segundo a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, em mulheres na menacme e homens com menos de 50 anos, deve ser usado o escore Z (número de desvios-padrão da média de uma população do mesmo sexo e raça do indivíduo) para avaliação da densidade mineral óssea. Escore Z igual ou inferior a -2.0 desvios-padrão é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um escore Z acima de -2.0 desvios-padrão deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade". O termo osteopenia pode ser utilizado, mas "baixa massa óssea para a idade" deve ser preferido, pois indivíduos jovens com baixa DMO não apresentam, necessariamente, elevado risco de fraturas (BRANDÃO *et al.*, 1998).

3.4.4. Avaliação da força muscular

A aferição da força muscular foi realizada com o dinamômetro JAMAR[®] (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA, **Figura 9**).



Figura 9. 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 ou pré-sarcopenia (dependendo do consenso adotado) foi de acordo com os três consensos escolhidos para o diagnóstico de sarcopenia empregados no presente estudo: EWGSOP 1, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (primeira versão), EWGSOP 2 *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado) e FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project* (**Quadro 9**).

Quadro 9. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar força muscular reduzida (pré-sarcopenia, dependendo do consenso adotado) pela dinamometria

| Consenso | Ponto de corte |
|---------------------------|--|
| EWGSOP 1 | <30,0 kg (homens) <20 kg (mulheres) |
| EWGSOP 2 (pré-sarcopenia) | <27 kg (homens) <16 kg (mulheres) |
| FNIH | <27 kg (homens) <16 kg (mulheres) |

EWGSOP 1, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (primeira versão); EWGSOP 2, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado); FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*.

3.4.5. Avaliação da sarcopenia

A sarcopenia foi definida como IMMA baixo e força de preensão manual baixa de acordo com os três consensos escolhidos para o diagnóstico de sarcopenia empregados no presente estudo: EWGSOP 1, *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (primeira versão), EWGSOP 2 *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (revisado) e FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*.

3.4.6. Avaliação da desnutrição

A desnutrição foi avaliada utilizando-se o *Controlling Nutritional Status score* (escore CONUT). O paciente foi considerado nutrido (pontuação CONUT, 0 - 1), com desnutrição leve (pontuação CONUT, 2 - 4), com desnutrição moderada (pontuação CONUT, 5 - 8) e com desnutrição grave (pontuação CONUT score, 9 - 12). Nesta avaliação utiliza-se dados laboratoriais, incluindo albumina sérica, nível de colesterol total e contagem total de linfócitos (IGNACIO DE ULÍBARRI *et al.*, 2005).

3.5. Avaliação do Nível 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 ≥ 150 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).

3.6. Análise Estatística

3.6.1 Análise estatística primeiro artigo

No primeiro trabalho os dados foram analisados com o software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) versão 17.0. Estatísticas descritivas foram utilizadas para fornecer informações sobre dados demográficos, clínicos, estilo de vida,

nutricionais e bioquímicos. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar se os dados estavam normalmente distribuídos. Para a comparação dos percentuais, foi utilizado o teste χ^2 assintótico de Pearson. Para comparações de medianas, foram utilizados o teste U de Mann - Whitney ou Kruskal - Wallis e, para médias, o teste t de Student ou ANOVA.

O teste Kappa foi utilizado para analisar o grau de concordância entre as frequências de sarcopenia avaliadas pelos consensos EWGSOP 1, EWGSOP 2 e FNIH. O nível de concordância foi categorizado, de acordo com a estatística Kappa, da seguinte forma: perfeito ($\kappa = 1$); quase perfeito ($\kappa, 0,81 - 0,99$); substancial ($\kappa, 0,61 - 0,80$); moderado ($\kappa, 0,41 - 0,60$); razoável ($\kappa, 0,21 - 0,40$); e leve ($\kappa, 0,01 - 0,20$).

Associações entre sarcopenia e as seguintes variáveis: demográficas (sexo; idade), dados clínicos (hipertensão; *diabetes mellitus* tipo 2), estágio da doença hepática (pacientes sem cirrose; pacientes com cirrose compensada), estado de saúde óssea (osteoporose e conteúdo mineral ósseo total como variável independente no modelo 1 e no modelo 2, respectivamente), função renal, desnutrição e dados do estilo de vida (estilo de vida sedentário, baixa atividade física <600 MET - min por semana) foram avaliados por análise univariada. Todas as variáveis com valores de $P < 0,25$ foram incluídas nos modelos completos de regressão logística. Razão de chance e intervalo de confiança de 95% foram usados como estimativa do risco. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliar a adequação dos modelos.

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

3.6.2 Análise estatística segundo artigo

A análise de caracterização dos dados foi feita com base nas frequências absolutas e porcentagens para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e

intervalo interquartil de acordo com a normalidade da distribuição dos dados. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk.

Para a comparação das porcentagens, foi utilizado o teste χ^2 assintótico de Pearson. Para as comparações das medianas, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney e, para as médias o teste t de Student.

Para o desenvolvimento e validação da equação preditiva, todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do software R (v. 3,4). O nível de significância foi estabelecido em valores de $P \leq 0,05$.

Equação preditiva de derivação

As equações preditivas foram desenvolvidas por meio de regressão múltipla regressiva em etapas e a equação preditiva derivada considerada mais adequada e simples foi avaliada em termos de concordância e pela ausência de viés na amostra de validação. A precisão da equação preditiva foi estimada pelo coeficiente de determinação (R^2).

Regressões lineares simples contendo a massa livre de gordura mensurada pela BIA como variável dependente foram feitas com cada variável independente potencial. Esse primeiro passo foi realizado para selecionar as variáveis independentes mais apropriadas para a análise multivariada e baseou-se na força de cada associação. Regressões lineares múltiplas com ajuste *backward* geraram equações para predizer a massa livre de gordura mensurada pela BIA. De acordo com a prática clínica e rotineira, consideraram-se as seguintes variáveis relevantes: idade, peso, estatura, sexo, circunferência abdominal, estágio de doença hepática e parâmetros virológicos (genótipo e carga viral).

Gráficos de Bland-Altman foram utilizados para explorar as distribuições de erros sistemáticos e aleatórios e determinar os níveis de concordância entre a massa livre de gordura predita e observada. A equação preditiva derivada mais

simples foi validada na amostra de validação. O erro padrão da estimativa (SEE) foi utilizado para definir a acurácia das equações preditivas. Ainda, foram investigados os limites de concordância entre a medida da BIA e a equação preditiva. Adotou-se o intervalo de confiança de 95,0%. Foram criados gráficos de dispersão para avaliar o coeficiente de correlação entre a massa livre de gordura predita e observada. O coeficiente de variação (CV) foi calculado para explorar a dispersão da predição. A média da diferença entre a massa livre de gordura prevista e estimada pela BIA foi avaliada através do teste *t*-Student de amostra única. Testes *t* de amostras pareadas foram usados para investigar a concordância entre a massa livre de gordura estimada e prevista pela BIA.

3.7. Interface entre Pesquisa e Extensão

O presente estudo tem interface com o projeto de extensão intitulado “**Projeto - 400606** - Impacto da abordagem interdisciplinar (avaliação psicológica e psiquiátrica; abordagem nutricional; avaliação da atividade física) na qualidade de vida de pacientes com hepatites crônicas B ou C”.

Essa interface entre pesquisa e extensão possibilitou a elaboração de várias atividades interdisciplinares e multiprofissionais voltadas para os pacientes do ambulatório de Hepatites virais do Hospital das clínicas de Belo Horizonte, MG. Dentre elas destacam-se os grupos operativos, as atividades na sala de espera e abordagens do indivíduo e de seus familiares. Vale ressaltar que as ações extensionistas influenciaram de forma relevante o aprimoramento da qualidade do trabalho da equipe do ambulatório. Ainda, o processo de interface “pesquisa e extensão” promoveu a integração da nossa equipe com os pacientes, os seus familiares e a comunidade em geral. Em conjunto, essas ações auxiliaram aos pacientes buscarem melhor qualidade de vida e estilo de vida que gerasse melhor estado de saúde, incluindo o ensino da nutrição.

As atividades foram fundamentadas em metodologias ativas, com o objetivo de estimular os pacientes a refletirem sobre sua qualidade de vida e desafios relacionados à sua doença. Assim, descreve-se de forma mais detalhada as

atividades desempenhadas na “sala de espera”. Esse local é um ambiente holístico no qual ocorre a troca de experiências do saber popular em consonância com os saberes dos profissionais da saúde. O ambulatório recebe em média 5.000 pacientes com hepatite B e/ou C crônica. A troca de experiências e de saberes, são cruciais para a construção do conhecimento adquirido nas práticas educativas em sala de espera.

Nesse ambiente, foram elaboradas rodas de conversa, aulas e distribuição de material com o intuito de estímulo áudio, visual e tátil (**Figuras 10 a 12**).



Figura 10. Confraternização junina com alimentação saudável: é possível?



Figura 11. Roda de conversa – alimentos e seus rótulos: mitos e verdades

SEMANA DO CONHECIMENTO | UFMG 2018 | Saberes e práticas para reduzir desigualdades



Dinâmica Das Sementes




Qual “semente” o paciente está precisando cultivar?

- Tratamento da doença
- Uso adequado da medicação
- Alimentação saudável
- Atividade física

Figura 12. Qual semente o (a) senhor (a) precisa cultivar?

4. ARTIGOS



Torse de Clotho / L'Age Mûr, Camille Claudel, 1893

Primeiro artigo

Proposta – Analisar o grau de concordância entre o consenso original do “*European Working Group on Sarcopenia in Older People*” (EWGSOP1), o consenso revisado EWGSOP2 e o consenso do “*Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*” (FNIH) empregados para avaliar o estado do músculo esquelético em pacientes com hepatite C crônica. Ainda, foi avaliado se a prevalência de sarcopenia e seus fatores associados diferiram quando os três consensos foram usados para avaliar o estado do músculo esquelético.

4.1 Artigo 1

Title page - Full-length article

Agreement between the original EWGSOP1, revised EWGSOP2, and FNIH consensuses for the diagnosis of sarcopenia in patients with chronic hepatitis C.

Short running head: Sarcopenia consensus and HCV

Kiara Gonçalves Dias Diniz^{a, b}

Diego Alves Vieira^c

Enrico Antônio Colosimo^d

Marta Paula Pereira Coelho^{a, b}

Tatiana Bering^{b, e}

Rosangela Teixeira^{a, b, f}

Maria Isabel Toulson Davidson Correia^g

Adriana Maria Kakehasi^h

Gifone Aguiar Rochaⁱ

Luciana Diniz Silva^{a, b, f *}

Authors' affiliations:

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

^b *Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^c *Medical undergraduate student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^d *Department of Statistics, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^e *Department of Food and Nutrition, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.*

^f *Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^g *Department of Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^h *Locomotor System Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

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

***Corresponding author:**

Luciana Diniz Silva*

Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/216 - 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

Abstract

Abstract

Background: There is no universal consensus to define and to diagnose sarcopenia in patients with liver diseases. Therefore, we appraised the degree of agreement between the original European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1), the revised EWGSOP2, and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) consensuses to assess the skeletal muscle status in patients with chronic hepatitis C (CHC). We also evaluated if the prevalence of sarcopenia and its associated factors differ when the three consensuses were used to assess the skeletal muscle status in these patients. *Patients and Methods:* One hundred and three CHC patients [mean age, 50.6 ± 11.3 years; 74.8% males; 67.0% non-cirrhotic; 33.0% with compensated cirrhosis], prospectively, underwent scanning of the lean tissue, appendicular skeletal muscle mass (ASM), fat mass, lumbar spine, hip, femoral neck, and whole-body bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry. Muscle strength was assessed by dynamometry. Sarcopenia was defined as the presence of both low, $ASM/height^2$ (ASMI) or $ASM/body\ mass\ index$ (ASMI, ASM/BMI), and low muscle strength according to each of the three used consensuses. Nutritional status evaluation was based on the Controlling Nutritional Status score. *Results:* The best agreement was observed between EWGSOP1 and EWGSOP2 [Kappa coefficient = 0.83; 95% confidence interval (IC) = 0.63 - 1.0] and the worst agreement was observed between EWGSOP1 and FNIH [Kappa coefficient = 0.33; 95%CI = 0.05 - 0.63]. The prevalence of sarcopenia was

8.7%, 9.7% and 9.7% according to EWGSOP1, EWGSOP2 and FNIH consensuses, respectively. Sixteen (15.5%) patients with CHC had sarcopenia by one or more of these three consensuses. Six (37.5%) patients fulfilled at least one consensus [FNIH ($n = 5$) or EWGSOP1 ($n = 1$)]. Seven patients (43.8%) met two consensuses [EWGSOP1 and EWGSOP2 ($n = 5$; 31.3%); EWGSOP1 and FNIH ($n = 1$; 6.3%); EWGSOP2 and FNIH ($n = 1$; 6.3%)]. Three patients (18.8%) were considered sarcopenic by the three consensuses. Considering the patients who met one or more criteria among the three consensuses, 93.8% (15/16) of them had low muscle strength based on revised cut-offs, excluding one sarcopenic patient who met EWGSOP1 criterium. Sarcopenic obesity frequency was 56.3% and 6/9 (66.7%) by FNIH consensus. Sarcopenia was inversely associated with bone mineral content ($P=0.004$). *Conclusions:* This is the first study to demonstrate that the revised EWGSOP2 did not affect the diagnosis of sarcopenia in CHC. In overweight patients, the ASMI adjusted by BMI appears to be more appropriate for diagnosing sarcopenia in patients with CHC. Handgrip strength testing should be incorporated into routine clinical practice to screen the muscle skeletal status in CHC patients, independently of the stage of the liver disease.

Keywords: Chronic hepatitis C, sarcopenia, low muscle strength, low muscle mass, The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP1 and EWGSOP2) consensuses; The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) consensus.

Abbreviations list

BMI: Body mass index;

CHC: Chronic hepatitis C;

DXA: Dual-energy x-ray absorptiometry;

EWGSOP1: The original European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus;

EWGSOP2: The revised European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus;

FNIH: The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus;

HCV: Hepatitis C virus;

HIV: Human immunodeficiency virus;

SD: Standard deviation;

1. Introduction

Hepatic diseases are strongly associated with nutritional disorders [1]. The liver plays a significant role in the biochemical pathways linked to the metabolism of various nutrients considered essential to life [2]. In this context, hepatic-associated diseases, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, are well-recognized causes of malnutrition [3]. Malnourishment has been estimated to be detected in 65.0% to 100.0% of patients with chronic hepatic diseases [4]. On the other hand, malnutrition is associated with relevant cirrhosis-related complications such as sepsis, uncontrolled ascites, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome that achieve 65.0% of undernourished patients versus 12.0% of well-nourished patients [3, 5, 6].

Generally, liver cirrhosis as well as malnourishment contribute to loss of skeletal muscle mass, an important indicator of malnutrition [7]. A recent cross-sectional study from National Health Examination and Nutrition (NHANES) demonstrated that low skeletal muscle mass, as assessed by mid-upper arm circumference measurements, precedes development of cirrhosis in patients with CHC [8]. Thus, altogether, nutritional disorders and hepatitis C virus (HCV) enhance the chronic inflammation and might interact as a reciprocal feed-forward loop.

Skeletal muscle mass is determined by the balance between protein synthesis and breakdown [9, 10]. In clinical settings, the recognition of musculoskeletal system abnormalities is of utmost relevance. The loss of skeletal muscle is multifactorial and complex process [9, 10]. This complexity

might be extended to the different terms used to define skeletal muscle disorders as “sarcopenia”, “myopenia”, “dynapenia”, “myosteatorsis”, “sarco-osteopenia” and “sarco-osteoporosis” [11]. Sarcopenia is operationally defined as the loss of skeletal muscle mass and function, *i. e.*, strength or performance [12]. Although in the liver disease scenario sarcopenia is associated with severe adverse outcomes, there is no universal consensus to define and to diagnose this condition in this population.

Recently, the original European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus (EWGSOP1) [13] was revised (EWGSOP2) [14]. According to the updated consensus, EWGSOP2, sarcopenia should be screened by handgrip manoeuvre in order to detect reduced muscle strength, and subsequently, this condition must be confirmed by determination of low muscle mass [14]. In both consensuses, the skeletal muscle index is assessed adjusting the appendicular skeletal muscle mass by height squared [appendicular skeletal muscle index (ASMI), $ASM/height^2$] [13, 14]. On the other hand, the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH consensus), recommend that the appendicular skeletal muscle mass is adjusted by body mass index (ASMI, ASM/BMI) [15]. Although previous investigations appraised whether the variance in the prevalence of sarcopenia was associated with different consensuses [16-22], we are not aware of studies on this subject in CHC patients.

Therefore, we evaluated if the prevalence of sarcopenia and its associated factors differ when we applied the original EWGSOP1, the revised EWGSOP2, and FNIH consensuses to assess the skeletal muscle status in

patients with chronic hepatitis C (CHC). In addition, we appraised the degree of agreement between these three consensuses employed to define and to diagnose sarcopenia in CHC.

2. Patients and Methods

The current study denotes the extension of a previously reported prospective cross-sectional investigation focused on the association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C [23]. This study is conducted at the Viral Hepatitis Outpatient Clinics, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil, from August 2013 to December 2019. This public health centre is an outpatient care ambulatory of a metropolitan tertiary teaching hospital that admits patients for the treatment of chronic viral hepatitis B and/or C.

2.1. Patients

We prospectively, enrolled 110 consecutive outpatients aged >18 years for body composition evaluations. Each patient was referred to the Viral Hepatitis Outpatient Clinic and met the inclusion criteria of the study for CHC as confirmed by the presence of specific anti-HCV antibodies and HCV-RNA.

All patients with CHC were screened for other hepatic diseases. Six patients refused to participate and one individual, who had initially agreed to take part in this study, failed to complete the questionnaire and was thus excluded from analysis. Other exclusion criteria were age <18 years,

pregnancy, breastfeeding, hepatic encephalopathy, hepatitis B virus (HBV)/HCV or HCV/human immunodeficiency virus (HIV) coinfection, current antiviral treatment, use of corticosteroids, use of exogenous hormones including growth hormone and hormonal contraceptives in the past 12 months, use of medication to treat osteoporosis, the presence of other causes for liver disease than HCV infection and in the event of advanced disease such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease and neoplasia. Patients with decompensated liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma were also excluded.

We included non-cirrhotic or compensated cirrhotic patients. All individuals underwent a detailed physical examination, particularly for the presence of bilateral lower extremity oedema and ascites. The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological, and histological parameters [24]. Compensated cirrhosis was defined as the absence of variceal bleeding, ascites, and oedema on physical examination; jaundice or symptomatic encephalopathy; and decompensated cirrhosis by the presence of any of these complications [25]. None of the patients had signals of fluid overload. The Child-Turcotte-Pugh [26] was scored for all compensated cirrhotic patients. Additionally, all patients included in the study had serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL and absence of ascites confirmed by abdominal ultrasound.

Therefore, the total number of patients included in the present analysis was 103. The participants were from a similar socioeconomic level, as assessed by a previously validated questionnaire [27], which was based on income and educational level. All subjects were natives of Minas Gerais, state

with the following ethnic background: 56.0% of European ancestry, 32% of African ancestry and 12.0% of Amerindian ancestry homogeneously present in each patient, irrespective of their phenotype [28].

2.2. Ethics

All patients who agreed to participate signed the informed consent form and were prospectively selected to participate in this investigation. The study was approved by the Ethics Committee (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE: 61481116.0.0000.5149), Federal University of Minas Gerais and is in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.3. Laboratory parameters

Blood samples were obtained from each patient after 12 h overnight fast for HCV diagnosis, biochemical and haematological evaluation. Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, albumin, total bilirubin, prothrombin activity, total cholesterol and creatinine were evaluated by routine laboratory methods.

2.4. Glomerular filtration rate evaluation

Glomerular filtration rate (eGFR) was estimated by Modification of Diet in Renal Disease equation [29].

2.5. *Physical activity assessment*

Participants habitual physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version validated for the Brazilian population [30]. The physical activity was dichotomised into normal [moderate-to-high categorical scale of IPAQ ≥ 600 metabolic equivalent of task (MET)-min/week] or low (< 600 MET-min/week). A trained person administered the questionnaires.

2.6. *Anthropometry assessment*

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 sweater, belts, and shoes. We used the Quetelet's formula to calculate the BMI: weight divided by the square of body height (kg/m^2) [31] and, for elderly subjects, we used the Lipschitz classification [32].

2.7. *Evaluation of nutritional status*

Malnutrition was classified by using the Controlling Nutritional Status index (Controlling Nutritional Status index score; measured between 0 and 12) as follows: 0 - 1, normal; 2 - 4, light; 5 - 8, moderate; and 9 - 12, severe malnutrition. The Controlling Nutritional Status index score uses serum albumin, cholesterol, and total lymphocyte count [33].

2.8. 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 analysis included the whole body DXA measurements as fat mass (kg), lean mass, and appendicular skeletal mass index, which is the sum of the lean mass of the arms and legs (kg), being considered the functional lean mass [34]. $FM/height^2$, $ASM/height^2$ (appendicular skeletal mass index adjusted by height squared) and $ASM/body\ mass\ index$ (appendicular skeletal mass index adjusted by BMI) were also calculated.

2.8.1. Bone health status evaluation

All the subjects with CHC prospectively underwent scanning of the total lumbar spine ($L_1 - L_4$), total hip, femoral neck, whole-body bone mineral density, and bone mineral content by DXA. The results were compared with age-matched, sex-matched, and ethnicity-matched reference population provided by the manufacturer to generate *T*-score and *Z*-score conforming to The International Osteoporosis Foundation Guidelines [35, 36]. According to the World Health Organization's criteria, [37] 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 menopause, 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 [35 - 37].

2.8.2. Pre-sarcopenia defined as low muscle mass assessment: EWGSOP 1 and FNIH consensus

Pre-sarcopenia is characterized by low muscle mass index or low muscle strength according to the consensus on sarcopenia adopted [13, 15]. Based on EWGSOP 1 and FNIH consensus, pre-sarcopenia was defined as reduced muscle mass index [13, 15]. The cut-off points adopted for low muscle mass index were those recommended by the initial EWGSOP 1 and FNIH consensus [13, 15] (**Table 1**).

2.8.3. Pre-sarcopenia defined as low muscle strength assessment: EWGSOP 2 consensus

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 [38]. We collected three measurements from each hand and used the mean value in all analyses [39]. During handgrip strength measurement, we asked the patient to grip the dynamometer with maximum

strength and hold the grip for 3s. The cut-off points adopted for low muscle strength were those recommended by EWGSOP 2 [14].

Conversely, in consonance with each consensus used, low muscle strength was defined as handgrip strength below 20 and 30 kg for women and men, respectively, according to the EWGSOP 1 consensus [13]. Additionally, when the FNIH consensus was applied, the cut-off points for reduced muscle strength were handgrip strength below 16 and 27 kg for women and men [15], respectively (**Table 1**).

2.8.4. Sarcopenia assessment

Sarcopenia was defined as the presence of both low appendicular skeletal index (ASM/height² or ASM/BMI) and low muscle strength as recommended by initial EWGSOP1, revised EWGSOP2 and FNIH sarcopenia diagnostic consensuses [13-15] (**Table 1**).

Table 1. EWGSOP 1, EWGSOP 2 and FNIH cut-off points for sarcopenia

| Cut-off points for sarcopenia | EWGSOP 1 ^a | EWGSOP 2 ^a | FNIH ^b |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Handgrip strength (Kg) | | | |
| Women | <20 | <16 | <16 |
| Men | <30 | <27 | <27 |
| Skeletal muscle index (ASM/height ² or ASM/BMI) | | | |
| Women | <5.50 | <6 | <0.512 |
| Men | <7.26 | <7 | <0.789 |

EWGSOP 1, initial European Working Group on Sarcopenia in Older People; EWGSOP 2, revised European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project; ASM, appendicular skeletal mass; BMI. Body mass index.

a, Skeletal muscle index (ASM/height²)

b, Skeletal muscle index (ASM/BMI)

2.8.5. Sarcopenic obesity assessment

Sarcopenic obesity was defined as the presence of both sarcopenia and body fat percentage >27% and >38% for men and women, respectively [13-15; 40].

2.9. Statistical analysis

Data were analysed with SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) statistical software package version 17.0. Descriptive statistics were used to provide information regarding the demographic, clinical, 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. For comparisons of medians, the Mann-Whitney U or Kruskal - Wallis and, for means, the Student's t-test or ANOVA were used.

Kappa test was used to analyse the degree of agreement between sarcopenia frequencies evaluated by EWGSOP 1, EWGSOP 2 and FNIH consensuses. The level of agreement was categorized, in accordance with the kappa statistic, as follows(15): perfect ($\kappa = 1$); almost perfect ($\kappa, 0.81 - 0.99$); substantial ($\kappa, 0.61 - 0.80$); moderate ($\kappa, 0.41 - 0.60$); fair ($\kappa, 0.21 - 0.40$); and slight ($\kappa, 0.01 - 0.20$) [41, 42].

Associations between sarcopenia and the following variables: demographics (sex; age), clinical data (hypertension; diabetes mellitus type 2), stage of liver disease (patients without cirrhosis; patients with compensated cirrhosis), bone health status (osteoporosis and total bone mineral content as

independent variable in model 1 and in model 2, respectively), renal function, malnutrition and lifestyle data (sedentary lifestyle, low physical activity <600 MET-min per week) were evaluated by univariate analysis. 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.

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

3.0 Results

3.1. Characteristics of the study population and the presence of sarcopenia based on EWGSOP 1, EWGSOP 2 and FNIH consensuses

The characteristics of individuals included in the study are summarized in **Table 2**. Among CHC patients ($n = 103$), 69 (67.0%) were non-cirrhotic and 34 (33.0%) had compensated cirrhosis [Child-Turcotte-Pugh score A5, 19 (55.9%) and A6, 15 (44.1%)]. The frequency of cirrhosis was higher in males than females (**Table 2**). Patients with compensated cirrhosis [$n = 22/34$ (64.7%)] were more likely to have high blood pressure ($P = 0.003$) than non-cirrhotic patients [$n = 23/69$ (33.3%)] (**Table 2**). Regarding nutritional status, removing underweight patients ($n = 3$) from the analysis [$n = 100$; eutrophic, $n = 46$ (46.0%); overweight and obesity, $n = 54$ (54.0%)], overweight/obesity was more frequent [$P = 0.02$; OR = 2.65; 95%CI 95% = 1.13 - 6.21] in CHC patients without cirrhosis (62.1%) than in those with compensated cirrhosis (38.2%). Low skeletal muscle mass adjusted by height squared tended to be lower ($P =$

0.06) in male hepatitis C-infected patients with compensated cirrhosis (7.9 ± 1.2) than in those without cirrhosis (8.4 ± 1.2) (**Table 2**).

Regarding the consensus on sarcopenia definition and diagnosis, specifically in those whose skeletal muscle mass was adjusted by height squared, the prevalence of sarcopenia varied from 8.7% to 9.7%. Based on the initial EWGSOP1 consensus, pre-sarcopenia (low muscle mass index) and low muscle strength were observed in 15.5% (16/103) and 28.2% (29/103) of the patients, respectively (**Table 2**). When we employed the EWGSOP2 definition, 20.4% (21/103) and 13.6% (14/103) of the patients had the diagnosis of pre-sarcopenia (low muscle strength) and low muscle mass index, respectively (**Table 1**). In the univariate analysis, the diagnosis of low muscle mass index ($P < 0.001$), low muscle strength ($P < 0.001$) and sarcopenia ($P < 0.001$) using EWGSOP1 was independently associated with the similar EWGSOP2 diagnostic parameters.

On the other hand, based on the FNIH consensus, *i.e.*, the skeletal muscle mass is adjusted by body mass index, pre-sarcopenia (low muscle mass index), low muscle strength and sarcopenia were observed in 15.5% (16/103), 28.2% (29/103) and 9.7% (10/103) of the patients, respectively (**Table 2**). Neither pre-sarcopenia detected by EWGSOP1 ($P = 0.76$) nor low muscle mass index identified by EWGSOP2 ($P = 0.97$) was associated with FNIH-related pre-sarcopenia. Nevertheless, low muscle strength criterion as well as sarcopenia diagnosis based on FNIH consensus were associated with EWGSOP1 - and EWGSOP2-related equivalent parameters ($P < 0.01$).

Sixteen (15.5%) patients with CHC met one or more of the three consensus on sarcopenia adopted in this study (**Table 2 and Figure 1A**). Six

(37.5%) patients fulfilled at least one consensus on sarcopenia diagnosis [FNIH ($n = 5$) or EWGSOP1 ($n = 1$)] (**Figure 1A**). Seven patients (43.8%) met two consensuses [EWGSOP1 and EWGSOP2 ($n = 5$; 31.3%); EWGSOP1 and FNIH ($n = 1$; 6.3%); EWGSOP2 and FNIH ($n = 1$; 6.3%)]. Three patients (18.8%) were considered sarcopenic based on the three consensuses comprised in the current investigation (**Figure 1A**).

No difference was observed when sarcopenic patients with chronic hepatitis C were stratified according to the degree of liver fibrosis into two subgroups [$P = 0.32$; OR = 1.72; CI 95% = 0.58 - 5.13]: patients without cirrhosis [9/69 (13.0%)] (**Figure 1B**) and patients with compensated cirrhosis [7/34 (20.6%)] (**Figure 1C**).

Table 2. Demographic, clinical, nutritional status data and dual X-ray absorptiometry-derived measurements of patients with chronic hepatitis C ($n = 103$).

| Variables | Stage of liver disease | | | <i>P</i> value |
|---|-------------------------|------------------------------------|---|----------------|
| | TOTAL <i>n</i> = 103 | Without cirrhosis <i>n</i> = 69 | With compensated cirrhosis <i>n</i> = 34 | |
| Demographics | | | | |
| Male <i>n</i> (%) | 77 (74.8) | 46 (66.7) | 31 (91.2) | 0.007 |
| Female <i>n</i> (%) | 26 (25.2) | 23 (33.3) | 3 (8.8) | |
| Age (years) ^a | 50.6 ± 11.3 | 49.6 ± 12.0 | 52.7 ± 9.4 | 0.16 |
| Clinical data | | | | |
| DM | 22 (21.4) | 12 (17.4) | 10 (29.4) | 0.16 |
| HTN | 45 (43.7) | 23 (33.3) | 22 (64.7) | 0.003 |
| Bone health status | | | | |
| Low bone mass <i>n</i> (%) ^b | 36 (35.0) | 21 (30.4) | 15 (44.0) | 0.20 |
| Low bone mass to age <i>n</i> (%) | 5 (4.9) | 2 (2.9) | 3 (8.8) | |
| Osteopenia <i>n</i> (%) | 20 (19.4) | 14 (20.3) | 6 (17.6) | |
| Osteoporosis <i>n</i> (%) | 11 (10.7) | 5 (7.2) | 6 (17.6) | |
| Total body BMD (g/cm ²) | 1.1 ± 0.4 | 1.1 ± 0.1 | 1.1 ± 0.1 | |
| Total body BMC (g) | 2366.9 ± 482.5 | 2369.4 ± 489.4 | 2361.9 ± 475.4 | 0.94 |
| Renal function | | | | |
| eGFR (ml/min) ^c | 102.0 (87.0 - 124.3) | 102.0 (83.9 - 129.1) | 104.7 (88.8 - 115.4) | 0.68 |
| Lifestyle data | | | | |
| IPAQ (<600 MET _{min} /week) | 38 (36.9) | 25 (36.2) | 13 (38.2) | 0.84 |

n, number of subjects; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BMD, bone mineral density; BMC, bone mineral content; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilizing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (short): normal (normal: ≥600 MET_{min}/week); kg, kilogram; m, meters; BMI, body mass index; EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project. *P* values ≤ 0.05 were considered significant. 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 or non-normal continuous variables, respectively. a, Mean ± standard deviation; b, Median [(interquartile range), 25th - 75th percentile]; c, eGFR estimate by Modification of Diet in Renal Disease; d, Assessment of malnutrition: Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to COntrolling NUTritional Status index scores. e, Skeletal muscle status was assessed by the original European Working Group on Sarcopenia in Older People 1 and/or the revised European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 and/or The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project.

(continuation) Table 2. Demographic, clinical, nutritional status data and dual X-ray absorptiometry-derived measurements of patients with chronic hepatitis C ($n = 103$).

| Variables | Stage of liver disease | | | <i>P</i> value |
|--|-------------------------|------------------------------------|---|----------------|
| | TOTAL <i>n</i> = 103 | Without cirrhosis <i>n</i> = 69 | With compensated cirrhosis <i>n</i> = 34 | |
| Nutritional status data | | | | |
| Body Weight (Kg) ^c | 72.9 (63.0 - 85.1) | 73.7 (62.6 - 86.4) | 71.5 (63.6 - 81.9) | 0.70 |
| Height (m) ^c | 1.7 (1.6 - 1.7) | 1.7 (1.6 - 1.7) | 1.7 (1.6 - 1.8) | 0.06 |
| Body mass index (kg/m ²) ^c | 26.0 (23.5 - 28.9) | 26.3 (23.7 - 30.2) | 25.2 (23.1 - 27.8) | 0.20 |
| Body mass classification | | | | |
| Underweight | 3 (2.9) | 3 (4.3) | 0 (0.0) | 0.04 |
| Eutrophic | 46 (44.7) | 25 (36.2) | 21 (61.8) | |
| Overweight | 34 (33.0) | 24 (34.8) | 10 (29.4) | |
| Obese | 20 (19.4) | 17 (24.7) | 3 (8.8) | |
| Assessment of malnutrition ^d | | | | |
| Absent | 60 (58.3) | 41 (59.4) | 19 (55.9) | 0.85 |
| Light | 41 (39.8) | 27 (39.1) | 14 (41.2) | |
| Moderate | 2 (1.9) | 1 (1.5) | 1 (2.9) | |
| Skeletal muscle status | | | | |
| Muscle strength | | | | |
| Handgrip strength (kg) ^a | 31.6 ± 10.4 | 31.2 ± 11.2 | 32.6 ± 8.6 | 0.40 |
| Male | 35.0 ± 9.6 | 35.9 ± 10.4 | 33.6 ± 8.3 | 0.31 |
| Female | 21.8 ± 4.9 | 21.7 ± 5.2 | 22.4 ± 1.8 | 0.82 |
| Appendicular skeletal muscle mass (kg) ^a | | | | |
| Male | 22.6 ± 3.9 | 23.0 ± 3.8 | 22.0 ± 4.0 | 0.28 |
| Female | 16.6 ± 4.1 | 16.9 ± 4.3 | 14.5 ± 0.8 | 0.36 |
| Skeletal muscle mass index (kg/m ²) ^a | | | | |
| Male | 8.2 ± 1.1 | 8.4 ± 1.0 | 7.9 ± 1.2 | 0.06 |
| Female | 6.9 ± 1.4 | 7.0 ± 1.5 | 6.2 ± 1.0 | 0.38 |
| Skeletal muscle mass index (kg/BMI) ^a | | | | |
| Male | 0.877 ± 0.111 | 0.877 ± 0.111 | 0.850 ± 0.112 | 0.29 |
| Female | 0.583 ± 0.087 | 0.581 ± 0.083 | 0.593 ± 0.092 | 0.84 |

n, number of subjects; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BMD, bone mineral density; BMC, bone mineral content; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilizing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (short): normal (normal: ≥600 MET-min/week); kg, kilogram; m, meters; BMI, body mass index; EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project. *P* values ≤ 0.05 were considered significant. 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 or non-normal continuous variables, respectively. a, Mean ± standard deviation; b, Median [(interquartile range), 25th - 75th percentile]; c, eGFR estimate by Modification of Diet in Renal Disease; d, Assessment of malnutrition: Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to Controlling Nutritional Status index scores. e, Skeletal muscle status was assessed by the original European Working Group on Sarcopenia in Older People 1 and/or the revised European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 and/or The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project.

Table 2. Demographic, clinical, nutritional status data and dual X-ray absorptiometry-derived measurements of patients with chronic hepatitis C ($n = 103$).

| Variables | Stage of liver disease | | | <i>p</i> value |
|---|-------------------------|---------------------------------------|--|----------------|
| | TOTAL <i>n</i> = 103 | Without cirrhosis <i>n</i> = 69 | With compensated cirrhosis <i>n</i> = 34 | |
| EWGSOP1 consensus | | | | |
| Pre-sarcopenia (low muscle mass index) | 16 (15.5) | 9 (13.0) | 7 (20.6) | 0.32 |
| Low muscle strength | 29 (28.2) | 18 (26.1) | 11 (32.4) | 0.51 |
| Sarcopenia | 10 (9.7) | 5 (7.2) | 5 (14.7) | 0.23 |
| EWGSOP2 consensus | | | | |
| Pre-sarcopenia (low muscle strength) | 21 (20.4) | 12 (17.4) | 9 (26.5) | 0.29 |
| Low muscle mass | 14 (13.6) | 9 (13.0) | 5 (14.7) | 0.52 |
| Sarcopenia | 9 (8.7) | 6 (8.7) | 3 (8.8) | 0.98 |
| FNIH consensus | | | | |
| Pre-sarcopenia (low muscle mass index) | 29 (28.2) | 18 (26.1) | 11 (32.4) | 0.51 |
| Low muscle strength | 21 (20.4) | 12 (17.4) | 9 (26.5) | 0.28 |
| Sarcopenia | 10 (9.7) | 6 (8.7) | 4 (11.8) | 0.62 |
| Patients who met one or more of the three skeletal muscle status consensuses ^e | | | | |
| Low muscle mass index | 41 (39.8) | 25 (36.2) | 16 (47.1) | 0.29 |
| Low muscle strength | 29 (28.2) | 18 (26.1) | 11 (32.4) | 0.50 |
| Sarcopenia | 16 (15.5) | 9 (13.0) | 7 (20.6) | 0.23 |

n, number of subjects; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BMD, bone mineral density; BMC, bone mineral content; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilizing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (short): normal (normal: ≥ 600 MET-min/week); kg, kilogram; m, meters; BMI, body mass index; EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project. *P* values ≤ 0.05 were considered significant. 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 or non-normal continuous variables, respectively. a, Mean \pm standard deviation; b, Median [(interquartile range), 25th - 75th percentile]; c, eGFR estimate by Modification of Diet in Renal Disease; d, Assessment of malnutrition: Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to COntrolling NUTritional Status index scores. e, Skeletal muscle status was assessed by the original European Working Group on Sarcopenia in Older People 1 and/or the revised European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 and/or The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project.

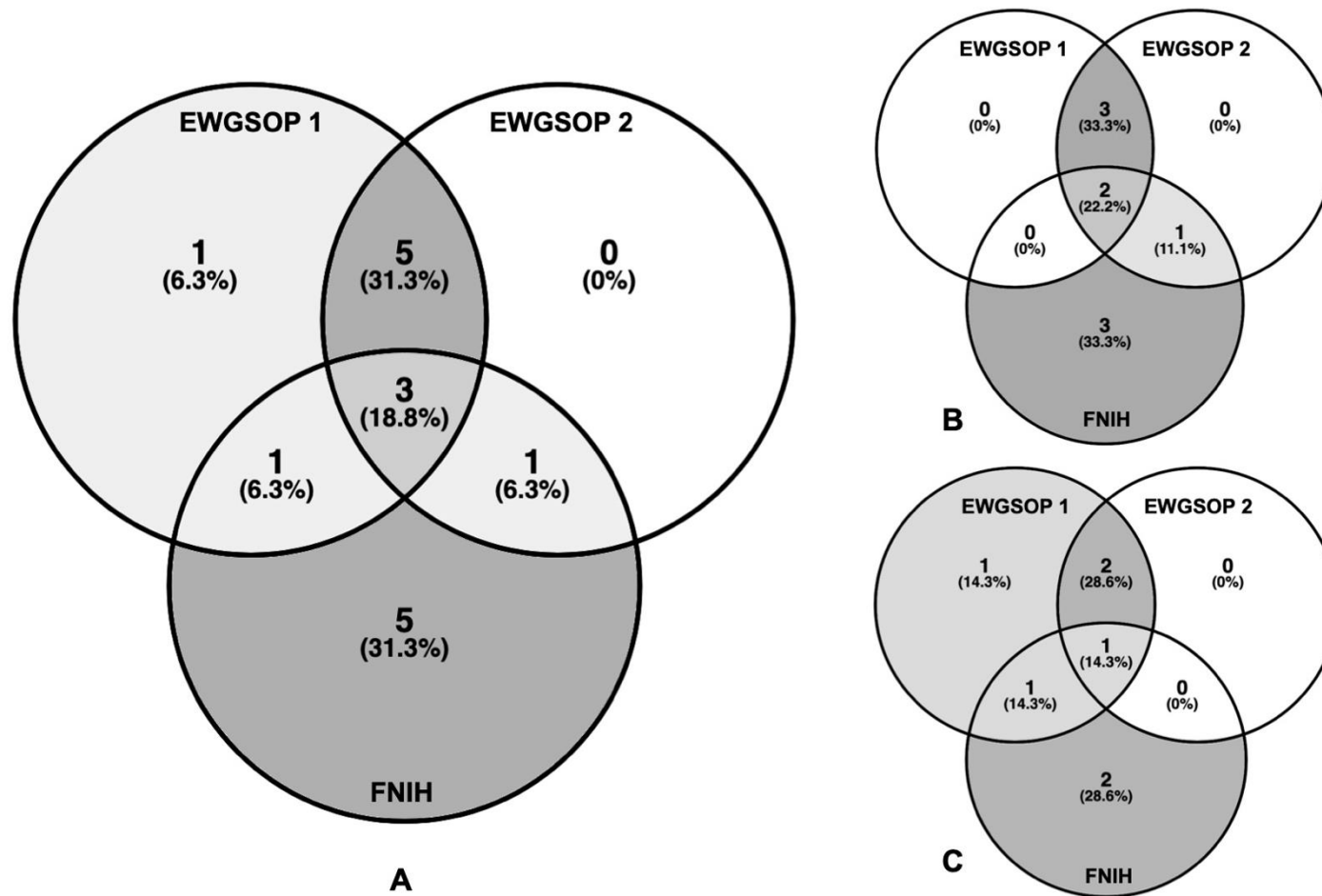


Figure 1. Venn diagram displaying the percentage of patients with chronic hepatitis C who had sarcopenia diagnosis [n (%)] assessed by European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP 1) and/or EWGSOP 2 and/or The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) consensuses [16/103 (15.5%)] (A). Sarcopenic patients with chronic hepatitis C stratified according to the degree of liver fibrosis into two subgroups: patients without cirrhosis [9/69 (13.0%)] (B) and patients with compensated cirrhosis [7/34 (20.6%)] (C).

3.2. *Agreement between the three different consensuses in diagnosing sarcopenia among patients with CHC: EWGSOP1, EWGSOP2 and FNIH*

Taking into account the whole patients included in this study, “almost perfect” agreement was found between EWGSOP1 and EWGSOP2 for detecting sarcopenia (**Table 3**). The degree of agreement between these two consensuses varied from “almost perfect” to “substantial” when patients with CHC were stratified by sex and by the degree of liver fibrosis (**Table 3**).

The degree of agreement of FNHI and both EWGSOP (EWGSOP1 and EWGSOP2) employed to diagnose sarcopenia assorted from “substantial” to “fair”. No agreement was observed between FNIH and EWGSOP2 criteria for detecting sarcopenia in male patients with CHC ($k = 0.22$, $P = 0.12$) nor in those patients with compensated cirrhosis [$n = 34$ ($k = 0.21$, $P = 0.32$)] (**Table 3**).

Table 3. The degree of agreement between the three different sarcopenia consensuses: European Working Group on Sarcopenia in Older People consensuses (EWGSOP1), EWGSOP2 and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH), respectively, in patients chronically infected with hepatitis C virus.

| Variables/Criteria | EWGSOP1 vs. EWGSOP2 | | EWGSOP1 vs. FNIH | | EWGSOP2 vs. FNIH | |
|--|---------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | κ | κ (95%CI) | κ | κ (95%CI) | κ | κ (95%CI) |
| Sex distribution | | | | | | |
| Women | 0.78 ^a | 0.37 - 1.00 | 0.46 | -0.18 - 1.00 | 0.78 ^a | 0.37 - 1.00 |
| Men | 0.84 ^a | 0.63 - 1.00 | 0.30 | -0.02 - 0.63 | 0.22 | -0.11 - 0.54 |
| Stage of liver disease distribution | | | | | | |
| Without cirrhosis | 0.90 ^a | 0.71 - 1.00 | 0.31 | -0.07 - 0.69 | 0.45 ^a | 0.08 - 0.82 |
| With compensated cirrhosis | 0.72 ^a | 0.36 - 1.00 | 0.36 | -0.08 - 0.81 | 0.21 | -0.26 - 0.67 |
| TOTAL | 0.83 ^a | 0.63 - 1.00 | 0.33 ^a | 0.05 - 0.63 | 0.36 ^a | 0.07 - 0.66 |

EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; κ , Cohen's kappa coefficient; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus. a, *P*-values is significant at the 0.01 level.

3.3. Sarcopenic patients with chronic hepatitis C: descriptive data

The characteristics of the patients with CHC and sarcopenia assessed by one or more of the three skeletal muscle status consensus adopted in this study are summarized in **Table 4**. The mean age (52.9 vs. 50.2 yrs.; $P = 0.39$), sex [13/16 (81.3%) vs. 64/87 (73.6%) males; $P = 0.52$], and the presence of hepatic cirrhosis [7/16 (43.8% vs. 27/87 (31.0%); $P = 0.32$) did not differ between patients with and without sarcopenia, respectively.

Concerning the BMI classification, 10/16 (62.5%), 5/16 (31.3%) and 1/16 (6.3%) of the sarcopenic patients were classified as eutrophic, overweight and underweight, respectively. The three patients (18.8%) who were considered sarcopenic based on the three consensus, all were classified as eutrophic. When skeletal muscle mass was adjusted by BMI, 5 (31.3%) were overweight.

Regarding the body fat percentage extent, 9/16 (56.3%) patients were detected with sarcopenic obesity. Six of 9 (66.7%) met the FNIH consensus on sarcopenia definition. Additionally, out of 10 patients who fulfilled FNIH criteria, 6 (60.0%), 4 (40.0%) and 3 (30.0%) patients had hypertension, sedentary lifestyle and diabetes mellitus type 2, respectively.

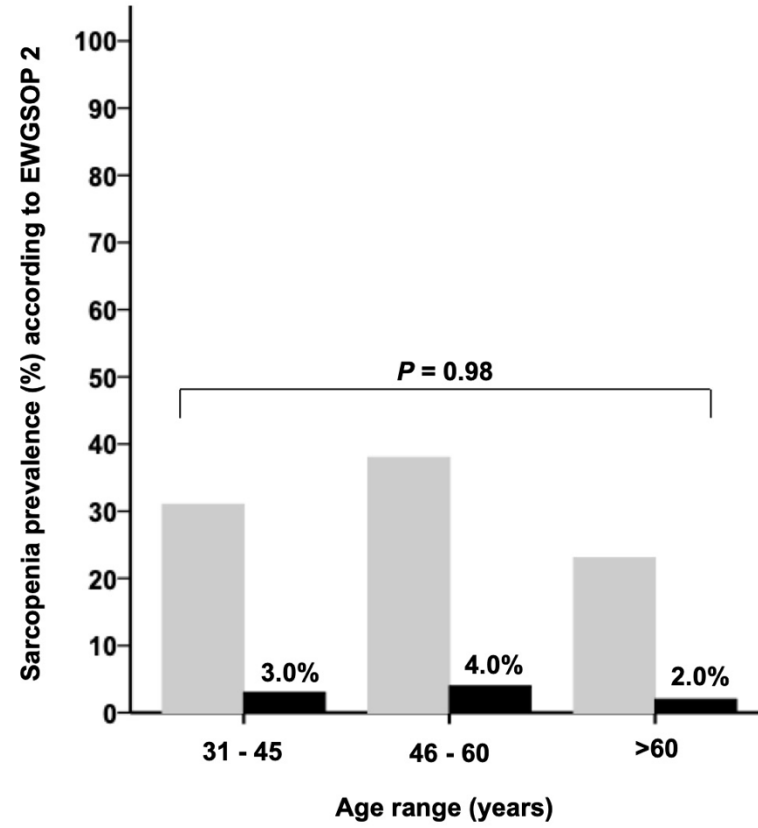
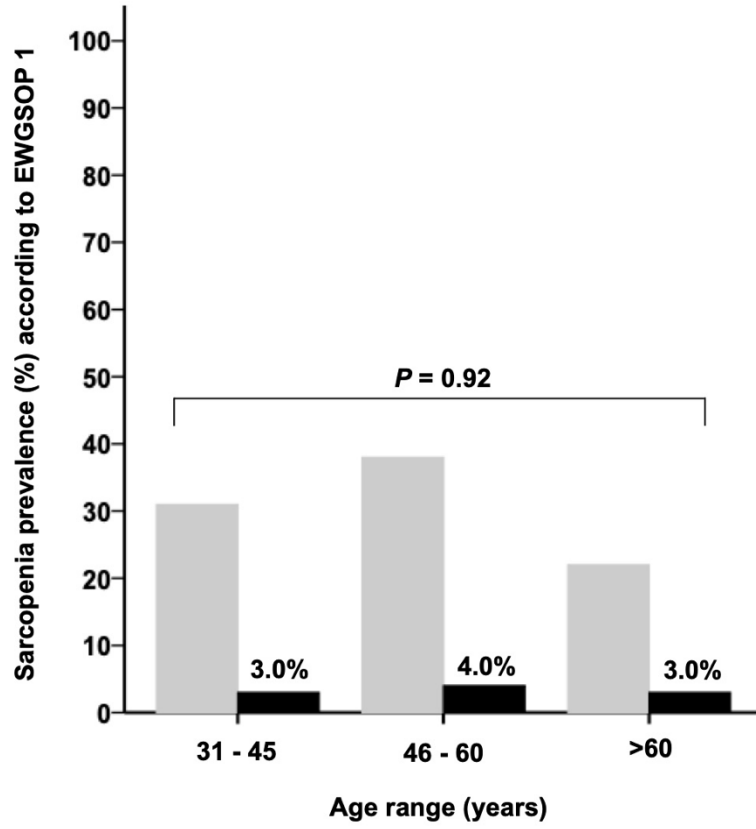
When skeletal muscle mass was adjusted by height squared, 7/11 (63.6%) patients had some degree of malnutrition ranging from light to moderate.

The frequency of bone low mass was uniformly distributed between the FNIH [5/10 (50.0%) and both EWGSOP (1, 2) [6/11 (54.5%)] consensus.

Concerning the muscle strength evaluation, 15/16 (93.8%) patients had the diagnosis of low muscle strength based on revised cut-offs, excluding only one sarcopenic patient who met EWGSOP1 consensus.

In order to evaluate whether the difference of sarcopenia prevalence was because of aging, we stratified the CHC patients by age range. No difference was observed in the sarcopenia diagnosed by diverse consensuses, EWGSOP1 ($P = 0.92$), EWGSOP2 ($P = 0.92$) and FNIH ($P = 0.45$) between the age groups (**Figure 2**). Furthermore, the sarcopenia frequency was not different when patients who met one or more of the three skeletal muscle status consensuses, EWGSOP1, EWGSOP2 and FNIH, were categorised in different age groups (**Figure 2 D**).

No difference was observed in the frequency of osteoporosis among sarcopenic patients ($P = 0.29$) stratified by age groups. Concerning the non-sarcopenic group ($n = 87$), the prevalence of osteoporosis tended to be higher in the older [4.6% (age range, > 60 years)] than in the young [3.4% (age range, ≤ 60 years)] patients ($P = 0.06$).



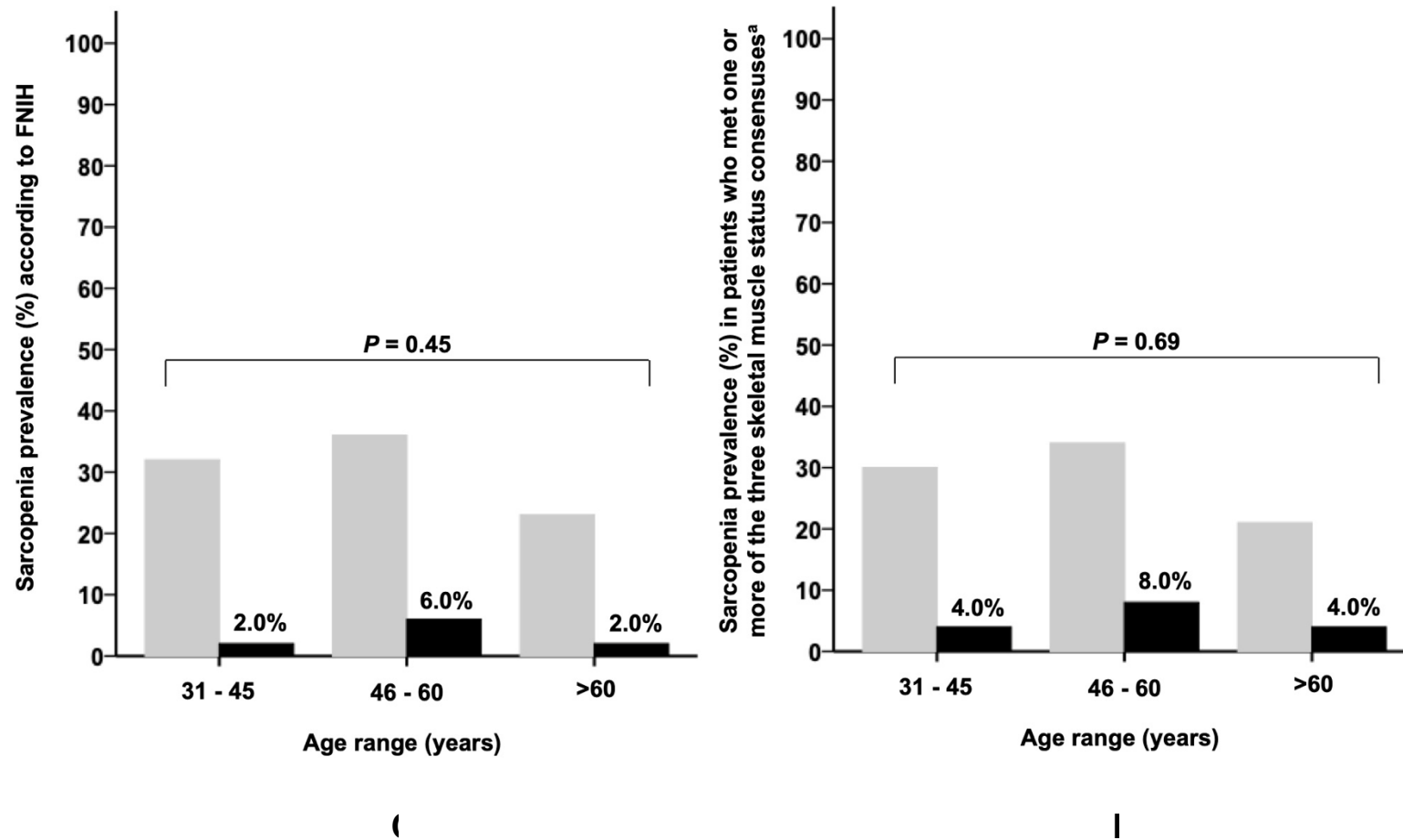


Figure 2. Prevalence of sarcopenia according to the age range of patients with chronic hepatitis C as determined by different sarcopenia consensuses. The European Working Group on Sarcopenia in Older People [EWGSOP1 (A), EWGSOP2 (B)]; [The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus FNIH (C)]. One hundred and one patients were included in this analysis.

Table 4. Demographic, nutritional, body composition, clinical and lifestyle characteristics of sarcopenic patients with chronic hepatitis C ($n = 16$).

| Patient | sex | Age (yrs.) | BMI (kg/m ²) | BMI ^a | ASMI (kg/m ²) | ASMI (kg/BMI) | Muscle Strength (kg) | Malnutrition ^b | Osteoporosis /osteopenia ^c | % Body Fat | Sarcopenic obesity ^d | Cirrhosis ^e | Low IPAQ ^f | DM | HTN |
|---------------------------------------|-----|------------|--------------------------|------------------|---------------------------|---------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|----|-----|
| EWGSOP 1+ EWGSOP 2 + FNHI consensuses | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1A | M | 58 | 23.6 | Eutrophic | 6.7 | 0.714 | 14.5 | Moderate | + | 25.0 | - | - | + | - | + |
| 2A | M | 53 | 19.8 | Eutrophic | 5.4 | 0.722 | 22.5 | Absent | + | 26.0 | - | + | - | + | + |
| 3A | F | 40 | 19.9 | Eutrophic | 4.3 | 0.463 | 10.3 | Moderate | - | 39.3 | + | - | - | - | - |
| EWGSOP 1 + EWGSOP 2 consensuses | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4A | M | 64 | 20.0 | Underweight | 6.8 | 0.921 | 19.2 | Light | + | 19.9 | - | - | - | - | - |
| 5A | M | 54 | 21.7 | Eutrophic | 6.8 | 0.890 | 26.0 | Absent | + | 24.6 | - | + | + | - | - |
| 6A | M | 52 | 18.8 | Eutrophic | 6.7 | 0.980 | 23.0 | Moderate | - | 20.0 | - | + | + | - | - |
| 7A | F | 33 | 21.8 | Eutrophic | 5.3 | 0.575 | 15.0 | Absent | - | 42.5 | + | - | - | - | - |
| 8A | M | 62 | 20.1 | Eutrophic | 6.2 | 0.896 | 20.4 | Moderate | + | 30.9 | + | - | + | - | + |

M, male; F, female; BMI, Body mass index; kg, kilogram; m, meters; ASMI, appendicular skeletal mass index ($ASM/height^2$); +, presence; -, absence; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; DM, diabetes mellitus, HTN, blood arterial hypertension.

a, BMI classification according to the World Health Organization criteria and to the Lipschitz classification in elderly individuals;

b, Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to CONUT scores;

c, According to the adopted World Health Organization criteria in men aged > 50 years, the T-score of osteopenia is between -1.0 and -2.49 standard deviation (SD) below the young average value and of osteoporosis is ≥ -2.5 SD below the young normal mean for men, and the Z-score of low bone mass is ≤ -2.0 SD below the expected range in men aged < 50 years and women in the menacme.

d, Low muscle strength and body fat percentage greater than 27% in men and 38% in women, respectively;

e, Compensated cirrhosis in all positive cases [Child-Turcotte-Pugh score (A5)];

f, International Physical Activity Questionnaire low <600 MET - min/week.

(Continuation)Table 4. Demographic, nutritional, body composition, clinical and lifestyle characteristics of sarcopenic patients with chronic hepatitis C ($n = 16$).

| Patient | sex | Age (Yrs.) | BMI (kg/m ²) | BMI ^a | ASMI (kg/m ²) | ASMI (kg/BMI) | Muscle Strength (kg) | Malnutrition ^b | Osteoporosis /osteopenia ^c | % Body Fat | Sarcopenic obesity ^d | Cirrhosis ^e | Low IPAQ ^f | DM | HTN |
|-----------------------------|-----|------------|--------------------------|------------------|---------------------------|---------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|----|-----|
| EWGSOP 1 + FNHI consensuses | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9A | M | 67 | 24.0 | Eutrophic | 7.2 | 0.745 | 26.9 | Light | + | 28.1 | + | + | + | - | + |
| EWGSOP 2 + FNHI consensuses | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10A | F | 33 | 25.6 | Overweight | 5.5 | 0.487 | 15.5 | Absent | - | 45.7 | + | - | - | - | - |
| EWGSOP 1 consensus | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11A | M | 44 | 20.3 | Eutrophic | 6.2 | 0.944 | 29.3 | Light | - | 25.0 | - | + | + | + | + |
| FNHI consensus | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12A | M | 53 | 22.8 | Eutrophic | 8.0 | 0.723 | 23.9 | Absent | + | 19.4 | - | - | + | - | - |
| 13A | M | 55 | 27.5 | Overweight | 8.3 | 0.761 | 23.3 | Light | - | 31.2 | + | - | - | - | - |
| 14A | M | 62 | 29.7 | Overweight | 7.7 | 0.776 | 14.9 | Absent | - | 34.4 | + | + | - | + | + |
| 15A | M | 60 | 28.0 | Overweight | 8.2 | 0.752 | 21.2 | Absent | - | 30.6 | + | + | + | + | + |
| 16A | M | 56 | 28.9 | Overweight | 8.5 | 0.720 | 26.2 | Absent | + | 30.3 | + | - | - | - | + |

M, male; F, female; BMI, Body mass index; kg, kilogram; m, meters; ASMI, appendicular skeletal mass index ($ASM/height^2$); +, presence; -, absence; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; DM, diabetes mellitus, HTN, blood arterial hypertension.

a, BMI classification according to the World Health Organization criteria and to the Lipschitz classification in elderly individuals;

b, Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to CONUT scores;

c, According to the adopted World Health Organization criteria in men aged > 50 years, the T-score of osteopenia is between -1.0 and -2.49 standard deviation (SD) below the young average value and of osteoporosis is ≥ -2.5 SD below the young normal mean for men, and the Z-score of low bone mass is ≤ -2.0 SD below the expected range in men aged < 50 years and women in the menacme.

d, Low muscle strength and body fat percentage greater than 27% in men and 38% in women, respectively;

e, Compensated cirrhosis in all positive cases [Child-Turcotte-Pugh score (A5)];

f, International Physical Activity Questionnaire low <600 MET - min/week.

3.4. Factors associated with sarcopenia in patients with chronic hepatitis C

3.4.1. Sarcopenia diagnosis based on EWGSOP1 consensus

In the univariate analysis, compensated liver cirrhosis, osteoporosis, low physical activity, and malnutrition were selected (**Table 5**). Osteoporosis, low physical activity, and malnutrition remained independently associated with sarcopenia in the multivariate analysis (**Table 6**). When the independent variable characterising bone health status was bone mineral content (Model 2), bone mineral content, low physical activity, and malnutrition remained independently associated with sarcopenia in the multivariate analysis (**Table 6**).

3.4.2. Sarcopenia diagnosis based on EWGSOP2 consensus

In the univariate analysis, osteoporosis and malnutrition were selected (**Table 5**). Osteoporosis remained independently associated with sarcopenia in the multivariate analysis (**Table 6**). In Model 2, bone mineral content remained independently associated with sarcopenia in the multivariate analysis (**Table 6**).

3.4.3. Sarcopenia diagnosis based on FNIH consensus

In the univariate analysis, bone mineral content (Model 2) and malnutrition were selected (**Table 5**). However, in the multivariate analysis, neither bone mineral content (OR = 0.84; 95%CI = 0.71 - 1.00; $P = 0.05$) nor

malnutrition (OR = 1.00; 95%CI = 0.28 - 3.52; $P = 1.00$) remained independently associated with sarcopenia (**Table 6**).

When the factors associated with sarcopenia were analysed including patients who met one or more of the three skeletal muscle status consensuses, EWGSOP1, EWGSOP2 and FNIH, bone mineral content remained independently associated with sarcopenia in the multivariate analysis (**Table 6**).

Table 5. Variables associated with skeletal muscle status according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus (EWGSOP1), EWGSOP2 and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) in patients chronically infected with hepatitis C virus ($n = 103$).

| Variable/Criteria | Skeletal muscle status ^a | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------|----------------------------|-----------------------|--------|----------------------------|------------------------|------|
| | EWGSOP1 | | | EWGSOP2 | | | FNIH | | |
| | Non-sarcopenia $n = 93$ | Sarcopenia $n = 10$ | P | Non-sarcopenia $n = 94$ | Sarcopenia $n = 9$ | P | Non-sarcopenia $n = 93$ | Sarcopenia $n = 10$ | P |
| Demographics | | | | | | | | | |
| Male n (%) | 69 (74.2) | 8 (80.0) | 0.69 | 71 (75.5) | 6 (66.7) | 0.56 | 69 (74.2) | 8 (80.0) | 0.68 |
| Female n (%) | 24 (25.8) | 2 (20.0) | | 23 (24.5) | 3 (33.3) | | 24 (25.8) | 2 (20.0) | |
| Age (years) ^b | 50.4 ± 11.3 | 52.7 ± 10.9 | 0.54 | 50.7 ± 11.2 | 49.9 ± 11.8 | 0.84 | 50.3 ± 11.3 | 53.7 ± 10.2 | 0.37 |
| Clinical data | | | | | | | | | |
| DM | 20 (21.5) | 2 (20.0) | 1.0 | 21 (22.3) | 1 (11.1) | 0.68 | 19 (20.4) | 3 (30.0) | 0.44 |
| HTN | 40 (43.0) | 5 (50.0) | 0.67 | 42 (44.7) | 3 (33.3) | 0.73 | 39 (41.9) | 6 (60.0) | 0.27 |
| Stage of liver disease | | | | | | | | | |
| Non-cirrhotic | 64 (68.8) | 5 (50.0) | 0.23 | 63 (67.0) | 6 (66.7) | 0.98 | 63 (67.7) | 6 (60.0) | 0.62 |
| compensated cirrhotic | 29 (31.2) | 5 (50.0) | | 31 (33.0) | 3 (33.0) | | 30 (32.3) | 4 (40.0) | |
| Bone status | | | | | | | | | |
| Osteoporosis | 7 (7.5) | 4 (40.0) | 0.002 | 7 (7.4) | 4 (44.4) | 0.001 | 10 (10.8) | 1 (10.0) | 0.94 |
| Total body BMC (g) | 2416.2 ± 471.9 | 1909.6 ± 392.6 | 0.001 | 2418.6 ± 465.4 | 1827.0 ± 301.9 | <0.001 | 2398.3 ± 480.6 | 2074.9 ± 414.9 | 0.04 |

EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project; n, number of subjects; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BMC, bone mineral content; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilizing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (short): normal (normal: ≥ 600 MET-min/week); g, gram. P values ≤ 0.05 were considered significant. 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 or non-normal continuous variables, respectively.

a, Skeletal muscle status was assessed by EWGSOP1 or EWGSOP2 or FNIH consensus; b, Mean \pm standard deviation;

c, Assessment of malnutrition: Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to COntrolling NUTritional Status index scores.

Table 5. Variables associated with skeletal muscle status according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus (EWGSOP1), EWGSOP2 and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) in patients chronically infected with hepatitis C virus ($n = 103$) in patients chronically infected with hepatitis C virus ($n = 103$).

| Variable/Criteria | Skeletal muscle status | | | | | | | | |
|---|----------------------------|------------------------|-------|----------------------------|-----------------------|------|----------------------------|------------------------|------|
| | EWGSOP1 | | | EWGSOP2 | | | FNIH | | |
| | Non-sarcopenia $n = 93$ | Sarcopenia $n = 10$ | P | Non-sarcopenia $n = 94$ | Sarcopenia $n = 9$ | P | Non-sarcopenia $n = 93$ | Sarcopenia $n = 10$ | P |
| Renal function | | | | | | | | | |
| eGFR <60 ml/min | 9 (9.7) | 1 (10.0) | 1.0 | 9 (9.6) | 1 (11.1) | 1.0 | 9 (9.7) | 1 (10.0) | 1.0 |
| Lifestyle data | | | | | | | | | |
| IPAQ (<600 MET _{min} /week) | 32 (34.4) | 6 (60.0) | 0.11 | 34 (36.2) | 4 (44.4) | 0.62 | 33 (35.5) | 5 (50.0) | 0.36 |
| Assessment of malnutrition ^c | | | | | | | | | |
| Absent | 57 (61.3) | 3 (30.0) | | 56 (59.6) | 4 (44.4) | | 54 (58.1) | 6 (60.0) | |
| Light | 36 (38.7) | 5 (50.0) | 0.004 | 38 (40.4) | 3 (3.33) | 0.01 | 38 (40.9) | 3 (30.0) | 0.20 |
| Moderate | 0 (0.0) | 2 (20.0) | | 0 (0.0) | 2 (22.2) | | 1 (1.1) | 1 (10.0) | |

EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project; n, number of subjects; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BMC, bone mineral content; eGFR, estimated glomerular filtration rate by utilizing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (short): normal (normal: ≥ 600 MET_{min}/week); g, gram. P values ≤ 0.05 were considered significant. 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 or non-normal continuous variables, respectively.

a, Skeletal muscle status was assessed by EWGSOP1 or EWGSOP2 or FNIH consensus. b, Mean \pm standard deviation;

c, Assessment of malnutrition: Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to Controlling Nutritional Status index scores.

Table 5. Variables associated with skeletal muscle status according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People consensus (EWGSOP1), EWGSOP2 and The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project (FNIH) in patients chronically infected with hepatitis C virus ($n = 103$). in patients with chronic hepatitis C.

| Skeletal muscle status - EWGSOP1 consensus (Model 1) | | | |
|--|-----------------------|--------------|----------|
| Variables | Multivariate analysis | | |
| | OR | 95%CI | <i>P</i> |
| Compensated cirrhosis | 1.79 | 0.39 - 8.23 | 0.45 |
| Malnutrition ^a | 8.52 | 1.84 - 39.42 | 0.006 |
| IPAQ (<600 MET _{min} /week) | 5.61 | 1.10 - 29.74 | 0.04 |
| Osteoporosis | 11.79 | 2.00 - 69.35 | 0.006 |
| Skeletal muscle status - EWGSOP1 consensus (Model 2) | | | |
| Compensated cirrhosis | 3.96 | 0.70 - 22.25 | 0.12 |
| Malnutrition ^a | 6.20 | 1.21 - 31.87 | 0.03 |
| IPAQ (<600 MET _{min} /week) | 8.55 | 1.44 - 50.81 | 0.02 |
| Total body BMC (g)/100g | 0.64 | 0.47 - 0.70 | 0.005 |
| Skeletal muscle status - EWGSOP2 consensus (Model 1) | | | |
| Malnutrition ^a | 3.55 | 0.91 - 13.76 | 0.07 |
| Osteoporosis | 10.04 | 2.05 - 49.04 | 0.004 |
| Skeletal muscle status - EWGSOP2 consensus (Model 2) | | | |
| Malnutrition ^a | 2.70 | 0.62 - 11.75 | 0.18 |
| Total body BMC (g)/100g | 0.60 | 0.43 - 0.84 | 0.003 |
| Patients who met one or more of the three skeletal muscle status consensus ^b (Model 2) | | | |
| Malnutrition ^a | 1.67 | 0.60 - 4.67 | 0.32 |
| Total body BMC (g)/100g | 0.79 | 0.68 - 0.93 | 0.004 |

EWGSOP, the European Working Group on Sarcopenia in Older People; OR, *Odds Ratio*; CI, confidential; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire (short): normal (normal: ≥ 600 MET_{min}/week); BMC, bone mineral content.

a, Assessment of malnutrition: Absent = 0 - 1, Light = 2 - 4, Moderate = 5 - 8 and Severe = 9 - 12 according to COntrolling NUTritional Status index scores.

b, Skeletal muscle status was assessed by EWGSOP1 or EWGSOP2 or FNIH consensuses.

5. Conclusion

This is the first study to demonstrate that the revised EWGSOP2 didn't affect the diagnosis of sarcopenia in CHC. In overweight patients, the ASMI adjusted by BMI appears to be more appropriate in diagnosing sarcopenia in patients with CHC. Handgrip strength testing should be incorporated into routine clinical practice to screen the muscle skeletal status in CHC patients, independently of the stage of the liver disease.

Acknowledgments

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil, 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 (PRPq), Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Statement of Authorship

KGDD, DAV, EAC, GAR, LDS designed research; KGDD, DAV, MMPC, TB conducted research, AMK, MITDC, RT provided essential equipment; KGDD, DAV, EAC, LDS: analysed data or performed statistical analysis; KGDD, DAV, EAC, GAR, LDS wrote paper KGDD, DAV, EAC, GAR, LDS had primary responsibility for final content. All authors critically revised the manuscript, agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, and read and approved the final manuscript.

Conflict of interest Statement

Authors declare no conflict of interests.

Funding sources

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).

References

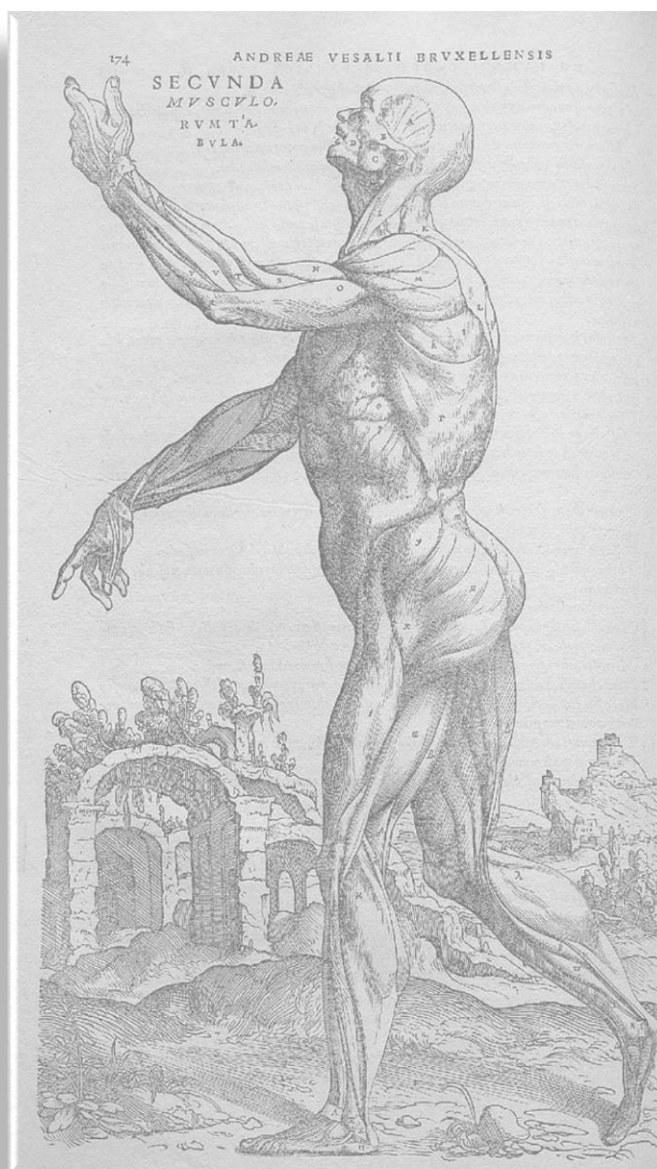
1. Anastácio LR, Davisson Correia MI. Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1513-1522. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1513.
2. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:14686-14695. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14686. PMID: 25356031.
3. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16:95-131. doi:10.1016/j.cld.2011.12.009.
4. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38(2):485-521. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022.
5. 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.
6. 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.
7. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016;65:1232-1244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>.

8. Gowda C, Compher C, Amorosa VK, Lo Re V. Association between chronic hepatitis C virus infection and low fat free mass in US adults. *J Viral Hepat* 2014;21(12):938-943.
9. 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.
10. 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.
11. Ribeiro SM, Kehayias JJ. Sarcopenia and the analysis of body composition. *Adv Nutr* 2014;5:260-267. doi:10.3945/an.113.005256.
12. Cruz-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.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. PMID: 20392703.
14. 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.
15. 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.

16. Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and Liver Cirrhosis-Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients* 2020;12:547. Published 2020 Feb 20. doi:10.3390/nu12020547.
17. da Silva MZC, Vogt BP, Reis NSDC, Caramori JCT. Update of the European consensus on sarcopenia: what has changed in diagnosis and prevalence in peritoneal dialysis? [published correction appears in *Eur J Clin Nutr* 2020 Feb;74(2):357-358]. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(8):1209-1211.
18. Sinclair M, Chapman B, Hoermann R, et al. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. *Liver Transpl* 2019;25:1480-1487. doi:10.1002/lt.25598.
19. Dávalos-Yerovi V, Marco E, Sánchez-Rodríguez D, et al. Sarcopenia According to the Revised European Consensus on Definition and Diagnosis (EWGSOP2) Criteria Predicts Hospitalizations and Long-Term Mortality in Rehabilitation Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1047-1049. doi:10.1016/j.jamda.2019.03.019.
20. Zhuang CL, Shen X, Zou HB, et al. EWGSOP2 versus EWGSOP1 for sarcopenia to predict prognosis in patients with gastric cancer after radical gastrectomy: Analysis from a large-scale prospective study. *Clin Nutr* 2020;39:2301-2310. doi:10.1016/j.clnu.2019.10.024.
21. Locquet M, Beaudart C, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. EWGSOP2 Versus EWGSOP1: Impact on the Prevalence of Sarcopenia and Its Major Health Consequences. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(3):384-385. doi:10.1016/j.jamda.2018.11.027
22. Saeki C, Takano K, Oikawa T, et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:615. Published 2019 Dec 26. doi:10.1186/s12891-019-2983-4.
23. 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>.

24. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-1761. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
25. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-1193. doi: 10.1111/apt.12721.
26. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85
27. 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. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:21-30. doi: 10.1590/1516-4446-2014-1446.
28. Queiroz DMM, Anacleto C, Trant C, Pinto AM, Calixto RS, Teixeira KN, et al. Ancestral origin and virulence markers of *H. pylori* strains and host genetic structure as predictors of gastric cancer and duodenal ulcer in an admixed population. *Gastroenterology*, 2013; 144(suppl 1):S-4.
29. Hafez T. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate (eGFR) formula. *Am J Cardiol* 2007;99(4):584. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.013.
30. Hallal PC, Cordeira K, Knuth AG, Mielke GI, Victora CG. Ten-year trends in total physical activity practice in Brazilian adults: 2002-2012. *J Phys Act Health* 2014; 11: 1525 - 1530.
31. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 2015. Internet: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/ (accessed 08 January 2020).
32. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994;21:55-67.

33. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20:38-45.
34. 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(2):378-383. doi:10.1093/ajcn/76.2.378.
35. 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(4):455-466. doi:10.1016/j.jocd.2013.08.004.
36. Brandão CM, Camargos BM, Zerbini CA, et al. 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. doi:10.1590/s0004-27302009000100016.
37. 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.
38. 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
39. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005;24(2):250-258. doi:10.1016/j.clnu.2004.10.007
40. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:437-448. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x
41. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960;20(1):37- 46.
42. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.



Andreas Vesalius, *De humani corporis fabrica*, 1543

Segundo artigo

Proposta – Desenvolver uma equação preditiva para avaliação nutricional de pacientes com hepatite C crônica: análise da massa livre de gordura/massa muscular esquelética através de medidas simples para o uso rotineiro na prática clínica.

4.2 Artigo 2

Title page - Full length article

Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C.

Short running head: Anthropometric fat-free mass prediction and HCV

Kiara Gonçalves Dias Diniz^{a, b}

Diego Alves Vieira^c

Enrico Antonio Colosimo^d

Marta Paula Pereira Coelho^{a, b}

Tatiana Bering^{b, e}

Rosangela Teixeira^{a, b, f}

Maria Isabel Toulson Davidson Correia^g

Gifone Aguiar Rocha^h

Luciana Diniz Silva^{a, b, f *}

Authors' affiliations:

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

^b *Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^c *Medical undergraduate student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^d *Department of Statistics, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^e *Department of Food and Nutrition, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.*

^f *Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^g *Department of Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

^h *Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.*

***Corresponding author:**

Luciana Diniz Silva*

Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/216 - 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

Abstract

Background: Loss of skeletal muscle mass is very common in chronic liver diseases and affects 30.0-70.0% of the patients with cirrhosis. Given the relevance of muscle wasting in hepatic diseases, a practical screening tool for earlier detection of skeletal muscle mass loss is of utmost significance. *Aims:* To develop and validate a simple anthropometric prediction equation for fat-free mass estimation by using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) as a reference method in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Methods:* We prospectively, included 209 CHC patients, randomly allocated into two groups, 158 patients in a development model (derivation sample) and 51 patients in a validation group (validation sample). Predictive equations were developed using backward stepwise multiple regression and the most adequate and simplest derived predictive equation was further explored for agreement and bias in the validation sample. The accuracy of the predictive equation was evaluated using the coefficient of determination (R^2). *Results:* The predictive equation with an optimal R^2 was Fat-Free Mass (Kg) = Sex \times 0.17 + Height (m) \times 16.83 + Weight (Kg) \times 0.62 + Waist Circumference (cm) \times (- 0.15) + Weight (Kg) \times Sex \times (- 0.30) + Sex \times Waist Circumference (cm) \times 0.14 - 6.23; where sex = 1 for female and 0 for male. $R^2 = 0.93$, standard error of the estimate = 2.6 Kg and coefficient of variation = 20.0%, $p < 0.001$. *Conclusions:* Our developed and cross-validated anthropometric prediction equation for fat-free mass estimation by using BIA attained a high coefficient of determination, a low standard error of the estimate, and lowermost coefficient of variation. This study indicates that predictive equations may be reliable and useful alternative methods for clinical evaluation of fat-free mass in patients with CHC.

Key words: Predictive Equation; Fat-Free Mass; Bioelectrical Impedance Analysis; Chronic hepatitis C.

Abbreviations list

BIA: Bioelectrical Impedance Analysis;

BMI: Body mass index;

CHC: Chronic hepatitis C;

HCV: Hepatitis C virus;

SD: Standard deviation;

SEE: Standard error of the estimate.

1. Introduction

The hepatitis C virus (HCV) infection is a worldwide public health burden that affects around 71 million people [1,2]. Hepatic-associated diseases, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, are well-recognized complications of chronic hepatitis C (CHC) [1,2]. In the setting of liver-related outcomes, other factors beyond the direct viral effects can be involved in the acceleration of liver disease progression [3,4] such as nutritional and metabolic disorders, which contribute to the progression of liver fibrosis [5,6]. Several evidences have shown that excessive food intake and lack of

physical exercise, considered noteworthy characteristics of our modern society lifestyle, are also verified in patients with hepatopathy [7,8]. On the other hand, malnutrition, which is a significant comorbidity in cirrhotic patients, has been recognized as a significant problem associated to a poor health-related quality of life [9], reduced survival [10] and high hospital mortality [11-13]. Malnourishment may though be a risk factor for developing low muscle mass [14] that is part of the sarcopenia defined as a combination of low muscle mass, and reduced muscle strength or impaired physical function [15]. Aging is a physiological cause of primary reduction of skeletal muscle mass that can also be a consequence of chronic diseases [15].

Health professionals have a great challenge in the management of CHC because both malnutrition and overnutrition can simultaneously be present in the patient. Sarcopenic obesity, which is characterized by the decrease of appendicular muscle mass and excess body fat, is associated with increased mortality and has more influence on the metabolic profile and physical performance than either clinical manifestation alone [16,17]. Therefore, improvement in the comprehension of body composition and nutritional status of chronically infected HCV individuals, regardless the severity of liver disease, is highly relevant for clinicians and specialists on hepatic diseases.

The accurate assessment of skeletal muscle mass is an essential step for classifying sarcopenic subjects. Computed tomography, magnetic resonance imaging and dual-energy x-ray absorptiometry are considered the most accurate techniques to estimate muscle wasting [18-20]. Conversely, the exposition of patients to high levels of ionizing radiation for computed tomography and its high cost limit the access to the

method in routine practice [18,20]. Otherwise, anthropometry, which is a simple non-invasive and inexpensive assessment, can be a reliable alternative method to imaging techniques [21-23]. Although previous researchers developed anthropometric prediction equations to estimate whole-body skeletal muscle mass in adults [21-23], we are not aware of studies on this subject in CHC patients.

Taking into account that bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived equation is used as a measure of skeletal muscle mass [18,20,24] and the relevance of screening for earlier skeletal muscle mass loss, the aim of the current prospective study was to develop and validate a simple anthropometric prediction equation for fat-free mass estimation in patients with CHC.

2. Materials and Methods

From March 2017 to December 2019, we developed and cross-validated an anthropometric prediction model using clinical and nutritional data of patients with CHC attending the Viral Hepatitis Outpatient Clinic of the University Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil. 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 B and/or C.

2.1. Patients

We prospectively, enrolled 223 patients for anthropometric and BIA evaluations. The study was approved by the Ethics Committee (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE: 07761212.2.0000.5149), Federal University of Minas Gerais. All patients signed the informed consent form before inclusion.

The patients with CHC were screened for other hepatic diseases. The exclusion criteria were pregnancy, hepatitis B virus/HCV or HCV/human immunodeficiency virus coinfection, current antiviral treatment, and the presence of advanced disease such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease and neoplasia. Patients with decompensated liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma were also excluded.

We included chronically infected subjects without cirrhosis and patients with compensated cirrhosis. All individuals underwent a detailed physical examination, particularly for the presence of bilateral lower extremity oedema and ascites. The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological, and histological parameters [25]. Compensated cirrhosis was defined as the absence of variceal bleeding, ascites, and oedema on physical examination; jaundice or symptomatic encephalopathy and, decompensated cirrhosis by the presence of any of these complications [26]. The diagnosis of hepatitis C was based on the presence of serum antibodies to HCV and was confirmed by the HCV-RNA test. All 223 patients had detectable HCV-RNA levels for more than six months were classified as chronically infected subjects.

None of the patients had signals of fluid overload. The Child-Turcotte-Pugh [27] was scored for all compensated cirrhotic patients who were categorized as Child Pugh A. Additionally; all patients included in the study had serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL and absence of ascites confirmed by abdominal ultrasound.

Fourteen patients with incomplete BIA data were excluded. Thus, the total number of subjects included in the present analysis was 209. The participants were from a similar socioeconomic level, as assessed by a previously validated

questionnaire [28], which was based on income and educational level. All subjects were natives of Minas Gerais, state with the following ethnic background: 56.0% of European ancestry, 32% of African ancestry and 12.0% of Amerindian ancestry homogeneously present in each patient, irrespective of their phenotype [29].

2.2. Derivation study sample

We randomly selected 158 CHC patients [79 (50.0%) men], aged 22 - 76 years [mean age \pm standard deviation (SD): 54.3 \pm 11.7 yr.] with a body mass index (BMI) of 18.8 - 55.6 kg/m² [mean BMI \pm standard deviation (SD): 27.1 \pm 5.4 kg/m²] to the derivation sample.

2.3. Validation study sample

Fifty-one patients with CHC [30 (58.8%) men], aged 22 - 71 years [mean age \pm standard deviation (SD): 51.7 \pm 11.3 yr.], with a BMI of 19.0 - 48.3 kg/m² [mean BMI \pm standard deviation (SD): 27.7 \pm 6.2 kg/m²] were randomly recruited to validation sample.

2.4. Anthropometry assessment

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 sweater, belts, and shoes. We used the Quetelet's formula to calculate the BMI: weight divided by the square of body height (kg/m²) [30]. For the classification of adults, the Centres for Disease Control and Prevention cut-off points were used [31] and, for elderly subjects, we used the Lipschitz classification [32]. Waist circumference measurement was taken using a

non-extensible tape measure at the natural waist level, average point between the anterior superior iliac crest and the last rib, with a 0.1 cm precision [33].

2.5. Fat-free mass assessment

Body composition was evaluated by using BIA (RJL Systems Quantum, Clinton Township, MI) and the measurements were obtained according to the National Institutes of Health recommendations [34]. Evaluation 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 another 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 [35].

Fat-free mass was calculated using a previously validated multiple regression BIA equation: Fat-free mass = - 4.104 + (0.518 × H²/R) + [0.231 × weight (in kilogram)] + (0.231 × Xc) + [4.229 × sex (men = 1, women = 0)] [36]. H² is height (in meters), R is resistance (ohm), and Xc is reactance (ohm), with a current at a single frequency of 50 KHz.

2.6. Statistical analysis

Data were analysed with R software version 3.4. Descriptive statistics were used to provide information on the demographic, clinical, nutritional, and virological 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. For comparisons of medians, the Mann-Whitney U and, for means, the Student's t-test were used.

The level of significance was set at p values ≤ 0.05 .

2.6.1. Predictive equation derivation

Simple linear regression of each variable against fat-free mass estimation by BIA was performed to select the most appropriate variables for the multivariate analysis. This previous step was based on the strength of each association. Backward stepwise multiple linear regressions generated equations to predict fat-free mass assessed by BIA. Taking into account the clinical and routine practice, we considered the following variables relevant: age, weight, height, sex, waist circumference, stage of liver disease, and virological parameters (genotype and viral load). Additionally, we searched for the highest R^2 value of each set of stepwise regression. Bland-Altman plots were used to explore the distributions of systematic and random errors and to determine levels of agreement between the predicted and observed fat-free mass. The simplest derived predictive equation was validated in the validation sample. Standard error of the estimate was used to define the accuracy of predictive equations. Further, we investigated the limits of agreement between the BIA measurement and predictive equation. We adopted the confidence interval of

95.0%. Scatter plots were created to evaluate the correlation coefficient between observed and predicted fat-free mass. The coefficient of variation was calculated to explore the predicting dispersion. We analysed the difference between the BIA-estimated and predicted fat-free mass by one sample t-tests. Paired-samples t tests were used to investigate the agreement between the BIA-estimated and predicted fat-free mass. For the development and validation of the predictive equation, all statistical analyses were carried out by using R software (v. 3.4).

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

The characteristics of individuals included in the derivation and validation samples are shown in Table 1 and no significant differences were observed between the groups.

3.2. Derivation study

Linear regressions of each variable against fat-free mass evaluated by BIA are summarized in Table 2. The predictive equation was subsequently established to utmost two steps: backward adjustment and interaction checking. The correlation strengths determined the single-best-derived equation, which was used in further analyses. Regarding the fat-free mass of patients with CHC, the most powerful predictive equation included the following variables: sex, height, body weight, waist circumference and two interaction terms, *i. e.*, the first addressed sex and body weight and, the second one included sex and waist circumference. This equation had the highest adjusted R^2 , the lowest standard error of the estimate, and the lowermost

coefficient variation ($R^2 = 0.93$, standard error of the estimate = 2.6 Kg, and coefficient variation = 20.0%).

The selected predictive equation based on derivation group was: Fat-Free Mass (Kg) = Sex \times 0.17 + Height (m) \times 16.83 + Weight (Kg) \times 0.62 + Waist Circumference (cm) \times - (0.15) + Weight (Kg) \times Sex \times (- 0.30) + Sex \times Waist Circumference (cm) \times 0.14 - 6.23; where sex = 1 for female and 0 for male.

The descriptive data of the fat-free mass predicted and assessed by BIA-measurement in derivation sample are summarized in Table 3. The distributions of systematic and random errors were evaluated from Bland-Altman plot (Fig. 1) and any bias was observed. The difference between observed and predicted fat-free mass was evaluated by one sample t-test and no significant difference was detected ($p = 0.77$). The scatter plot (Fig. 2) showed a good correlation between assessed and predicted fat-free mass.

3.3. Validation study

The descriptive data of the fat-free mass predicted and assessed by BIA-measurement in validation sample are shown in Table 4. The distributions of systematic and random errors were evaluated by using the Bland-Altman plot (Fig. 3), which showed a good agreement between the predicted and observed fat-free mass and no bias was detected. The difference between observed and predicted fat-free mass was assessed by using one sample t-test, and no significant difference was detected ($p = 0.70$). The scatter plot displayed a good correlation between observed and predicted fat-free mass (Fig. 4).

Descriptive data of the fat-free mass predicted and assessed by BIA-measurement were analysed in CHC patients distributed in different subgroups according to the sex, age range, obesity and cirrhosis are shown in Table 5.

DISCUSSION

In chronic hepatopathy scenario, the analysis of body composition is of great importance, since the reduction of skeletal muscle mass is an indicator of malnutrition and is generally associated with a decreased health-related quality of life [9] and elevated morbidity and mortality [10-12]. Therefore, methods that provide an inexpensive, non-invasive, quick and easy means to diagnosis early loss of skeletal muscle and monitor nutritional status are of extreme significance in clinical practice [37]. Otherwise, no consensus has been established for anthropometric models that addressed specifically patients chronically infected with HCV.

To the best of our knowledge, this is the first study designed to develop and validate fat-free mass prediction equation based on anthropometric measurements by using bioelectrical impedance analysis as the reference in patients with CHC. Of note, in this process, relevant independent variables, with sizeable potential to be included in prediction equation, as demographic, clinical, and particularly, the nutritional status data did not differ statistically between the estimation and validation samples. Overall, these findings indicate the absence of substantial bias.

Among independent variables analysed in the present study, sex, height, body weight, waist circumference and two interaction terms, *i. e.*, the first consisted of sex and body weight and the second one addressed sex and waist circumference, were significantly associated with variations in fat-free mass parameter. Altogether, these

independent variables were able to explain 93.4% of the variance in fat-free mass, with high a correlation coefficient ($R = 0.97$) and standard error of estimate of 2.6 kg. It should be highlighted that the standard error of estimate, disclose how large the prediction errors or residuals are for the data set [38]. Usually, the standard error of estimate indicates the level of accuracy of predictions made from regression analysis, and the smaller it is the more accurate the predictive model has a tendency to be [38,39].

Therefore, our prediction equation was based on sex, height, weight and waist circumference. Altogether, these variables consisted in simple anthropometric measurements. Similarly, in a more recent study the most practical prediction equation, was based on uncomplicated and easy assessment, *i.e.*, height, weight and waist circumference [40]. Lee *et al.* (2017), using dual-energy X-ray absorptiometry as reference, evaluated the lean body mass in healthy adults (men, $n = 7531$; women, $n = 6534$) from the National Health and Nutrition Examination Survey between 1999 and 2006. It is worth pointing out that their design study was directed to epidemiological settings [40]. Otherwise, our purpose was focused on the development of a reliable strategy to screen the musculoskeletal system abnormalities in patients with CHC, independently of the stage of the liver disease. All our efforts were directed towards the potential incorporation of simple nutritional assessment, particularly of the fat-free mass/lean body mass evaluation, into daily clinical practice of a hepatitis outpatient care ambulatory.

In the context of nutritional status analysis, the advantages as well as the limitations of anthropometry should be counterbalanced. Among the disadvantages, it is of utmost importance to consider the significant potential for measurement

inaccuracies, appropriate selection of reference data and cut-off points to distinguish the nutritional disorders. In the pioneering study that 244 multiracial nonobese adults were enrolled, Lee and colleagues [21], developed and analysed two anthropometric models, the first was based on standing height, weight, age, sex, and race and, the second one addressed height, weight, and skinfold-circumference. The former model had a high predictive capacity ($R^2 = 0.91$ and standard error of estimate of 2.2 kg) whereas the feasible body weight and height prediction equation had a relatively lower R^2 of 0.86 and standard error of estimate of 2.8 kg. Thus, ideally, predictive equations must to include simple measurements, however based on findings of this remarkable study, the skinfold-circumference model are less practically applicable in routine clinical care [21].

In regard to identify and evaluate simple methods to quantify muscle mass/volume of adults, Al-Gindan *et al.* (2014) observed heterogeneity in 12 studies included in a systematic review. Overall, these investigations differed in participant characteristics, BMI, age, gender, and measurement methodology [41]. Concerning our prediction model, we have to bear in mind that the variables age, sex, ethnicity as well as geographical location markedly affects the anthropometric methods [42, 43].

Regarding, the age and sex, there was no significant difference between measured and predicted fat-free mass when our equation was applied in different age groups and sex, respectively. Concerning ethnicity, the Brazilian population is formed by an extensive admixture of Amerindians, Europeans and Africans [44]. Of note, the genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more homogenous than expected [44].

This study has some limitations. For instance, the subjects included were recruited from a referral centre, and may not be representative of all patients with CHC. In addition, we only evaluated CHC patients with compensated cirrhosis or without cirrhosis. Fluid retention such as peripheral oedema and ascites, commonly observed in decompensated cirrhotic patients, can interfere with bioelectrical impedance analysis accuracy. However, none of the patients enrolled in this study had signals of fluid overload. Another detail linked to bioelectrical impedance analysis-derived measurements, as well as anthropometric techniques are their restraint in discerning any level of intramuscular adiposity.

In summary, our cross-validated anthropometric prediction equation for fat-free mass estimation by using BIA attained a high coefficient of determination (0.93), a low standard error of estimate (2.6 kg), and a low coefficient variation (20.0%). Altogether, these findings strengthen a great degree of fat-free mass prediction without substantial bias. Additionally, the current equation was derived from separate CHC patients, and it reached a great predictive power, even in patients with compensated cirrhosis and obese subjects. Overall, these findings reinforce the potential of our predictive equation to be widely applied by healthcare professionals in carrying for patients with CHC in clinical routine practice.

Acknowledgments

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil, 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 (PRPq), Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Statement of Authorship

KGDD, DAV, EAC, GAR, LDS designed research; KGDD, DAV, MMPC, TB conducted research, MITDC, RT provided essential equipment; KGDD, DAV, EAC, LDS: analysed data or performed statistical analysis; KGDD, DAV, EAC, GAR, LDS wrote paper KGDD, DAV, EAC, GAR, LDS had primary responsibility for final content. All authors critically revised the manuscript, agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, and read and approved the final manuscript.

Conflict of interest Statement

Authors declare no conflict of interests.

Funding sources

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).

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at [http:// dx.doi.org/](http://dx.doi.org/)

[FFM Calculator.xlsx](#)

References

1. 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).

2. World Health Organization - Global Hepatitis Report, 2017. Geneva. Internet: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed 20 January 2020).
3. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:717-734. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>.
4. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet* 2019;394(10207):1451-1466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32320-7).
5. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408-2414. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05995.x>.
6. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, *et al.* Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S19-24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.009>.
7. 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. <https://doi.org/10.1177/0884533614546168>.
8. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014;5:52-58. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i1.52>.
9. Silva LD, Bering T, Rocha GA. The impact of nutrition on quality of life of patients with hepatitis C. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:420-425. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000396>.
10. Montano-Loza AJ. Muscle wasting: a nutritional criterion to prioritize patients for liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:219-225. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000046>.

11. Huynh DK, Selvanderan SP, Harley HA, Holloway RH, Nguyen NQ. Nutritional care in hospitalized patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21:12835-12842. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12835>.
12. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:8061-8071. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8061>.
13. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:15-29. <https://doi.org/10.1177/0884533612469027>.
14. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016;65:1232-1244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>.
15. 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;48:16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
16. 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>.
17. Donini LM, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T *et al*. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr* 2019. pii: S0261-5614(19)33151-6. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.024>.
18. 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. <https://doi.org/10.1017/S0029665115000129>.

- 19.** Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, *et al.* Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:255-268. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12269>.
- 20.** Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:187-189. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12159>.
- 21.** Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803.
- 22.** Al-Gindan YY, Hankey C, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean ME. Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1041-1051. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.070466>.
- 23.** Al-Gindan YY, Hankey CR, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean ME. Derivation and validation of simple anthropometric equations to predict adipose tissue mass and total fat mass with MRI as the reference method. *Br J Nutr* 2015;114:1852-1867. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003670>.
- 24.** Bosy-Westphal A, Jensen B, Braun W, Pourhassan M, Gallagher D, Müller MJ. Quantification of whole-body and segmental skeletal muscle mass using phase-sensitive 8-electrode medical bioelectrical impedance devices. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:1061-1067. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.27>.
- 25.** Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5).

- 26.** D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, *et al.* Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>.
- 27.** Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85.
- 28.** Silva LD, Cunha CC, Cunha LR, Araújo RF, Barcelos VM, Menta PL, *et al.* Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:21-30. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1446>.
- 29.** Queiroz DMM, Anacleto C, Trant C, Pinto AM, Calixto RS, Teixeira KN, *et al.* Ancestral origin and virulence markers of *H. pylori* strains and host genetic structure as predictors of gastric cancer and duodenal ulcer in an admixed population. *Gastroenterology*, 2013; 144(suppl 1):S-4.
- 30.** World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 2015. Internet: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/ (accessed 08 January 2020).
- 31.** Centres of Diseases Control and Prevention. Defining Adult Overweight and Obesity. Overweight & Obesity: Adult Overweight and Obesity. 2017. Internet: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html> (accessed 08 January 2020).
- 32.** Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994;21:55-67.

- 33.** Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311: 158-161. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.158>.
- 34.** Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996;64(suppl):524S-532S.
- 35.** 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;33:238-246. <https://doi.org/10.1177/0884533617728487>.
- 36.** Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition* 2001;17:248-253. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00553-0](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00553-0).
- 37.** Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475-482. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.475>.
- 38.** Correlation and Regression: Measuring and Predicting Relationships. In: Siegel AF, Ed. *Practical Business Statistics*, 7th edn. United States of America: Elsevier, 2012: 292-345.
- 39.** Lohman TG. *Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph number 3.* Champaign (Illinois): Human Kinetics Publishers, 1992.
- 40.** Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Sun Q, Willett WC, Giovannucci EL. Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition

Examination Survey (NHANES) 1999-2006. *Br J Nutr* 2017;118:858-866. <https://doi.org/10.1017/S0007114517002665>.

41. Al-Gindan YY, Hankey CR, Leslie W, Govan L, Lean ME. Predicting muscle mass from anthropometry using magnetic resonance imaging as reference: a systematic review. *Nutr Rev* 2014;72:113-126. <https://doi.org/10.1111/nure.12096>.

42. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN Jr. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:317-326. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06474.x>

43. Umaphysivam K, Tufanaru C, Visvanathan R, Yu S. Anthropometric prediction equations for estimating body mass composition: a scoping review protocol. *JBIR Database System Rev Implement Rep* 2017;15:2427-2432. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003117>.

44. Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy F de S, Kohlrausch F, Magno LA, Montenegro RC, Moraes MO *et al*. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One* 2011;6:e17063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.

Legend for figures

Figure 1. Derivation sample analysis: Bland-Altman plot of difference between predicted and bioelectrical impedance analysis (BIA)-measured fat-free mass (Y-axis) against their mean (X-axis) in patients with chronic hepatitis C.

Figure 2. Derivation sample analysis: Scatter plot of bioelectrical impedance analysis (BIA)-measured (Y-axis) against estimated fat-free mass (X-axis) in patients with chronic hepatitis C.

Figure 3. Validation sample analysis: Bland-Altman plot of difference between predicted and bioelectrical impedance analysis (BIA)-measured fat-free mass (Y-axis) against their mean (X-axis) in patients with chronic hepatitis C.

Figure 4. Validation sample analysis: Scatter plot of bioelectrical impedance analysis (BIA)-measured (Y-axis) against estimated fat-free mass (X-axis) in patients with chronic hepatitis.

.

Table 1.

Demographic, clinical, virological, biochemical, nutritional status data, and anthropometric parameters and bioelectrical impedance analysis-derived measurements in patients with chronic hepatitis C from derivation (n = 158) and validation (n = 51) groups.

| Variables | CHC patients | | <i>p</i> |
|---|------------------|------------------|----------|
| | Derivation group | Validation group | |
| | n (%) | n (%) | |
| Demographic | | | |
| Male | 79 (50.0) | 30 (58.8) | 0.27 |
| Female | 79 (50.0) | 21 (41.2) | |
| Age (years) ^a | 54.3 ± 11.7 | 51.7 ± 11.3 | 0.16 |
| Stage of liver disease | | | |
| Chronic hepatitis without cirrhosis | 107 (67.7) | 31 (60.8) | 0.36 |
| Compensated cirrhosis | 51 (32.3) | 20 (39.2) | |
| Virological parameters^c | | | |
| Viral load HCV-RNA [Log10 IU/ml] ^d | 6.0 (5.5 - 6.4) | 6.0 (5.6 - 6.3) | 0.65 |
| Genotype 1 | 116/137 (84.7) | 32/42 (76.6) | 0.30 |
| Biochemical parameters | | | |
| Albumin ^d | 4.2 (4.0 - 4.4) | 4.3 (4.0 - 4.4) | 0.71 |

CHC, chronic hepatitis C; n, number of subjects; HCV, hepatitis C virus; BIA, bioelectrical impedance analysis; *p* values ≤ 0.05 were considered significant. 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.

a, Mean ± standard deviation;

b, Obesity was defined as body mass index ≥ 30 kg/m²;

c, n = Data from 179/209 (85.6%) patients;

d, Median [(interquartile range), 25th - 75th percentile].

(Continuation) Table 1. Demographic, clinical, virological, biochemical, nutritional status data, and anthropometric parameters and bioelectrical impedance analysis-derived measurements in patients with chronic hepatitis C from derivation (n = 158) and validation (n = 51) groups.

| Variables | CHC patients | | <i>p</i> |
|---|---------------------------|---------------------------|----------|
| | Derivation group n (%) | Validation group n (%) | |
| Nutritional status data | | | |
| Obesity ^b | 33 (20.9) | 13 (25.5) | 0.49 |
| Anthropometric^d | | | |
| Body Weight (Kg) | | | |
| Male | 73.3 (61.5 - 83.4) | 77.5 (64.4 - 90.3) | 0.10 |
| Female | 65.8 (59.4 - 75.0) | 71.9 (54.8 - 81.0) | 0.97 |
| Height (m) | | | |
| Male | 1.68 ± 0.08 | 1.71 ± 0.07 | 0.09 |
| Female | 1.56 ± 0.06 | 1.56 ± 0.07 | 0.92 |
| Body mass index (kg/m ²) | 26.4 (23.5 - 29.3) | 26.9 (23.8 - 30.5) | 0.68 |
| Waist circumference (cm) | 93.3 (85.0 - 101.5) | 95.0 (85.0 - 105.0) | 0.37 |
| BIA-derived measurements^d | | | |
| Resistance (ohms) | 533.4 (478.0 - 586.9) | 520.6 (458.8 - 588.1) | 0.42 |
| Reactance (ohms) | 56.6 (51.6 - 63.9) | 53.4 (47.8 - 64.4) | 0.18 |
| Fat-free mass (kg) | 45.5 (39.5 - 54.6) | 49.8 (41.2 - 57.2) | 0.11 |
| Fat mass (kg) | 23.0 (17.1 - 27.9) | 22.1 (17.2 - 31.6) | 0.57 |

CHC, chronic hepatitis C; n, number of subjects; HCV, hepatitis C virus; BIA, bioelectrical impedance analysis; *p* values ≤ 0.05 were considered significant. 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 or non-normal continuous variables, respectively.

a, Mean ± standard deviation;

b, Obesity was defined as body mass index ≥ 30 kg/m²;

c, n = Data from 179/209 (85.6%) patients;

d, Median [(interquartile range), 25th - 75th percentile].

Table 2. Linear regressions of the independent variables against fat-free mass measured by bioelectrical impedance analysis in patients with chronic hepatitis C.

| Variables | Univariate analysis | | | Multivariate analysis before adjustment | | Multivariate analysis after adjustments | | |
|------------------------|---------------------|--------------------|----------|---|--------------------|---|----------|--------------------|
| | B | R ² (%) | <i>p</i> | <i>p</i> | R ² (%) | β | <i>p</i> | R ² (%) |
| Demographic | | | | | | | | |
| Female sex | -12.49 | 39.4 | <0.001 | <0.001 | | 0.17 | 0.96 | |
| Age (years) | -0.12 | 1.3 | 0.08 | 0.12 | | - | - | |
| Stage of liver disease | | | | | | | | |
| Compensated cirrhosis | 0.88 | <1.0 | 0.61 | - | 90.9 | - | - | 93.4 |
| Virological parameters | | | | | | | | |
| Viral load HCV-RNA | -0.70 | <1.0 | 0.50 | - | | - | - | |
| Genotype 1 | 0.62 | <1.0 | 0.80 | - | | - | - | |

β, beta coefficient; R², adjusted coefficient of determination; HCV, hepatitis C virus. *p* values ≤ 0.05 were set as significant.

(Continuation) Table 2.

Linear regressions of the independent variables against fat-free mass measured by bioelectrical impedance analysis in patients with chronic hepatitis C.

| Variables | Univariate analysis | | | Multivariate analysis before adjustment | | Multivariate analysis after adjustments | | |
|---------------------------|---------------------|--------------------|----------|---|--------------------|---|----------|--------------------|
| | B | R ² (%) | <i>p</i> | <i>p</i> | R ² (%) | β | <i>p</i> | R ² (%) |
| Anthropometric | | | | | | | | |
| Body Weight (Kg) | 0.48 | 58.6 | <0.001 | <0.001 | | 0.62 | <0.001 | |
| Height (m) | 82.56 | 62.8 | <0.001 | <0.001 | | 16.83 | <0.001 | |
| Waist Circumference (cm) | 0.35 | 21.5 | <0.001 | 0.06 | 90.9 | -0.15 | 0.001 | 93.4 |
| Interaction terms | | | | | | | | |
| Sex x Body Weight | - | - | - | - | | -0.30 | <0.001 | |
| Sex x Waist Circumference | - | - | - | - | | 0.14 | 0.02 | |

β , beta coefficient; R², adjusted coefficient of determination; HCV, hepatitis C virus. *p* values ≤ 0.05 were set as significant.

Table 3.

Descriptive data of fat-free mass assessed and predicted by using bioelectrical impedance analysis in derivation sample (n = 158).

| Variables | n | Minimum ^a | Maximum ^a | Median (IQR) ^a | Mean ± SD ^a |
|----------------------------|-----|----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------|
| BIA-measured fat-free mass | 158 | 29.1 | 87.1 | 45.5 (15.2) | 47.6 ± 9.9 |
| Predicted fat-free mass | 158 | 31.4 | 82.9 | 46.5 (14.7) | 47.5 ± 9.5 |

n, number of subjects; IQR, Interquartile Range (difference between 75th and 25th percentiles); SD, Standard Deviation; BIA, bioelectrical impedance analysis.

^aValues in Kilogram.

Table 4.

Descriptive data of fat-free mass assessed and predicted by using bioelectrical impedance analysis in validation sample (n = 51).

| Variables | n | Minimum ^a | Maximum ^a | Median (IQR) ^a | Mean ± SD ^a |
|----------------------------|----|----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------|
| BIA-measured fat-free mass | 51 | 31.9 | 78.1 | 49.8 (16.0) | 50.8 ± 12.2 |
| Predicted fat-free mass | 51 | 32.5 | 78.1 | 49.6 (18.1) | 51.0 ± 11.5 |

n, number of subjects; IQR, Interquartile Range (difference between 75th and 25th percentiles); SD, Standard Deviation; BIA, bioelectrical impedance analysis.

^aValues in Kilogram.

Table 5.

Descriptive data of the fat-free mass assessed and predicted by using bioelectrical impedance analysis in different subgroups of patients with chronic hepatitis C (n = 209).

| Variables | BIA-measured fat-free mass mean \pm SD [Kg] | Predicted fat-free mass mean \pm SD [Kg] | <i>p</i> |
|-----------------------|--|---|----------|
| Demographics | | | |
| Male (n = 109) | 54.80 \pm 9.5 | 54.69 \pm 9.0 | 0.71 |
| Female (n = 100) | 41.37 \pm 6.5 | 41.47 \pm 6.0 | 0.60 |
| Age ranges | | | |
| <46 years (n = 59) | 48.27 \pm 10.3 | 48.70 \pm 10.2 | 0.20 |
| 46-65 years (n = 113) | 49.59 \pm 11.0 | 49.42 \pm 10.3 | 0.51 |
| >65 years (n = 37) | 44.82 \pm 9.1 | 44.62 \pm 8.9 | 0.59 |

BIA, bioelectrical impedance analyses; Paired-Samples t test was used to investigate the associations. *p* values \leq 0.05 were set as significant.

^a Obesity was defined as body mass index \geq 30 kg/m².

(continuation) Table 5.

Descriptive data of the fat-free mass assessed and predicted by using bioelectrical impedance analysis in different subgroups of patients with chronic hepatitis C (n = 209).

| Variables | BIA-measured fat-free mass mean \pm SD [Kg] | Predicted fat-free mass \pm SD [Kg] | <i>p</i> |
|--------------------------------|--|--|----------|
| Nutritional status | | | |
| Obesity (n = 46) ^a | 54.36 \pm 12.6 | 54.11 \pm 11.8 | 0.61 |
| Stage of liver disease | | | |
| Compensated cirrhosis (n = 71) | 49.38 \pm 11.8 | 48.91 \pm 11.1 | 0.18 |

BIA, bioelectrical impedance analysis; Paired-Samples *t* test was used to investigate the associations. *p* values \leq 0.05 were set as significant.

^a Obesity was defined as body mass index \geq 30 kg/m².

Figure 1.

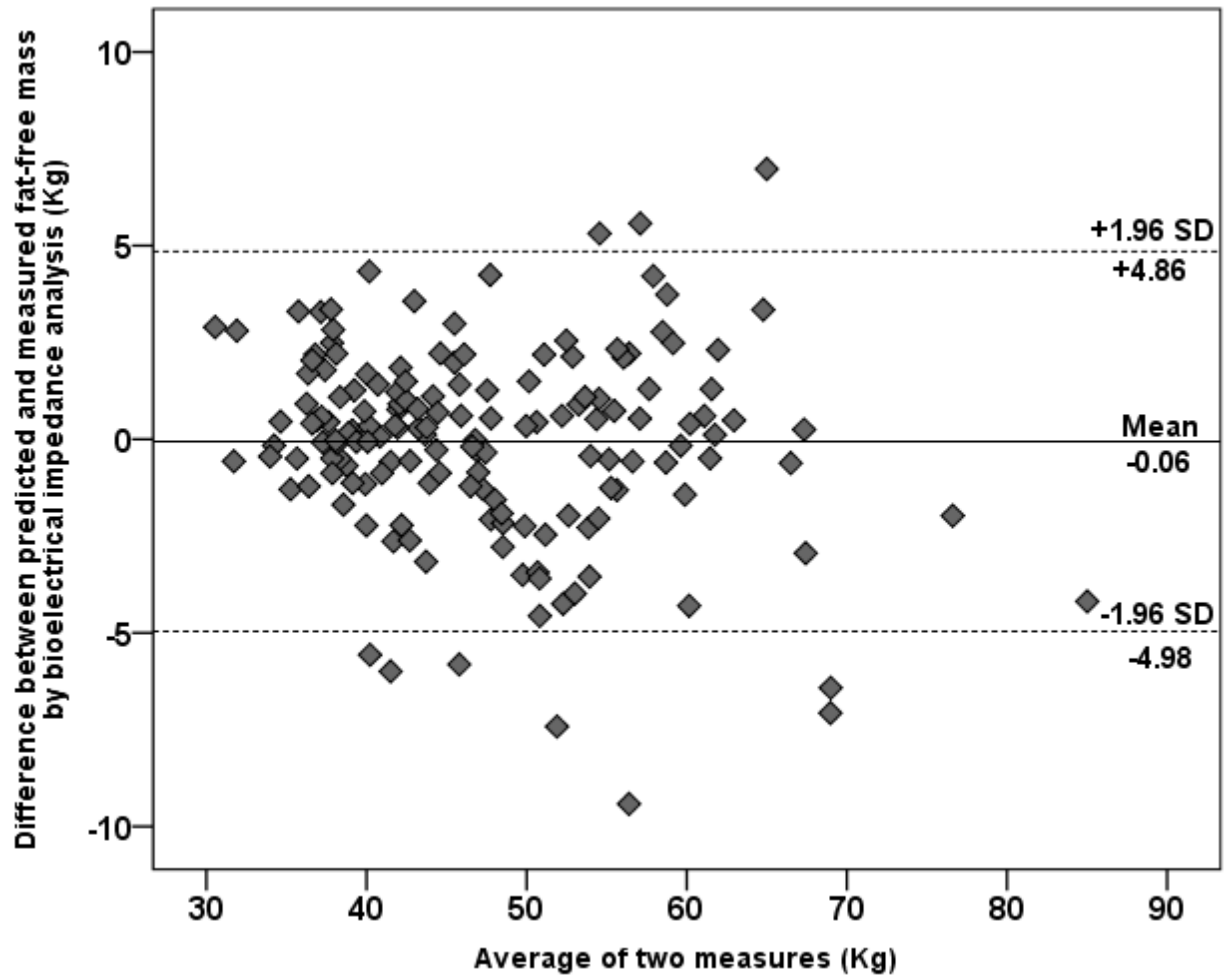


Figure 2.

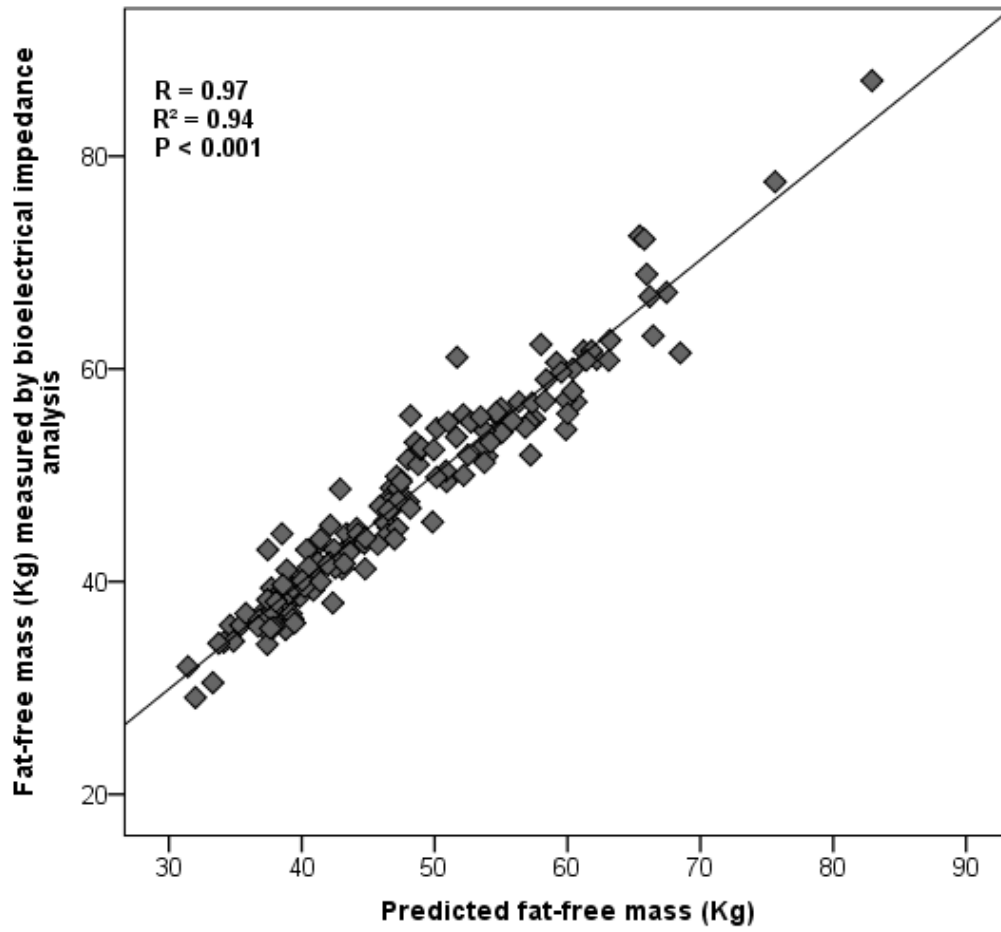


Figure 3.

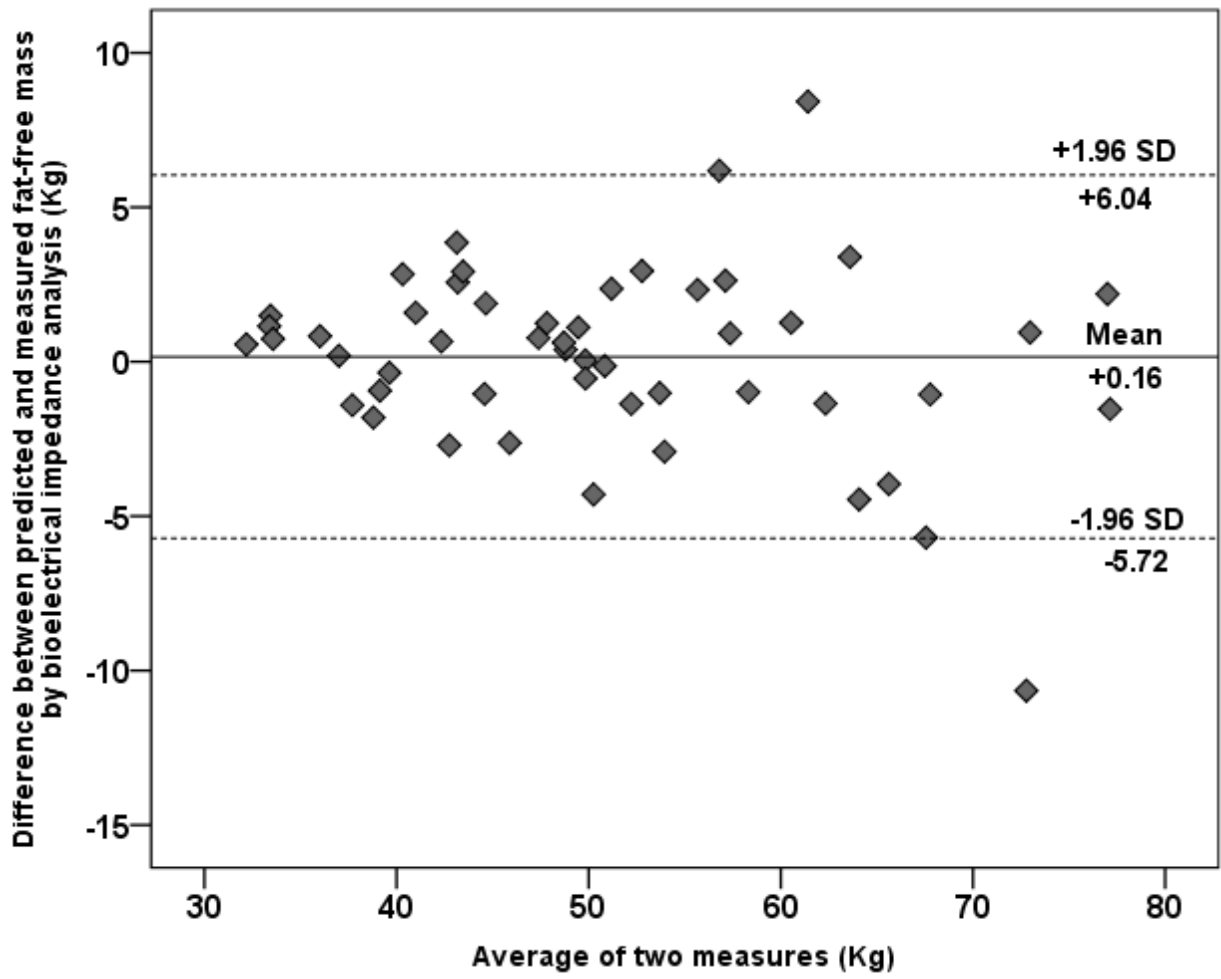
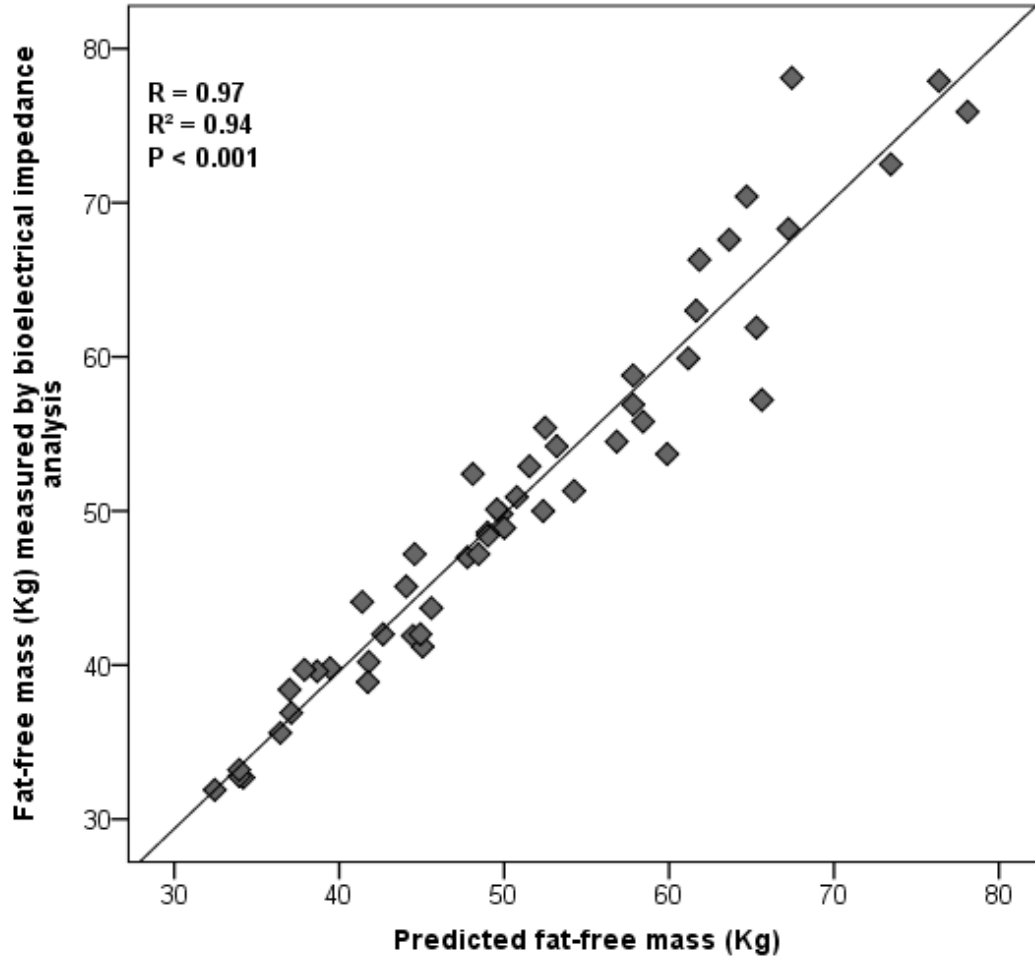


Figure 4.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interface entre a clínica médica e a nutrição é extremamente forte. Grande parte das doenças crônicas associa-se à nutrição inadequada. Dentre os diversos sistemas, o aparelho digestivo destaca-se pela sua interação estrita com a nutrição. Particularmente, as doenças hepáticas estão significativamente associadas aos distúrbios nutricionais. Durante a revisão da literatura e na vivência prática no Ambulatório de Hepatites Virais (AHEV/IAG/HC/UFMG), foi possível observar o “diálogo” próximo entre nutrição e função hepática. Características imbuídas no estilo de vida da sociedade moderna, isto é, a ingestão excessiva de alimentos, a falta de exercício físico e a presença de sobrepeso/obesidade foram observadas nos pacientes com hepatopatia. Contudo, o espectro de achados relacionados ao estado nutricional foi amplo.

Em outro extremo, observou-se a desnutrição, que pode ser causada pela doença hepática avançada como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Essa relação, em determinados momentos, se inverteu e a desnutrição tornou-se um fator predisponente ao surgimento de complicações relacionadas à cirrose. Em conjunto, cirrose hepática e desnutrição contribuem para a perda de massa muscular esquelética, considerada indicador importante de desnutrição. Recentemente, em um estudo transversal do National Health Examination and Nutrition (NHANES) foi demonstrado que a massa muscular esquelética reduzida, avaliada pelas medidas de circunferência do braço, antecede o desenvolvimento da cirrose em pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C. Com base nessas evidências, o seguinte questionamento foi proposto: Será que em conjunto, os distúrbios nutricionais e o vírus da hepatite C intensificariam um estado de inflamação crônica já presente e, adviria dessa interação um ciclo de alimentação recíproco?

Dessa maneira, no presente estudo, a proposta inicial foi avaliar o estado nutricional desses pacientes com o foco direcionado às condições do músculo esquelético. Na revisão recente de um dos consensos mais empregados para a detecção de sarcopenia em hepatopatas, elaborado pelos pesquisadores que formam o “European Working Group on Sarcopenia in Older People” e denominado consenso EWGSOP2, preconiza-se o uso da força muscular para o rastreamento de anormalidades nesse componente da composição corporal. Nessa versão revisada, a avaliação da massa muscular esquelética é feita no sentido de confirmar a presença de sarcopenia. Como em 2017, havíamos avaliado a prevalência de sarcopenia de acordo com os critérios da versão original do consenso europeu (EWGSOP1), surgiu a seguinte questão: Qual seria o impacto na prevalência de sarcopenia ao preconizarmos a “força” em relação à “massa” em pacientes com hepatite C? Além deste aspecto, segundo os critérios dos consensos descritos acima EWGSOP1 e EWGSOP2, a massa muscular apendicular é ajustada pela altura elevada ao quadrado. Entretanto, durante a revisão da literatura nos deparamos com um consenso que ajustava a massa muscular apendicular pelo índice de massa corporal. Diante desse achado, outra questão foi aventada: Qual seria o impacto na prevalência de sarcopenia ao utilizarmos as recomendações do “Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project”, denominado consenso FNIH, em pacientes com hepatite C?

Vale ressaltar que em nossa contemporaneidade, não existe método padrão-ouro para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com doença hepática crônica. Adicionalmente, não se observa aquiescência total em relação aos critérios empregados para o diagnóstico da sarcopenia nos hepatopatas. Além deste aspecto, várias definições diferentes são empregadas para a avaliação desse distúrbio nutricional, particularmente, em relação à detecção e ao impacto da sarcopenia na progressão da hepatopatia.

Dentre os nossos achados ao compararmos esses três consensos, elenca-se a seguir àqueles que foram considerados os mais significativos. Concordância substancial foi observada entre EWGSOP1 e EWGSOP2 [coeficiente Kappa = 0,83; Intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,63 - 1,0] e concordância fraca foi notada entre EWGSOP1 e FNIH [coeficiente Kappa = 0,33; IC de 95% = 0,05 - 0,63]. A prevalência de sarcopenia foi de 8,7%, 9,7% e 9,7% de acordo com os consensos EWGSOP1, EWGSOP2 e FNIH, respectivamente. Dezesesseis (15,5%) pacientes apresentaram sarcopenia de acordo com um ou mais desses três consensos. Seis (37,5%) pacientes preencheram pelo menos um consenso [FNIH (n = 5) ou EWGSOP1 (n = 1)]. Sete pacientes (43,8%) preencheram os critérios de dois consensos [EWGSOP1 e EWGSOP2 (n = 5; 31,3%); EWGSOP1 e FNIH (n = 1; 6,3%); EWGSOP2 e FNIH (n = 1; 6,3%)]. Três pacientes (18,8%) foram considerados sarcopênicos pelos três consensos. Considerando os pacientes que preencheram os critérios de um ou mais dos três consensos, 93,8% (15/16) apresentaram força muscular baixa com base nos pontos de corte revisados (EWGSOP2), excluindo um paciente sarcopênico que preencheu os critérios do EWGSOP1. A frequência de obesidade sarcopênica foi de 56,3%. Dentre os obesos sarcopênicos, em 66,7% (6/9) pacientes, a sarcopenia foi identificada em consonância ao consenso FNIH. Sarcopenia estava inversamente associada ao conteúdo mineral ósseo total (P = 0,004). Em síntese este é o primeiro estudo a demonstrar que o consenso revisado EWGSOP2 não alterou o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com hepatite C quando comparado ao consenso original EWGSOP1. Em pacientes infectados cronicamente pelo vírus da hepatite C e com sobrepeso, o índice de massa apendicular ajustado pelo índice de massa corporal parece ser o mais apropriado para a detecção da sarcopenia. O teste de prensão manual, com o intuito de rastrear as anormalidades do músculo esquelético em pacientes com hepatite C crônica, deve ser incorporado de forma rotineira na prática clínica, independente do estágio da doença hepática identificado.

Ainda, essa tese teve como proposta a elaboração de uma equação capaz de prever o estado nutricional de pacientes com hepatite C crônica. Essa equação, por meio de medidas simples e viáveis, deveria promover a avaliação da massa livre de gordura/massa muscular esquelética de forma rotineira na prática clínica. A equação de predição antropométrica desenvolvida e validada com o objetivo de estimar a massa livre de gordura, através do uso da bioimpedância elétrica, atingiu coeficiente de determinação alto, erro padrão da estimativa baixo e coeficiente de variação baixo. Essas características reforçam o emprego dessa equação preditiva como método alternativo, confiável e útil para a avaliação da massa magra em pacientes com hepatite C. Vale ressaltar que as limitações da antropometria e da bioimpedância elétrica devem sempre ser consideradas no contexto da avaliação nutricional.

Neste estudo, foi possível vivenciar e valorizar a “prática interdisciplinar em saúde”. Saberes diversos e complementares se uniram ao conhecimento da “Nutrição” com o intuito de aprimorar a assistência dos pacientes e disseminar o conhecimento. Além disso, houve o estímulo em direção à formulação de novas perguntas e à elaboração de propostas/projetos subsequentes.

Os poemas

Os poemas são pássaros que chegam não se sabe de onde e pousam
no livro que lê.
Quando fecha o livro, eles alçam vôo como de um alçapão.

Eles não têm pouso
nem porto
alimentam-se um instante em cada par de mãos e partem.
E olhas, então, essas tuas mãos vazias,
no maravilhoso espanto de saberes
que o alimento deles já estava em ti...

Mário Quintana

REFERÊNCIAS

1. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 37 Suppl 1, p. S81-90, Jan 2014. ISSN 1935-5548. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>>.
2. Alberti KG, Zimmet P. The metabolic syndrome: time to reflect. *Current diabetes reports*. 2006;6(4):259-61.
3. Al-Gindan YY, Hankey CR, Leslie W, Govan L, Lean ME. Predicting muscle mass from anthropometry using magnetic resonance imaging as reference: a systematic review. *Nutr Rev* 2014;72:113-26. doi: 10.1111/nure.12096. PMID: 24447263.
4. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992;327:1899-905. doi: 10.1056/NEJM199212313272702. PMID: 1280771.
5. 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
6. 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.
7. 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.
8. 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>.

9. 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>.

10. 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.

11. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *StatMethods Med Res.* 1999 Jun;8(2):135-60. Review. DOI: 10.1177/096228029900800204. PMID: 10501650.

12. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014;5:52-58. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.52.

13. Brandão CM, Camargos BM, Zerbini CA, *et al.* 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. doi:10.1590/s0004-27302009000100016.

14. Brasil, 2019 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>>.

15. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, and Aids e Hepatites Virais, Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2012.

16. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação, and Sinan Net, Hepatites Virais Casos Confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação por Ano de Diagnóstico/Sintomas, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2015.

17. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:5-33. doi: 10.1111/jvh.12247. PMID: 24713004.

18. 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.

19. 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.

20. 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, Llado L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. PMID: 30181091.

21. CELAFISCS. Classificação de atividade física IPAC. Brasil: www.celafiscs.institucional.ws/65/questionarios.html 2007.

22. Center for Disease Analysis. HCV Epidemiology - Summary Slides. Colorado, 2015. Disponível em: <http://www.centerforda.com/downloads.htm>. Acesso fevereiro, 2020.

23. 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
24. 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;15:95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025. PMID: 24461239.
25. 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.
26. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Correlation and Regression: Measuring and Predicting Relationships. In: Siegel AF, Ed. *Practical Business Statistics*, 7th edn. United States of America: Elsevier, 2012: 292-345.
31. Critchley M. The neurology of old age. *Lancet* 1931;217:1331-1337.

32. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. PMID: 20392703.
33. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019b;48:16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing* 2019;48:601. PMID: 30312372.
34. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-759. doi:10.1093/ageing/afu115.
35. Cruz-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.
36. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180-1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>.
37. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016;65:1232-1244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>.
38. Delmonico MJ, Kostek MC, Johns J, Hurley BF, Conway JM. Can dual energy X-ray absorptiometry provide a valid assessment of changes in thigh muscle mass with strength training in older adults? *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1372-8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602880. PMID: 17684523.

39. DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Kim KH, Fontes P. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1172-80. doi: 10.1002/lt.23724. PMID: 23960026.
40. 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.
41. 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.
42. Doupe MB, Martin AD, Searle MS, Kriellaars DJ, Giesbrecht GG. A new formula for population-based estimation of whole body muscle mass in males. *Can J Appl Physiol*. 1997;22(6):598-608. doi:10.1139/h97-039
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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. doi: 10.1111/liv.13876.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Harris M & Taylor G. 2011. Medical Statistics made easy, Banbury, Scion Publishing Limited.
60. 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.
61. 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.

62. ICRP, 1975. Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Pergamon Press, Oxford.
63. Ignacio de Ulbarri, J. et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*, v. 20, n. 1, p. 38-45, 2005 Jan-Feb 2005. ISSN 0212-1611. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762418> >.
64. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr [published correction appears in *J Appl Physiol* (1985). 2014 May 15;116(10):1342]. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):81-88. doi:10.1152/jappl.2000.89.1.81
65. Jelliffe, D. B. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1968.
66. 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.
67. 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.
68. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:14686-14695. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14686. PMID: 25356031.
69. 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.

70. 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;24:133-142.
71. 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.
72. 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.
73. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311: 158-161.
74. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):796-803. Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2001;73(5):995. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.796. PMID: 10966902.
75. 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.
76. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994;21:55-67.
77. Lohman TG. Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph number 3. Champaign (Illinois): Human Kinetics Publishers, 1992.
78. Lukasi H C. Assessing Muscle Mass. Human Body Composition. Heymsfield S B, Lohman TG, Wang Z, Going SB Editores. Human Kinetics 2005. United States of America.

79. Mancia, G. et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*, v. 23, n. 1, p. 3-16, Feb 2014. ISSN 1651-1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359485> >.

80. Manguso F & D'Agostino L. Diet 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.

81. Martin AD, Spent LF, Drinkwater DT, Clarys JP. Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22(5):729-733. doi:10.1249/00005768-199010000-00027

82. Massard J, Ratzu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S19-24. doi: 10.1016/j.jhep.2005.11.009.

83. 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.

84. Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Am. J. Phys. Anthropol* 1921;4:223-230.

85. Matsudo, S. et al. Questionário internacional de atividade física(IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil / International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. p.5-18. 2001.

86. 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.

87. 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.

88. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996;23:1041-6. doi: 10.1002/hep.510230516 PMID: 8621131.
89. 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.
90. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126-135. doi:10.1002/jcsm.12039
91. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166-73, 173.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.028. PMID: 21893129.
92. 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.
93. 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.
94. Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int* 2020;40 Suppl 1:72-76. doi: 10.1111/liv.14362. Review. PMID: 32077608.

95. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, Miles TP, Visser M; Health Aging And Body Composition Research Group. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:323-30. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51105.x. PMID: 12588575.
96. 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.
97. 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>.
98. 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.
99. 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.
100. 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. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9. PMID: 28404132.

- 101.**Rogers MA, Evans WJ. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 1993;21:65-102. PMID: 8504850.
- 102.**Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127: 990S-991S.
- 103.**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.
- 104.**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.
- 105.**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.
- 106.**Schneider SM, Correia MITD. Epidemiology of weight loss, malnutrition and sarcopenia: A transatlantic view. *Nutrition*. 2020;69:110581. doi:10.1016/j.nut.2019.110581.
- 107.**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. doi: 10.1007/s00421-001-0570-4. PMID: 11944099.
- 108.**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.
- 109.**Shock NW. Physiologic aspects of aging. *J Am Diet Assoc* 1970;56:491-496. PMID: 5420484.
- 110.**da Silva AT, de Oliveira DYA, Ferreira SJL, 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.

111. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305:50-8. doi: 10.1001/jama.2010.1923. PMID: 21205966.

112. 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.

113. 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.

114. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5).

115. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* 2018;102(1):13-33.

116. 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.

117. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN Jr. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:317-26. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06474.xReview. PMID: 10865763.

- 118.**Wang Z, Wang ZM, Heymsfield SB. History of the study of human body composition: A brief review. *Am J Hum Biol* 1999;11:157-165. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6300(1999)11:2<157:AID-AJHB3>3.0.CO;2-M. PMID:11533939.
- 119.**Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):19-28. doi:10.1093/ajcn/56.1.19
- 120.**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.
- 121.**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.
- 122.**WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 854: 1-452 p. 1995.
- 123.**World Health Organization - Global Hepatitis Report, 2017. Geneva. Internet: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (accessed 20 January 2020).
- 124.**World Health Organization (2018a) - Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Geneva 2018 Jul. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/PubMed>. Acesso abril, 2020.
- 125.**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.

APÊNDICE I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar dos projetos de pesquisa **“Estado nutricional, qualidade de vida, atividade física, alcoolismo, polimorfismo genético e concentração sérica de citocinas em portadores de hepatite B e C” e “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”** 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). Além disso, tem como objetivo avaliar a presença de osteoporose (problema do osso) em pacientes com hepatite C crônica assim como a presença de algumas alterações no sangue que podem ocorrer nessa doença.

Para tanto, é preciso responder a alguns questionários sobre sua história médica e psicológica, assim como perguntas a fim de avaliar a presença de possíveis problemas emocionais. Serão coletados dados como peso, altura, medidas corporais [medidas das dobras cutâneas (da pele), circunferências da cintura e quadril que avaliam o seu estado nutricional] e hábitos alimentares (como é constituída a sua alimentação) e serão solicitados alguns exames de sangue. O Sr (a) também será submetido ao teste de bioimpedância elétrica para determinação da composição corporal e a densitometria óssea para avaliar a saúde óssea. A única contra-indicação é a gravidez devido ao uso de radiação ionizante durante o exame.

Após a entrevista um profissional experiente fará a coleta de 10 mL de seu sangue com material esterilizado e descartável para estudo dos genes que podem estar ligados à depressão e alterações da nutrição, além disso, o sangue coletado será utilizado para estudar níveis de citocinas inflamatórias ligadas à osteoporose. Esse é um procedimento seguro, porém, no local da coleta do sangue periférico poderá surgir desconforto e pequeno hematoma. Assim, o Sr (a) deverá seguir as orientações do profissional que estiver realizando o procedimento. A amostra de seu sangue será descartada após realizados os procedimentos, não sendo aproveitada para outros experimentos de qualquer natureza.

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). Além disso, a identificação precoce da doença osteoporose é importante para que o tratamento adequado possa ser instituído e se evite complicações futuras como fraturas ósseas.

Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo, e você poderá ter acesso às informações, em qualquer momento, sobre os riscos e benefícios, inclusive dúvidas poderão ser esclarecidas em qualquer momento.

A identificação precoce da doença osteoporose é importante para que o tratamento adequado possa ser instituído e se evite complicações futuras como fraturas ósseas (“rachaduras e quebra dos ossos”).

A participação é voluntária, sem remuneração ou recompensa financeira para participar do respectivo estudo e este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Se você tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com Kiara Gonçalves Dias Diniz (31 9444.7564) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II- 2 andar- Sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP: 31270-091 ou pelo telefone 31 3409-4592.

Todas as informações geradas são de caráter confidencial.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Nutricionista Kiara Gonçalves Dias Diniz (31 9444.7564) – e-mail: kiaraddiniz@hotmail.com
 Dra. Luciana Diniz Silva (031 99036988) – e-mail: lucianadinizsilva@gmail.com

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



Questionário de Coleta de Dados

ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

Nome: _____ DN: _____ Data: _____ Sexo: _____ Idade: _____
 Registro HC: _____ Nº projeto: DEP ____/201____ Nº LAB: _____
 Endereço: _____ CEP: _____ Telefone: _____
 Celular: _____

Email: _____

Profissão: _____ Ocupação atual: _____

Renda mensal familiar: _____ Nº 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 Civil: () casado/amasiado () solteiro () divorciado () viúvo

Diagnóstico primário: _____ Pressão arterial: _____
 Carga Viral: _____ Log: _____ Genótipo: _____ Estágio: _____
 Esteatose () Sim () Não Porcentagem: _____ Child-Pugh: _____ Cirrose () Sim () Não
 Ascite/edema: _____ Encefalopatia: _____
 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: _____

ALCOOLISMO

- Já consumiu bebida alcoólica? () SIM () NÃO
- Idade início: _____
- Idade término: _____

DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE E FREQUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL

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

INGESTÃO ALCOÓLICA

TIPO DE BEBIDA: _____

FREQUÊNCIA: _____

VOLUME: _____

CONSUMO MÉDIO: _____

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

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

Resultado em gramas da ingestão do álcool: _____

TABAGISMO

() fumante () não fumante () ex fumante

Quantos cigarros por dia: _____

Idade em que começou a fumar: _____

Idade em que parou de fumar: _____ () continua fumando atualmente

Maços/ Ano : _____

USO DE OUTRAS DROGAS

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

Quantidade: _____ Frequência: _____

Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal

Peso atual (Kg): _____ Peso habitual (kg): _____ Estatura (m): _____
 IMC (Kg/m²): _____ Classificação: _____

Circunferência da **Cintura** (cm): _____ Circunferência do **Braço** (cm): _____
 Classificação: _____ Classificação em percentil: _____

Cir. Muscular do **Braço** (CMB): _____ Área Muscular do **Braço** (AMB): _____
 Classificação: _____ Classificação: _____

Dobras cutâneas (mm):

TC: _____ Classificação : _____

BC: _____ SE: _____ SI: _____

Somatório das pregas: _____ % de Gordura Corporal: _____ Classificação: _____

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

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

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

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

Síndrome Metabólica: () Sim () Não **Homa:** _____

Parâmetros Bioquímicos - Data do exame: ___/___/___ (data de retorno ao ambulatório: ___/___/___)

| Variáveis | Valores | | Variáveis | Valores | |
|----------------------|---------|--|----------------------------|---------|--|
| Data do exame | | | Data do exame | | |
| ALT (TGP) | | | Linfócitos (total)/ (%) | | |
| AST (TGO) | | | Plaquetas | | |
| GGT | | | Glicemia | | |
| FA | | | Insulina | | |
| Albumina | | | Colesterol total | | |
| BT | | | HDL | | |
| Creatinina | | | Triglicérides (mg/dL) | | |
| Hm | | | | | |

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 (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**).

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

HISTÓRIA DIETÉTICA

| HORÁRIO | ALIMENTOS/ QUANTIDADES |
|---------|------------------------|
| | |

ANEXO I



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

Parecer nº: ETIC 0404.0.203.000-10

Interessado(a): **Profa. Luciana Diniz Silva**
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. T. Marques Amaral", is centered on the page.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO II

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: 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.

Pesquisador: Maria Marta Sarquis Soares

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20390513.2.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 400.209

Data da Relatoria: 18/09/2013

Apresentação do Projeto:

A Hepatite C (VHC) é um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada causa relevante de doença hepática crônica. Evidências científicas indicam que esse vírus se associa a diversas manifestações extra-hepáticas. Dentre elas, destacam-se as anormalidades da cinética óssea em pacientes com hepatopatia crônica. Observa-se diminuição da formação e aumento da reabsorção óssea, particularmente na vigência de cirrose hepática. No presente estudo, pretende-se avaliar a prevalência e os potenciais fatores de risco relacionados à osteoporose em pacientes com hepatite crônica C.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de osteoporose nos pacientes com hepatite crônica C e correlacionar essa alteração óssea ao estágio de fibrose do fígado, aos indicadores antropométricos, à composição corporal e aos fatores dietéticos e bioquímicos. Secundariamente pretende-se identificar os potenciais fatores de risco associados à osteoporose nos pacientes com hepatite crônica C; determinar níveis séricos de diversas citocinas em pacientes com hepatite crônica C e no grupo controle; avaliar a concentração sérica da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e correlacioná-la à densidade da massa óssea, à gravidade da inflamação hepática, ao estágio de fibrose do fígado e aos níveis séricos das citocinas inflamatórias; determinar os valores séricos do CTx-I (telopeptídeo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 400.209

carboxiterminal do colágeno tipo I) nos pacientes com hepatite crônica C.

Serão incluídos pacientes maiores de 18 anos, sabidamente portadores de infecção crônica pelo VHC, em diferentes estágios da doença hepática (hepatite crônica e cirrose hepática). Para o grupo controle, serão alocados indivíduos saudáveis, sem relato de comorbidades atuais ou pregressas, semelhantes em todos os aspectos aos pacientes, exceto por não apresentarem nenhuma doença conhecida. A alocação do grupo controle ocorrerá na proporção de 1:2 (1 controle:2casos). O grupo controle será constituído por doadores de sangue sem história de fratura prévia e/ou fator de risco para osteoporose. Serão recrutados pacientes com hepatite crônica C atendidos no ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. O grupo controle

será composto por doadores do Banco de Sangue (Clínica Romeu Ibrahim de Carvalho Ltda). Serão realizadas avaliações clínicas, antropométricas e dietéticas de pacientes e controles. Será realizada uma avaliação global incluindo antropometria, recordatório habitual e registro alimentar dos últimos três dias. A densitometria será utilizada para avaliação da composição corporal (massa magra e massa gorda). Para a avaliação da atividade física, portadores da hepatite crônica C serão submetidos ao questionário IPAQ. Será também avaliado a ingestão alcoólica e tabagismo. Serão solicitados exames laboratoriais de rotina para avaliação do estado geral dos pacientes assim como para a exclusão de comorbidades que possam interferir no risco de osteoporose dos pacientes. Os seguintes exames serão solicitados: Hemograma; Glicemia de jejum, VHS; TGO; TGP; FA; GGT; Uréia; Creatinina; TSH; Cálcio; Fósforo; Paratormônio; Vitamina D; Colesterol total e frações; Triglicérides; β -HCG (mulheres). É importante enfatizar que nenhum exame adicional será realizado para a finalidade desta pesquisa. Portanto, todos os exames acima são realizados de rotina na assistência conforme o protocolo do serviço. A continuidade da assistência médica no AHEV/IAG/HC/UFMG será garantida a todos os indivíduos, independente de aceitar participar do projeto. Nenhum nome ou endereço será incluído no banco de dados para preservar a confidencialidade. No Laboratório de Bacteriologia da UFMG serão dosadas as citocinas envolvidas na osteoclastogênese e /ou na

inflamação hepática. A densitometria óssea será realizada no Hospital das Clínicas da UFMG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O procedimento que poderia envolver maior risco aos sujeitos da pesquisa seria a realização de densitometria óssea em mulher grávida devido à radiação ionizante. Esse risco será contornado através da realização do teste de gravidez antes da realização da densitometria óssea nas mulheres.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 400.209

Os resultados desse projeto podem trazer benefícios para os sujeitos envolvidos na pesquisa através do diagnóstico da osteoporose, assim como a detecção de deficiência de cálcio e vitamina D, ao passo que será feito um protocolo de intervenção nesses casos, que inclui o tratamento medicamentoso e aconselhamento dietético.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto tem mérito e relevância e poderá contribuir para o conhecimento na area de interesse.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presente folha de rosto, parecer substanciado e aprovado pela Câmara Departamental, registro no Depe HC, TCLE para pacientes e controles, anuência dos responsáveis pelos serviços onde serão recrutados os sujeitos da pesquisa ou onde serão realizados os exames (densitometria, ELISA para dosagem de citocinas). Alguns dos questionários que serão utilizados na avaliação não foram incluídos (APAQ). Os termos de consentimento utilizam linguagem adequada e apresentam informações necessárias aos sujeitos da pesquisa. Todos os pesquisadores envolvidos assinaram termo de compromisso.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ANEXO III. Submissão do artigo ao periódico *Clinical Nutrition*



Luciana Diniz Silva <lucianadinizsilva@gmail.com>

Confirming submission to Clinical Nutrition

"Clinical Nutrition" <em@editorialmanager.com>
Responder a: "Clinical Nutrition" <espenjournals@espen.org>
Para: Luciana Diniz Silva <lucianadinizsilva@gmail.com>

18 de maio de 2020 22:24

This is an automated message.

Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C.

Dear Professor Silva,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Clinical Nutrition.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/yclnu/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Clinical Nutrition

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>.

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/kw/editorial+manager/

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/yclnu/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

ANEXO IV. Primeira revisão após a submissão do artigo ao periódico *Clinical Nutrition*

Your Submission YCLNU-D-20-00918

"Clinical Nutrition" <em@editorialmanager.com>

Qua, 17/06/2020 00:16

Para: Kiara Gonçalves Dias Diniz <kiaraddiniz@hotmail.com>

1 anexos (76 KB)

YCLNU-D-20-00918REVIEW.pdf

You are being carbon copied ("cc:d") on an e-mail "To" "Luciana Diniz Silva"
lucianadinizsilva@gmail.com

CC: azampelas@aua.gr, "Kiara Gonçalves Dias Diniz" kiaraddiniz@hotmail.com, "Diego Alves Vieira" diegoalvesv@gmail.com, "Enrico Antonio Colosimo" enricoc@est.ufmg.br, "Marta Paula Pereira Coelho" martapaula01@hotmail.com, "Tatiana Bering" tatianabering@yahoo.com.br, "Rosangela Teixeira" teixeira.ufmg@gmail.com, "Maria Isabel Toulson Davidson Correia" isabel_correia@uol.com.br, "Gifone Aguiar Rocha" gifone@gmail.com

Ref.: Ms. No. YCLNU-D-20-00918

Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C.

Clinical Nutrition

Dear Professor Silva,

Thank you for submitting the above paper for consideration for publication in Clinical Nutrition. The Editor will be happy to consider acceptance your paper subject to you making the minor revisions as described below.

Please include the revision number in the header and title page.

To resubmit your revised paper, please go to <https://www.editorialmanager.com/yclnu/> and log in as an Author. You will see a menu item called Submission Needing Revision. You will find your submission there.

Your username is: *****

If you do not know your confidential password, you may reset it by clicking this link:

<https://www.editorialmanager.com/yclnu/l.asp?i=244750&l=071Y1Y38>

Please note that this journal offers a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown next to published articles on ScienceDirect (see also <http://www.elsevier.com/audioslides>). If your paper is accepted for publication, you will automatically receive an invitation to create an AudioSlides presentation.

NOTE: Upon submitting your revised manuscript, please upload the source files for your article. For additional details regarding acceptable file formats, please refer to the Guide for Authors at: <http://www.elsevier.com/journals/clinical-nutrition/0261-5614/guide-for-authors>

When submitting your revised paper, we ask that you include the following items:

Response to Reviewers (mandatory)

This should be a separate file labeled "Response to Reviewers" that carefully addresses, point-by-point, the issues raised in the comments appended below. You should also include a suitable rebuttal to any specific request for change that you have not made. Mention the page, paragraph, and line number of any revisions that are made.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Antonis Zampelas, PhD
Associate Editor
Clinical Nutrition

Nicolaas E. Deutz, MD, PhD
Editor-in-Chief
Clinical Nutrition

Comments from the Editors and Reviewers:

Reviewer #1: Thank you for allowing me to review your full-length article. Congratulations for doing a great work! The manuscript discussed a relevant topic on the field of hepatology and nutrition. It underlined the importance of nutritional assessment and derived an anthropometric prediction equation which would be useful for the nutritional care of cirrhotic patients. Overall, the article was written well, concise and easy to read. I would just like to raise some important points for further discussion which could possibly help to make the manuscript even better.

1. For the materials and methods, 2.1 Patients - the term 'hepatic encephalopathy' may be omitted in the exclusion criteria, since it is already part of 'decompensated liver cirrhosis' mentioned in the same paragraph
2. How was chronic hepatitis C diagnosed? There are cases when hepatitis C can be acute based on the hepatitis C titers. This is important to be qualified as chronic liver disease would have more impact to nutritional status than those of acute phase.
3. Was the derivation of the predictive equation also done on patients without cirrhosis? In the methods, patients without cirrhosis were included in the study. However, referring to Table 2, the non-cirrhotic population was no longer included in the analysis. It could be better if the data for the noncirrhotic group is also included as it is also an important stage of liver disease that has nutritional implications. Optimizing nutrition can be a measure to prevent the development of cirrhosis
4. Another way of qualifying the stage of liver disease is breaking down the cirrhotic group in terms of the Child Pugh Score. Several studies support the correlation of Child Pugh classification and nutritional status.
5. Can the anthropometric prediction equation be applicable to chronic hepatitis B as well? If not, maybe it can be included in the discussion as part of the recommendations since nutritional assessment and problem of sarcopenia

Reviewer #2: See reviewer comments

%ATTACH_FOR_REVIEWER_DEEP_LINK INSTRUCTIONS%

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ychnu/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

“Clinical Nutrition” <em@editorialmanager.com> para mim qua., 17 de jun. 00:16

CC: azampelas@aua.gr, "Kiara Gonçalves Dias Diniz" kiaraddiniz@hotmail.com, "Diego Alves Vieira" diegoalvesv@gmail.com, "Enrico Antonio Colosimo" enricoc@est.ufmg.br, "Marta Paula Pereira Coelho" martapaula01@hotmail.com, "Tatiana Bering" tatianabering@yahoo.com.br, "Rosângela Teixeira" teixeira.ufmg@gmail.com, "Maria Isabel Toulson Davidson Correia" isabel_correia@uol.com.br, "Gifone Aguiar Rocha" gifone@gmail.com

Ref.: Ms. No. YCLNU-D-20-00918: Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C.

Clinical Nutrition

Dear Professor Silva,

Thank you for submitting the above paper for consideration for publication in Clinical Nutrition. The Editor will be happy to consider acceptance your paper subject to you making the minor revisions as described below. Please include the revision number in the header and title page.

To resubmit your revised paper, please go to <https://www.editorialmanager.com/yclnu/> and log in as an Author. You will see a menu item called Submission Needing Revision. You will find your submission there. Please note that this journal offers a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown next to published articles on ScienceDirect (see also <http://www.elsevier.com/audioslides>). If your paper is accepted for publication, you will automatically receive an invitation to create an AudioSlides presentation.

NOTE: Upon submitting your revised manuscript, please upload the source files for your article. For additional details regarding acceptable file formats, please refer to the Guide for Authors at: <http://www.elsevier.com/journals/clinical-nutrition/0261-5614/guide-for-authors>

When submitting your revised paper, we ask that you include the following items:

Response to Reviewers (mandatory): This should be a separate file labeled "Response to Reviewers" that carefully addresses, point-by-point, the issues raised in the comments appended below. You should also include a suitable rebuttal to any specific request for change that you have not made. Mention the page, paragraph, and line number of any revisions that are made.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Antonis Zampelas, PhD
Associate Editor
Clinical Nutrition
Nicolaas E. Deutz, MD, PhD
Editor-in-Chief
Clinical Nutrition

Comments from the Editors and Reviewers:

Reviewer #1: Thank you for allowing me to review your full-length article. Congratulations for doing a great work! The manuscript discussed a relevant topic on the field of hepatology and nutrition. It underlined the importance of nutritional assessment and derived an anthropometric prediction

equation which would be useful for the nutritional care of cirrhotic patients. Overall, the article was written well, concise and easy to read. I would just like to raise some important points for further discussion which could possibly help to make the manuscript even better.

1. For the materials and methods, 2.1 Patients - the term 'hepatic encephalopathy' may be omitted in the exclusion criteria, since it is already part of 'decompensated liver cirrhosis' mentioned in the same paragraph

2. How was chronic hepatitis C diagnosed? There are cases when hepatitis C can be acute based on the hepatitis C titers. This is important to be qualified as chronic liver disease would have more impact to nutritional status than those of acute phase.

3. Was the derivation of the predictive equation also done on patients without cirrhosis? In the methods, patients without cirrhosis were included in the study. However, referring to Table 2, the non-cirrhotic population was no longer included in the analysis. It could be better if the data for the noncirrhotic group is also included as it is also an important stage of liver disease that has nutritional implications. Optimizing nutrition can be a measure to prevent the development of cirrhosis

4. Another way of qualifying the stage of liver disease is breaking down the cirrhotic group in terms of the Child Pugh Score. Several studies support the correlation of Child Pugh classification and nutritional status.

5. Can the anthropometric prediction equation be applicable to chronic hepatitis B as well? If not, maybe it can be included in the discussion as part of the recommendations since nutritional assessment and problem of sarcopenia

Reviewer #2: See reviewer comments:

Comments of Reviewer

Manuscript Reference Number: YCLNU-D-20-00918: **Manuscript Title:** Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C.

Authors: Kiara Gonçalves Dias Diniz, Diego Alves Vieira, Enrico Antonio Colosimo, Marta Paula Pereira Coelho, Tatiana Bering, Rosangela Teixeira, Maria Isabel Toulson Davidson Correia, Gifone Aguiar Rocha, and Luciana Diniz Silva.

Journal: Clinical Nutrition

Overall: The authors have endeavored to develop and validate a simple anthropometric prediction equation for fat-free mass (FFM) estimation by using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) as a reference method in patients with chronic hepatitis C (CHC). They prospectively, included 209 CHC patients, randomly allocated into two groups, 158 patients in a development model (derivation sample) and 51 patients in a validation group (validation sample).

The resulting equation for estimating developed by the authors should be of significant value in clinical settings for evaluating sarcopenia in patients with CHC. One suggestion by this reviewer is to make the formula available in a supplemental link as an Excel file to be available to physicians and health professionals. Graphic capabilities can be included to monitor patient progress and define clinical categories for prognosis. This will insure correct calculation and interpretation of FFM in CHC patients.

General Observations and Comments: A simple anthropometric prediction equations for FFM estimation specifically for CHC patients can serve an unmet need in this patient population. While previous anthropometric prediction equations to estimate whole-body skeletal muscle mass in adults have been published, simple equations on the estimate of FFM in CHC patients have not been reported. The authors have presented a clear description of the derivation of the relationship with a valid statistical evaluation of its accuracy.

Title: Appropriate

Abstract: Concise description of the aims, methods and conclusion.

Introduction: Adequate description of the problem and their approach to a solution.

Methods: Well described and referenced.

Results: Excellent job of matching the derivation and validation samples. Presentation of results is logical and likely easy to follow for a clinician.


Discussion: Clearly describes the role of this model in the body of literature and its value. Limitations are adequately disclosed.

Tables and Figures: Tables and Figures stand alone and are interpretable without referring to the text.

Structure: The manuscript presents the key elements of abstract, introduction, methods, results and discussion.

Recommendation: It is the recommendation of this reviewer that the manuscript is acceptable for publication in Clinical Nutrition

ANEXO V. Aceite do artigo pelo periódico *Clinical Nutrition*

 Access through your institution to view subscribed content from home



Get Access

Share

Export





Clinical Nutrition


Available online 15 August 2020

In Press, Journal Pre-proof 

Original article

Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C

Kiara Gonçalves Dias Diniz ^{a, b}, Diego Alves Vieira ^c, Enrico Antonio Colosimo ^d, Marta Paula Pereira Coelho ^{a, b}, Tatiana Bering ^{b, e}, Rosângela Teixeira ^{a, b, f}, Maria Isabel Toulson Davidson Correia ^g, Gifone Aguiar Rocha ^h, Luciana Diniz Silva ^{a, b, f}  

Show more 
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.011>

Get rights and content

Summary

Accepting your submission YCLNU-D-20-00918R1

"Clinical Nutrition" <em@editorialmanager.com>

Qua, 12/08/2020 17:52

Para: Kiara Gonçalves Dias Diniz <kiaraddiniz@hotmail.com>

You are being carbon copied ("cc:d") on an e-mail "To" "Luciana Diniz Silva"
lucianadinizsilva@gmail.com

CC: azampelas@aua.gr, "Kiara Gonçalves Dias Diniz" kiaraddiniz@hotmail.com, "Diego Alves Vieira"
diegoalvesv@gmail.com, "Enrico Antonio Colosimo" enricoc@est.ufmg.br, "Marta Paula Pereira
Coelho" martapaula01@hotmail.com, "Tatiana Bering" tatianabering@yahoo.com.br, "Rosangela
Teixeira" teixeira.ufmg@gmail.com, "Maria Isabel Toulson Davidson Correia"
isabel_correia@uol.com.br, "Gifone Aguiar Rocha" gifone@gmail.com

MS. Ref. No.: YCLNU-D-20-00918R1

Title: "Derivation and validation of a simple anthropometric equation to predict fat-free mass in
patients with chronic hepatitis C."

Dear Professor Silva,

Thank you for submitting your manuscript to Clinical Nutrition.

I am pleased to inform you that your Full Length Article entitled "Derivation and validation of a
simple anthropometric equation to predict fat-free mass in patients with chronic hepatitis C." which
was submitted to our Journals has been accepted for publication in Clinical Nutrition.

My comments, and any reviewer comments, are below.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a
proof which you will be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online
forms required for publication. A PDF of your accepted article will appear on ScienceDirect within
three working days. You will receive the galley proofs of your paper for correction in due course.
Once the proofs have been corrected, the typeset article will be published online prior to publication
in a print issue of the journal.

We appreciate and value your contribution to Clinical Nutrition. We regularly invite authors of
recently published articles to participate in the peer review process. You are now part of the Clinical
Nutrition reviewer pool. We look forward to your continued participation in our journal, and we hope
you will consider us again for future submissions.

Please accept my warmest congratulations.

Yours sincerely,

Antonis Zampelas, PhD
Associate Editor
Clinical Nutrition

Nicolaas E. Deutz, MD, PhD
Editor-in-Chief
Clinical Nutrition

Comments from the Editors and Reviewers (if available):

Reviewer #1: Thank you for responding well to the suggestions. Overall, the authors did a great job in the revision and I think the paper can already be considered for publication. I also appreciate that the formula is made available through a supplemental link.

Reviewer #2: The authors have adequately addressed the reviewers' comments and the manuscript is acceptable for publication.

%ATTACH_FOR_REVIEWER_DEEP_LINK INSTRUCTIONS%

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/yclnu/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.