

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Cecy Maria de Lima Santos

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO
CORPORAL EM PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA E
SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES METABÓLICOS**

Belo Horizonte

Minas Gerais

2021

Cecy Maria de Lima Santos

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES METABÓLICOS

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

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

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

**Belo Horizonte
Minas Gerais
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Cecy Maria Lima.
SA237a Avaliação do estado nutricional e composição corporal em pacientes com hepatite B crônica e sua associação com fatores metabólicos [manuscrito]. / Cecy Maria Lima Santos. - - Belo Horizonte: 2020.
172f.: il.
Orientador (a): Luciana Diniz Silva.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite B Crônica. 2. Sarcopenia. 3. Força da Mão. 4. Obesidade Abdominal. 5. Fibrose. 6. Fígado Gorduroso. 7. Densitometria. 8. Fatores de Risco. 9. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Luciana Diniz. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 536

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

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. AlamandaKfoury Pereira

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

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

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

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde

do Adulto: Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

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

Prof^a. Cláudia Alves Couto

Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^a. Luciana Costa Faria

Prof^a. Luciana Diniz Silva

Prof^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTADO NUTRICIONAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E HEPATITE B CRÔNICA: AVALIAÇÃO DE FATORES METABÓLICOS

DECY MARIA DE LIMA SANTOS

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

Luciana Diniz Silva - Orientadora
UFMG

Tatiana Bering - Coorientadora
UFMT

Maria Aparecida Camargo Bicalho
UFMG

Henrique Oswald da Gama Torres
UFMG

Maria Cristina Gonzales
UCPEL

Vivian Marques Miguel Saes
FAPESP-USP

Belo Horizonte, 24 de novembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Diniz Silva**, Professora do Magistério Superior, em 25/11/2021, às 11:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Oswald da Gama Torres**, Professor do Magistério Superior, em 25/11/2021, às 15:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Aparecida Camargo Bicalho**, Professora do Magistério Superior, em 25/11/2021, às 21:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cristina Gonzales**, Usuário Externo, em 26/11/2021, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Marques Miguel Saes**, Usuário Externo, em 26/11/2021, às 19:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tatiana Bering**, Usuário Externo, em 30/11/2021, às 18:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&ufmg_usuario_usuario=0 informando o código verificador 1098341 e o código CRC 01AA7190.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu amado esposo Rogério, que está sempre do meu lado para me aconselhar e me dar seu carinho sempre! Aos meus filhos: Júlia, João Pedro e Eduardo, eles são a razão das minhas lutas e vitórias. Amo vocês. Ainda, dedico em memória da querida Raquel, que tanto dedicou aos nossos pacientes. Uma pessoa iluminada!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus! Ele que me ilumina e me abençoa para que eu possa continuar com muita perseverança e paciência.

À Professora Luciana Diniz, minha Orientadora, amiga, mestra, que me ensinou e aconselhou com tanto carinho todos esses anos. Como aprendi com você! Uma profissional da saúde humana, que me acolheu com suas condutas e ensinamentos sempre que precisei. Te admiro muito. Obrigada por me permitir fazer parte do NUTRICLIM!

Ao professor Gifone, pelas suas dicas maravilhosas e na hora certa.

À professora Maria Isabel T. D. Correia, que sempre nos disponibiliza com muita presteza seus instrumentos de trabalho, uma profissional exemplar.

À professora Rosângela Teixeira, por me acolher e me deixar conhecer e conviver com os pacientes do ambulatório de hepatites virais.

À minha coorientadora professora Tatiana Behring, que me socorreu e me orientou sempre com muito carinho e presteza.

Ao Dr. Olívio Brito, obrigada por me dispor com boa vontade seu tempo em me auxiliar e ensinar.

Às minhas amigas do NUTRICLIM: Aline, Nataly, Marta, Kiara, Thaís, Cliviany e Emile pelo auxílio, aprendizados, companheirismo e descontrações durante os congressos.

Aos alunos da medicina: Pedro e Edgar pelo auxílio de vocês na hora certa. Em especial ao Mateus Duarte que nunca colocou empecilho em me ajudar, sempre com muito carinho, como um filho dedicado! Obrigada, Mateus, você faz parte da minha família!

Aos profissionais do Ambulatório de Hepatites Virais, médicos, residentes, enfermeiras, secretárias, por toda contribuição.

Aos pacientes do ambulatório, pelos aprendizados e por me permitirem concluir este doutorado.

Em especial, agradeço a minha mãezinha querida que sempre me acompanha e me incentiva no meu dia a dia, devo tudo a você.

APOIO INSTITUCIONAL

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

“Se a gente cresce com os golpes duros da vida, também podemos crescer com os toques suaves na alma”

Ana Lins dos Guimarães Peixoto Bretas, ou simplesmente, “**Cora Coralina**”

RESUMO

Antecedentes científicos: Em adição aos fatores relacionados ao vírus da hepatite B (HBV), outros fatores de risco têm sido associados aos desfechos negativos da hepatite B crônica e à redução da resposta antiviral. Dentre eles destacam-se alterações metabólicas em que se incluem a esteatose hepática, a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica [do inglês: *Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)*], o aumento do índice de massa corporal (sobrepeso/obesidade) e o *diabetes mellitus* tipo 2. Esses fatores podem assumir papel relevante em pacientes com atividade viral quiescente. Nesse contexto, incluem-se, particularmente, pacientes virgens de tratamento com carga viral (HBV-DNA) baixa como também àqueles que estão em tratamento prolongado com terapia antiviral composta pelos análogos de nucleos(t)ídeos (nucleotídeos) e evoluem com supressão virológica efetiva. Métodos: Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico confirmado de hepatite B crônica - presença do HBsAg reagente por pelo menos seis meses e do HBV-DNA detectável; idade igual ou superior a 18 anos; aceitar participar da pesquisa após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram: coinfeção pelos vírus: HCV ou HIV; diagnóstico de neoplasia, inclusive carcinoma hepatocelular (HCC); pacientes com outras causas de doença hepática além da infecção pelo HCV e doenças avançadas, como doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica e neoplasia, incluindo HCC; cirrose descompensada; gestantes ou lactantes. Sarcopenia foi avaliada pelo índice de massa magra apendicular [do inglês, *appendicular lean soft tissue index (ALSTI)*]; ALST (soma do tecido mole magro dos membros superiores e inferiores ajustado ao índice de massa corporal (IMC)], através da densitometria de dupla de emissão com fonte de raio-X acrescido da avaliação da função muscular. A última foi avaliada pela força de preensão palmar [do inglês, *handgrip strength (HGS)* ajustado ao IMC (HGS_{IMC})] com o emprego do dinamômetro Jamar[®]. A gravidade da sarcopenia foi avaliada pela velocidade da marcha, através do teste *timed get-up-and-go*. Sarcopenia foi definida como o quintil mais baixo para valores de corte de ALM;IMC e de HGS_{IMC} específicos para o sexo (<0,759 para homens e <0,503 para mulheres) e (<1,2 para homens e <0,65 para mulheres), respectivamente, modificado da *Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus*. Obesidade sarcopênica (OS) foi definida pela presença de sarcopenia e percentual de gordura corporal >27,0% e >38,0% para homens e mulheres, respectivamente. A MAFLD foi definida de acordo com

Consenso internacional formado por especialistas. A *shape body index* (ABSI) foi usado para avaliar a presença de obesidade abdominal. *The International Physical Activity Questionnaire* foi utilizado para determinar o nível de atividade física. As associações foram analisadas em modelos de regressão logística. Resultados: Participaram 105 pacientes com hepatite B crônica (média de idade, $48,5 \pm 12,0$ anos; 58,1%, homens; 76,2%, sem cirrose; 23,8%, com cirrose compensada). Obesidade sarcopênica, ALSTI reduzido e HGS_{IMC} diminuída foram encontrados em 4,8%, 21,9% e 10,5% pacientes, respectivamente. Em todos os pacientes com obesidade sarcopênica foram identificados MALFD e sedentarismo. Na análise multivariada, ALSTI reduzido (massa reduzida) associou-se positivamente com MAFLD, sedentarismo e ABSI elevado. HGS_{IMC} diminuída (força reduzida) estava associada à MAFLD e ao ABSI elevado. Após o ajuste para fatores de confusão, em pacientes do sexo masculino, cirrose hepática associou-se independentemente com idade >50 anos, ABSI elevado e esteatose hepática. Conclusão: Anormalidades da massa muscular apendicular, associaram-se com MAFLD e obesidade abdominal em pacientes com infecção crônica pelo HBV. Esses achados podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias eficazes de rastreamento de anormalidades do tecido/massa magra e de disfunções metabólicas em pacientes com hepatite B crônica, independentemente do estágio da doença hepática.

Palavras-chave: Hepatite B crônica, sarcopenia, força da mão, obesidade abdominal, fibrose, fígado gorduroso, fatores de risco, densitometria.

ABSTRACT

Background: In addition to factors related to hepatitis B virus (HBV), other risk factors have been associated with negative outcomes of chronic hepatitis B and reduced antiviral response. These include metabolic alterations, including hepatic steatosis, Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), increased body mass index (overweight/obesity) and type 2 diabetes mellitus. These factors may play a relevant role in patients with quiescent viral activity. In this context, treatment-naïve patients with viral load (HBV-DNA) are particularly included, as well as those who are on prolonged treatment with antiviral therapy composed of nucleos(t)ide analogues and evolve with effective virological suppression. **Methods:** This project was approved by the UFMG Research Ethics Committee. Inclusion criteria were: confirmed diagnosis of chronic hepatitis B - presence of reactive HBsAg for at least six months and detectable HBV-DNA; 18 years of age or older; accept to participate in the research after signing the Free and Informed Consent Term (ICF). Exclusion criteria were: coinfection by the virus: HCV or HIV; diagnosis of neoplasia, including hepatocellular carcinoma (HCC) patients with causes of liver disease other than HCV infection and advanced disease such as chronic kidney disease, heart failure, chronic lung disease, and neoplasia, including HCC; decompensated cirrhosis; pregnant or lactating women. Sarcopenia was assessed by the appendicular lean soft tissue index (ALSTI); ALST (sum of lean soft tissue of upper and lower limbs adjusted to body mass index (BMI)), through dual emission densitometry with X-ray source plus assessment of muscle function. The latter was evaluated by hand grip strength [from English, handgrip strength (HGS) adjusted to BMI (HGSIMC)] using the Jamar® dynamometer. Sarcopenia severity was assessed by gait speed using the timed get-up-and-go test. Sarcopenia was defined as the lowest quintile for sex-specific ALSTI and HGSIMC cut-off values (<0.759 for males and <0.503 for women) and (<1.2 for men and <0.65 for women), respectively, modified from the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus. Sarcopenic obesity (OS) was defined by the presence of sarcopenia and body fat percentage >27.0% and >38.0% for men and women, respectively. MAFLD was defined according to the international consensus formed by experts. The shape body index (ABSI) was used to assess the presence of abdominal obesity. The International Physical Activity Questionnaire was used to determine the level of physical activity. Associations were analyzed in logistic regression models. **Results:** A total of 105 patients with chronic hepatitis B participated (mean age, 48.5 + 12.0 years; 58.1%, men; 76.2%, without cirrhosis; 23.8%, with compensated

cirrhosis). Sarcopenic obesity, reduced ALSTI, and decreased HGSIMC were found in 4.8%, 21.9%, and 10.5% patients, respectively. In all patients with sarcopenic obesity, MALFD and sedentary lifestyle were identified. In the multivariate analysis, reduced ALSTI (reduced mass) was positively associated with MAFLD, sedentary lifestyle and high ABSI. Decreased HGSIMC (reduced strength) was associated with MAFLD and elevated ABSI. After adjusting for confounders, in male patients, liver cirrhosis was independently associated with age >50 years, elevated ABSI, and hepatic steatosis. **Conclusion:** Appendicular lean soft tissue abnormalities were associated with MAFLD and abdominal obesity in patients with chronic HBV infection. These findings may contribute to the development of effective strategies to screen for tissue abnormalities/lean mass and metabolic dysfunctions in patients with chronic hepatitis B, regardless of the stage of liver disease.

Keywords: Chronic hepatitis B, sarcopenia, hand strength, abdominal obesity, fibrosis, fatty liver, risk factors, densitometry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ABSI	<i>A body shape index</i>
AgHBe	Antígeno “e” (cerne/core) do vírus da hepatite B
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do cerne/coredo vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ALSTI	<i>Appendicular lean soft tissue index</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ASM	<i>Apendicular muscle mass</i>
ASMI	<i>Apendicular muscle mass index</i>
AST	Aspartato aminotransferase
AWGS	<i>The Asian Working Group for Sarcopenia</i>
BIA	Bioimpedância Elétrica
BODPOD	Pletismografia aérea
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CC	Circunferência da cintura
cccDNA	DNA circular covalentemente fechado
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	Comitê de Ética em pesquisa
CT	Colesterol total
DGP	Diretório dos Grupos de Pesquisas do Brasil
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMP	Do inglês, <i>standardized mean difference (SMD)</i> /diferença padronizada das médias
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raio X
EASL	<i>European Association for the Study of Liver Diseases</i>
EHNA	Esteatohepatite não-alcoólica
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FA	Fosfatase alcalina
FFM	<i>Fat free mass</i>
FIB-4	<i>The fibrosis-4 index</i>
FM	<i>Fat mass</i>
FNIH	<i>The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)</i>

GGT	Gama glutamil transpeptidase
GJA	Glicemia de jejum alterada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus
HBV	Do inglês: <i>Hepatitis B vírus</i> ; Vírus da hepatite B
HBV-DNA	<i>HBV-deoxyribonucleic acid</i>
HCV	Do inglês: <i>Hepatitis C vírus</i> ; Vírus da hepatite C
HCC	Carcinoma hepatocelular
HGS	<i>Hand Grip Strenght</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment for insulin resistance</i>
HR	Do inglês, <i>hazard ratio</i> ; razão de risco
HU	Unidade <i>Hounsfield</i>
ICT	<i>Immuno Chromatography Lateral Flow Assays</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IMC	Índice de massa corporal
L3	Terceira vértebra lombar
L4	Quarta vértebra lombar
LM	<i>Lean mass</i>
LSN	Limite superior da normalidade
MAFLD	Do inglês: <i>Metabolic associated fatty liver disease</i> ; Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
N/A	Não se aplica
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
NASH	<i>Non-alcoholic steatohepatitis</i>
Nutriclim	Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	Obesidade sarcopênica
PMA	Área do músculo psoas
PNPLA3148M	<i>Patatin-like phospholipase domain containing 3 gene148M (rs738409) variant</i>
PrPGCASA	Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais

RC	Razão de chances
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
RR	Risco relativo
SM	Síndrome metabólica
SMI	<i>Skeletal muscle index</i>
SMM	<i>Skeletal muscle mass</i>
SUS	Sistema único de saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento Livre esclarecido
TG	Triglicérides
TIPS	<i>Shunt</i> porto-sistêmico intra-hepático transjugular
TM6SF2	<i>Transmembrane 6 superfamily 2 human gene</i>
TMPT	Espessura transversal do músculo psoas
TUG	<i>Timed up-and-gotest</i>
Tx	Transplante hepático
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFOP	Universidade Federal de Ouro Preto
§	<p>Lei de Direitos Autorais - Lei 9610/98 Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998 - Art. 41. Os direitos patrimoniais do autor perduram por setenta anos contados de 1º de janeiro do ano subsequente ao de seu falecimento, obedecida a ordem sucessória da lei civil.</p> <p>A Convenção de Berna para a Proteção de Obras Literárias e Artísticas, normalmente conhecida como Convenção de Berna, é um acordo internacional que rege os direitos autorais, que foi aceito pela primeira vez em Berna, Suíça, em 1886. A Convenção de Berna tem 179 partes contratantes, a maioria das quais são partes do Ato de Paris de 1971. A Convenção de Berna declara que todas as obras, exceto fotográficas e cinematográficas, devem ser protegidas por direitos autorais por pelo menos 50 anos após a morte do autor, mas as partes são livres para fornecer prazos mais longos, como a União Europeia fez com a Diretiva de 1993 sobre a harmonização do prazo de proteção dos direitos autorais. Para fotografia, a Convenção de Berna estabelece um prazo mínimo de 25 anos a partir do ano em que a fotografia foi criada, e para cinematografia, o mínimo é 50 anos após a primeira exibição, ou 50 anos após a criação, se não tiver sido exibida dentro de 50 anos após a criação. Os países sob as revisões mais antigas do tratado podem optar por fornecer seus próprios termos de proteção, e certos tipos de obras (como gravações fonográficas e filmes) podem receber termos mais curtos.</p>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Estudos sobre a redução dos marcadores sorológicos em pacientes com sobreposição da hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica	43
Tabela 2.	Estudos sobre a incidência reduzida de doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica	45
Tabela 3.	Estudos sobre a associação entre fatores metabólicos/genéticos e doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica	47
Tabela 4.	Compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica	63
Tabela 5.	Compilado de estudos em que a massa do músculo psoas foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica	65
Tabela 6.	Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X e bioimpedância elétrica	67
Tabela 7.	Compilado de estudos em que anormalidades da composição corporal foram avaliadas pela tomografia computadorizada em pacientes com cirrose hepática	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Causas subjacentes de sarcopenia	52
Quadro 2.	Métodos/instrumentos usados na avaliação da massa muscular/massa livre de gordura em pacientes com hepatopatia	61
Quadro 3.	Estratificação da função hepática de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh*.	80
Quadro 4.	Classificação do grau de atividade inflamatória e do estágio de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR, França, 1996.	80
Quadro 5.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo o índice de massa corporal.	82
Quadro 6.	Classificação do estado nutricional de idoso segundo índice de massa corporal.	82
Quadro 7.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo o perímetro do braço em percentis.	83
Quadro 8.	Classificação do estado nutricional de adultos segundo perímetro muscular do braço.	83
Quadro 9.	Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar força muscular reduzida pela dinamometria	85
Quadro 10.	Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar massa livre de gordura/massa muscular reduzida pela absorciometria com duplo feixe de raio-X	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo - registrado no Diretório dos Grupos de Pesquisas do Brasil - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).	26
Figura 2	Proporção de casos de hepatite B segundo provável fonte ou mecanismo de infecção e ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2020. Adaptado de Boletim Epidemiológico sobre Hepatites (BRASIL, 2021).	30
Figura 3	História natural e avaliação de pacientes com infecção crônica pelo HBV com base em marcadores virológicos e nas características da doença hepática. *De forma persistente ou intermitente. Níveis do HBV-DNA entre 2000 e 20000 UI/mL podem ser observados em alguns pacientes sem sinais de hepatite crônica.	35
Figura 4.	Curso evolutivo da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). Fatores descritos em preto têm uma associação estabelecida com DHGNA e esteatohepatite não-alcoólica (EHNA); fatores descritos em verde indicam proteção. Adaptado: (1) Pydyn <i>et al.</i> (2020). New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis. <i>Pharmacol Rep</i> 2020;72:1-12; (2) Powell; Wong; Rinella. Non-alcoholic fatty liver disease. <i>Lancet</i> 2021;397:2212-2224.	38
Figura 5.	Fluxograma com a proposta dos critérios diagnósticos da doença hepática gordurosa associada às disfunções do metabolismo [do inglês, <i>Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)</i>] adaptado de ESLAM <i>et al.</i> (2020b).	40
Figura 6.	Massa muscular esquelética e nomenclaturas - vários termos têm sido usados e, em conjunto, indicam a complexidade do mecanismo da perda muscular em vigência de comorbidade crônica (figura elaborada pela autora).	55
Figura 7.	Modelo de dinamômetro JAMAR	85

LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO I	Aprovação do COEP - Estado nutricional, qualidade de vida, atividade física, alcoolismo, polimorfismo genético e concentração sérica de citocinas em portadores de hepatite B ou C. COEP-ETIC 0404.0.203.000-10	157
ANEXO II	Aprovação do COEP - Osteoporose e hepatite C crônica: avaliação do estado nutricional, das concentrações séricas da vitamina D, da densidade mineral óssea e das citocinas inflamatórias em diferentes estágios da doença hepática. CAAE 20390513.2.0000.5149	158
APÊNDICE I	TermodeConsentimentoLivreEsclarecido	159
APÊNDICE II	Questionários e protocolos empregados no presente estudo	161

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	25
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	28
2.1. Cenário atual da hepatite B crônica.....	28
2.2. História natural e nomenclatura para os estados crônicos de infecção pelo HBV ...	32
2.3. Doença hepática gordurosa não-alcoólica.....	36
2.4 Doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica- critérios diagnósticos	39
2.5. Coexistência da hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica	41
2.5.1. Redução dos marcadores sorológicos em pacientes com sobreposição da hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica	42
2.5.2. Incidência reduzida de doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica.....	44
2.5.3. Interação potencial entre esteatose hepática e terapia antiviral.....	49
2.5.4. Risco aumentado de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular na coexistência de hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica	49
2.6. Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica	50
2.7. Composição corporal e hepatite B crônica	51
2.7.1. Nomenclaturas, definições de sarcopenia no contexto da doença hepática crônica.....	52
2.7.2 Sarcopenia e hepatopatia crônica	58
2.7.3 Diagnóstico da sarcopenia na hepatopatia crônica	59
2.7.4 Obesidade sarcopênica e hepatopatia crônica	69
3.0. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES A SEREM TESTADAS	74
4.0 OBJETIVOS.....	76
5.0 PACIENTES E MÉTODOS	77
5.1 Delineamento geral do estudo.....	77
5.2 Participantes do estudo - pacientes com hepatite B crônica	77
5.3 Avaliação clínica, laboratorial e histológica	78

5.4 Avaliação nutricional.....	81
5.5. Avaliação de Atividade física.....	87
5.6 Cálculo da amostra.....	88
5.7. Análise estatística.....	88
6.0 REFERÊNCIAS.....	90
7.0 RESULTADOS NA FORMA DE APRESENTAÇÃO DE ARTIGOS.....	105
7.1. Primeiro artigo.....	106
7.2 Segundo artigo.....	115
8.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	1532
ANEXOS e APÊNDICES.....	1554
ANEXO I.....	1554
ANEXO II.....	1565
APENDICE I.....	1576
APENDICE II.....	159



“Women in Benkei-checked kimono Pine Trees at Ataka^s
(Shimazoroi Onna Benkei Ataka no Matsu)”

Utagawa Kuniyoshi 1844

Tokyo Metropolitan Library Special Archives

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

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

Neste trabalho, tenho como proposta avaliar, em pacientes com hepatite B crônica, a interação entre estado nutricional, composição corporal, comorbidades clínicas e fatores metabólicos.

Trata-se de um dos braços do projeto intitulado “Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B ou C crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral) [CAAE (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética):61481116.0.0000.5149].

No ano de 1989, eu me formei em Nutrição pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Minha trajetória profissional está alicerçada em experiências substanciais no campo da nutrição, com dedicação especial à área clínica. Nesse percurso, o anseio em trabalhar com pesquisa, ensino e extensão sempre esteve presente. O meu objetivo principal está centrado em poder transmitir aos meus alunos todo este conhecimento adquirido! No ano de 2010, tive a oportunidade de cursar o mestrado em ciências da saúde na UFMG e, em 2016, formamos o Nutriclim - Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo-endereço eletrônico no Diretório dos Grupos de Pesquisas do Brasil (DGP) - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)(dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/6049980064582555) (**Figura 1**).



Figura 1. Grupo de Pesquisa Interdisciplinar e Interprofissional em Nutrição Clínica e Metabolismo -registrado no Diretório dos Grupos de Pesquisas do Brasil - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

O presente volume desta tese está organizado da seguinte forma:

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



"The Milkmaid (holândes: De Melkmeid Het Melkmeisje)"§

Johannes Vermeer
1657 - 1658

The Rijksmuseum, Amsterdam

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1. Cenário atual da hepatite B crônica

A hepatite B crônica é um problema de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que dois bilhões de pessoas já foram infectadas pelo vírus da hepatite B (HBV), 257 milhões sofrem de infecção crônica e cerca de um milhão morrem a cada ano devido às complicações da infecção: cirrose e carcinoma hepatocelular (WHO, 2015; WHO, 2017; YUEN *et al.*, 2018).

No Brasil as taxas de detecção de HB, desde 2011, vêm apresentando poucas variações, com leve tendência de queda desde 2014, atingindo 6,5 casos para cada 100 mil habitantes no país em 2017. De 2007 a 2017, verificou-se que a taxa de detecção das regiões Sul, Norte e Centro-Oeste foram superiores à taxa nacional sendo que 14 capitais, em 2017, mostraram taxa de detecção superior à do país (que é de 6,5 casos por 100 mil habitantes). Rio Branco apresentou a maior taxa (29,4 casos por 100 mil habitantes), seguida de Porto Velho (25,6 casos por 100 mil habitantes). Além disso, observou-se que Macapá é a única capital da região Norte que não figura entre as 14 capitais com taxas superiores à nacional. (OMS, 2018) De acordo com o Boletim Epidemiológico sobre Hepatites (BRASIL, 2021), no período de 1999 a 2020, 254.389 e 262.815 indivíduos foram diagnosticados com infecção crônica pelo HBV e pelo vírus da hepatite C (HCV), respectivamente. Essas infecções são consideradas causas relevantes de doença hepática crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. A carga de doenças resultante das hepatites virais representa um desafio de saúde pública para o Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2021).

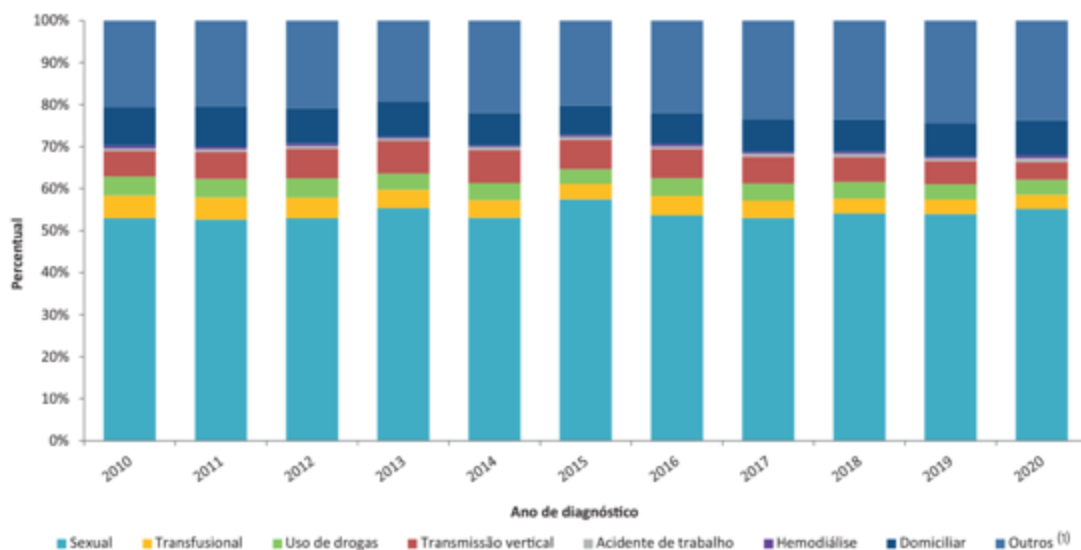
A hepatite B é causada pelo vírus pertencente à família *Hepadnaviridae*, denominado HBV. É um DNA-vírus envelopado, com fita de DNA dupla incompleta e replicação do genoma viral pela enzima transcriptase reversa. O HBV está presente no sangue e secreções, e a hepatite B é, ainda, classificada como infecção sexualmente transmissível. Inicialmente, ocorre infecção aguda e, aproximadamente 90,0 a 95,0% das infecções agudas pelo HBV evoluem para a cura espontânea e completa em adultos (YUEN *et al.*, 2018). A infecção se resolve espontaneamente em até seis meses após os primeiros sintomas, sendo considerada de curta duração. Essa resolução é evidenciada

pela presença de anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV (anti-HBs) (YUEN *et al.*, 2018).

Contudo, algumas infecções permanecem após os seis meses dos sintomas da fase aguda e observa-se a presença do marcador HBsAg no sangue. Nesses casos, a infecção é considerada crônica. O risco de a infecção tornar-se crônica depende da idade do indivíduo. A aquisição vertical do vírus associa-se à cronicidade em cerca de 90,0% dos casos (GANEM & PRINCE, 2004; YUEN *et al.*, 2018). Nas crianças, entre um e cinco anos, varia entre 20,0% e 50,0%. Por essa razão, é extremamente importante realizar a testagem de gestantes durante o pré-natal e, caso necessário, realizar a profilaxia para a prevenção da transmissão vertical. Na fase adulta, cerca de 5,0 a 10,0% dos casos podem se tornar portadores crônicos do vírus com potencial evolutivo para a hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Dentre as pessoas adultas infectadas cronicamente pelo HBV, 20,0% a 30,0% desenvolvem cirrose e/ou câncer de fígado (EASL, 2017; BRAZIL, 2017; AASLD, 2018).

O HBV tem alta infectividade e pode ser transmitido direta e indiretamente, principalmente, por meio da exposição percutânea ou de mucosa aos fluidos corporais ou sangue, ambos, contaminados pelo vírus. A forma de transmissão mais frequente é a sexual, seguida pela vertical. Essa última pode ocorrer pela via transplacentária ou pela via vaginal no momento do parto (YUEN *et al.*, 2018). Outras formas de transmissão do HBV são identificadas e ocorrem por via parenteral, como por exemplo, por meio de transfusão sanguínea, reutilização de seringas e agulhas não esterilizadas. Ainda, há transmissão através de colocação de *piercing*, tatuagens, procedimentos médicos e odontológicos invasivos, acidentes com perfurocortantes e compartilhamento de materiais de higiene (escova dental, depiladores e lâmina de barbear) (YUEN *et al.*, 2018).

Baseado nos dados descritos no Boletim Epidemiológico sobre Hepatites (BRASIL, 2021), no período de 1999 a 2020, em relação à provável fonte ou mecanismo de transmissão dos casos notificados, observou-se que, em mais da metade (58,9%) dos casos da série histórica, essa informação foi registrada como “ignorada”, dificultando uma melhor avaliação sobre as prováveis fontes de infecção. A partir dessa limitação, dentre os casos cuja provável fonte ou mecanismo de transmissão era conhecido, a maioria ocorreu por via sexual (21,3% do total de casos) (**Figura 2**).



Fonte: Sinan/SVS/MS.

Nota: (1) Tratamento cirúrgico, tratamento dentário, pessoa/pessoa ou outras formas.

Figura 2. Proporção de casos de hepatite B segundo provável fonte ou mecanismo de infecção e ano de diagnóstico. Brasil, 2010 a 2020. Adaptado de Boletim Epidemiológico sobre Hepatites (BRASIL, 2021).

O diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é, especialmente, direcionado à investigação dos seguintes marcadores: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (**HBsAg**), **anticorpo anti-HBs** e anticorpo **anti-HBc** (BRASIL, 2017; EASL, 2017; AASLD, 2018). O perfil resultante desses marcadores direciona a categorização do paciente como: "infetado pelo vírus" (**HBsAg-positivo**), "vacinado contra o vírus" (**anti-HBs anticorpo >10 mUI/ml e anticorpo anti-HBc negativo**) ou "contato/infecção prévio (a) com o HBV" (**HBsAg negativo e anti-HBc positivo**). Além desses testes clássicos, novos testes, como o teste rápido, estão disponíveis no SUS. Os testes rápidos utilizam a tecnologia imunocromatográfica, formato *Immuno Chromatography Lateral Flow Assays* (ICT) ou *lateral flow*, que permite a detecção do antígeno do HBs no soro, plasma ou sangue total. O último pode ser coletado pela punção digital e deve ser imediatamente analisado. O Ministério da Saúde distribui testes rápidos na rede pública de saúde desde 2011 (BRASIL, 2011). Todas as pessoas não vacinadas adequadamente e

com idade superior a 20 anos devem procurar uma unidade básica de saúde para fazer o teste rápido para hepatite B.

O tratamento da hepatite B crônica visa a interromper a replicação viral e prevenir as complicações da infecção crônica, como a evolução para a cirrose e para o carcinoma hepatocelular. Está indicada para indivíduos com replicação viral e atividade inflamatória e/ou fibrose hepática. Na prática clínica, a resposta ao tratamento é determinada pela supressão da concentração sérica do HBV-deoxyribonucleic acid(HBV-DNA) quantitativo, soroconversão do HBeAg para anti-HBe, perda do antígeno de superfície HBsAg, normalização dos níveis séricos da alanina aminotransferase (ALT) e melhora da atividade histológica (EASL, 2017; BRASIL, 2017; AASLD, 2018). Contudo, a erradicação completa do HBV não pode ser alcançada com o tratamento antiviral disponível, pois há persistência do HBV-DNA na forma de DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) no núcleo dos hepatócitos infectados (NASSAL *et al.*, 2015; STANAWAY *et al.*, 2017; YUEN *et al.*, 2019; FANNING *et al.*, 2019). Portanto, os parâmetros usados nos diversos protocolos de tratamento da hepatite B são a concentração sérica do HBV-DNA, os níveis séricos de ALT e a gravidade da hepatopatia (EASL, 2017; BRASIL, 2017; AASLD, 2018).

Em relação à terapia antiviral, atualmente, os seguintes fármacos são empregados para o controle da infecção pelo HBV: duas formulações de interferon (IFN) (IFN convencional e IFN peguilado) e análogos de nucleos(t)ídeos (entecavir, telbivudina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide) (EASL, 2017; BRASIL, 2017; AASLD, 2018). Os quatro últimos medicamentos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos administrados pela via oral e inibem a transcrição reversa durante o ciclo de replicação viral do HBV no hepatócito. Vários agentes antivirais novos e terapias imunomoduladoras estão sob investigação e não estão disponíveis comercialmente (ALONSO *et al.*, 2017). Vale ressaltar que os compostos terapêuticos existentes contra o HBV não alcançam a erradicação do vírus e a perda de HBsAg, ainda, é rara (EASL, 2017).

Vale ressaltar que o objetivo maior é alcançar a "**cura funcional**" da hepatite B crônica, que é definida como perda sustentada do HBsAg após a interrupção dos antivirais, com ou sem soroconversão para anti-HBs, HBV-DNA indetectável, normalização das enzimas hepáticas e melhora dos parâmetros de atividade e fibrose na histologia hepática (ANDERSON *et al.*, 2019; ROCA SUAREZ; TESTONI; ZOULIM, 2021). A perda de HBsAg é sinal de supressão significativa da replicação do HBV. Essa perda do

antígeno de superfície, na atualidade, é o único indicador que pode ser usado para a descontinuação do tratamento quando houver indicação clínica (GARCÍA-LÓPEZ *et al.*, 2021). Além disso, a perda de HBsAg relaciona-se à diminuição do risco de desenvolver complicações hepáticas causadas pela inflamação, como por exemplo, o carcinoma hepatocelular (YIP *et al.*, 2019; LOK *et al.*, 2019).

Em síntese, não há, na atualidade, droga capaz de erradicar completamente a infecção pelo HBV nos hepatócitos. Sabe-se que esse vírus, ao infectar a célula hepática, desloca seu genoma (DNA) para o núcleo e neste local se organiza em pequenos minicírculos de cccDNA (NASSAL *et al.*, 2015). Assim, não há evidências científicas atuais que comprovem a cura completa da infecção e a forma cccDNA somente desaparecerá se ocorrer a morte dos hepatócitos (NASSAL *et al.*, 2015). Portanto, a vacinação contra a infecção pelo HBV constitui a principal forma de evitar a transmissão. A vacina é segura, eficaz, e alcança níveis de resposta sorológica em torno de 90,0 a 95,0% nos adultos imunocompetentes vacinados (CHANG; NGUYEN, 2017; LIN, KAO, 2018).

2.2. História natural e nomenclatura para os estados crônicos de infecção pelo HBV

A infecção crônica pelo HBV é processo dinâmico que reflete a interação entre a replicação do HBV e a resposta imunológica do hospedeiro. Nesse contexto, nem todos os pacientes cronicamente infectados pelo HBV evoluirão para a hepatite B crônica (EASL, 2017; BRASIL, 2017; AASLD, 2018). Na elaboração desta tese e dos artigos científicos, foi empregada a classificação proposta pela *European Association for the Study of the Liver* (Clinical Practice Guidelines On the management of hepatitis B virus infection - EASL, 2017). A história natural da infecção crônica pelo HBV foi dividida esquematicamente em cinco fases, com base na presença do antígeno HBeAg, dos níveis de HBV-DNA, dos valores da ALT e, eventualmente, na presença ou na ausência de inflamação hepática (**Figura 3**).

Essa nomenclatura baseia-se na descrição das duas principais características da cronicidade: **infecção versus hepatite**. No entanto, apesar dessa nomenclatura, em número significativo de pacientes, uma única determinação dos marcadores de replicação do HBV, bem como dos marcadores de atividade da doença, não permite classificação imediata em uma das fases. O monitoramento em série dos níveis séricos de HBsAg,

HBV-DNA e ALT é necessário na maioria dos casos, mas mesmo após uma avaliação completa, alguns indivíduos serão categorizados em uma área cinzenta/indeterminada e a abordagem dos casos precisa ser individualizada. As Fases da infecção crônica pelo HBV não são necessariamente sequenciais:

- **Fase 1:** Infecção crônica pelo HBV-HBeAg-positivo: Previamente, denominada “fase de imunotolerância”; caracterizada pela detecção do HBeAg no soro, níveis muito elevados de HBV-DNA e ALT persistentemente dentro da faixa normal de acordo com os valores do ponto de corte: limite superior da normalidade (LSN) de 40 UI/L. No fígado, há mínima ou nenhuma inflamação ou fibrose hepática, contudo, observa-se nível elevado de integração do HBV-DNA e expansão clonal dos hepatócitos. Esse achado reforça a presença da hepatocarcinogênese em fase inicial da infecção pelo HBV. A taxa de perda espontânea do HBeAg é muito baixa nesta fase. Devido aos níveis elevados de HBV-DNA, os indivíduos nessa fase têm potencial elevado de transmissão do HBV.
- **Fase 2:** A hepatite B Crônica HBeAg-positivo é caracterizada pela presença de HBeAg sérico, níveis elevados de HBV-DNA e ALT elevada. No fígado, há necrose hepática moderada ou grave e progressão acelerada da fibrose. Geralmente, ocorre vários anos após a primeira fase e é mais frequentemente e/ou rapidamente atingida em indivíduos infectados durante a idade adulta. O resultado desta fase é variável. A maioria dos pacientes pode atingir a soroconversão do HBeAg e supressão do HBV-DNA e entrar na fase de infecção HBeAg-negativo. Outros pacientes podem falhar no controle do HBV e progredir para a fase de hepatite B crônica, HBeAg-negativo.
- **Fase 3:** A infecção crônica pelo HBV-HBeAg-negativo, previamente, denominada fase de “portador inativo”, é caracterizada pela presença de anti-HBe, níveis indetectáveis ou baixos (<2.000 UI/mL) de HBV-DNA e ALT normal (LSN: 40 UI/L). Em alguns pacientes nesta fase, no entanto, podem ser detectados níveis de HBV-DNA que variam de 2.000 UI/mL a 20.000 UI/mL, acompanhados pela ALT persistentemente normal e apenas atividade necroinflamatória hepática mínima e grau baixo de fibrose. Esses pacientes têm baixo risco de progressão para cirrose ou hepatocarcinoma se permanecerem nesta fase, mas pode ocorrer progressão para hepatite B crônica-HBeAg-negativo. A perda e/ou a soroconversão do HBsAg pode ocorrer espontaneamente em 1,0 a 3,0% dos casos em um período de 12 meses. Normalmente, esses pacientes podem ter níveis baixos de HBsAg sérico (<1.000 UI/mL).

- **Fase 4:** A hepatite B crônica HBeAg-negativo é caracterizada pela perda do HBeAg sérico, geralmente, com anti-HBe detectável e níveis séricos moderados a altos, persistentes ou flutuantes, de HBV-DNA (frequentemente mais baixos que àqueles detectados em pacientes HBeAg-positivos) e flutuação ou persistência de valores da ALT elevados. A histologia hepática mostra inflamação, necrose e fibrose. A maioria desses indivíduos carregam mutações nas regiões promotoras do pré-núcleo (*cerne/core*) e/ou do núcleo basal que interferem na expressão do HBeAg. Essa fase está associada a taxas baixas de remissão espontânea da doença.
- **Fase 5:** A fase HBsAg-negativa é caracterizada por HBsAg sérico negativo anticorpos positivos o antígeno HBcAg (anti-HBc), com ou sem anticorpos detectáveis anti-HBs. Esta fase também é conhecida como “infecção oculta pelo HBV”. Em casos raros, a ausência de HBsAg pode estar relacionada à sensibilidade do ensaio usado para detecção desses marcadores. Os pacientes nesta fase apresentam valores normais de ALT e, geralmente, o HBV-DNA está indetectável. A forma cccDNA pode ser detectada frequentemente no fígado. A perda de HBsAg antes do início da cirrose está associada ao risco mínimo de cirrose, descompensação hepática, desenvolvimento de hepatocarcinoma e melhora na sobrevivência. No entanto, se a cirrose surgir antes da perda do HBsAg, os pacientes permanecem em risco de desenvolverem hepatocarcinoma, portanto, a vigilância do carcinoma hepatocelular deve ser rigorosa. A imunossupressão pode ocasionar a reativação do HBV nesses pacientes (EASL, 2017).

A história natural da infecção HBV crônica foi dividida esquematicamente em cinco fases de acordo com EASL CPG HBV

Hepatite B crônica	HBeAg-positivo		HBeAg-negativo		Fase 5
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	
Infecção crônica pelo HBV	Infecção crônica pelo HBV	Hepatite B crônica	Infecção crônica pelo HBV	Hepatite B crônica	Infecção crônica pelo HBV resolvida
HBsAg	Alto	Alto/Intermediário	Baixo	Intermediário	Negativo
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
HBV-DNA	>10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ -10 ⁷ UI/mL	<2.000 UI/mL*	>2.000 UI/mL	<10 UI/mL‡
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada†	Normal
Hepatopatia	Ausente/mínima	Moderada/ grave	Ausente	Moderada/ grave	Ausente§
Terminologia anterior ao EASL CPG	Imunotolerante	HBeAg-positivo Fase imunoreativa	Portador inativo	HBeAg-negativo Hepatite crônica	HBsAg-negativo /anti-HBc-positivo

*Os níveis do HBV-DNA podem estar entre 2.000 e 20.000 UI/mL em alguns pacientes sem sinais de hepatite crônica;

† De forma persistente ou intermitente, com base no ULN tradicional (~ 40 UI/L);

‡ O cccDNA pode ser frequentemente detectado no fígado;

§ Risco residual de carcinoma hepatocelular apenas se o desenvolvimento da cirrose ocorrer previamente à perda de HBsAg.

Adaptado: EASL CPG HBV. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

Figura 3. História natural e avaliação de pacientes com infecção crônica pelo HBV com base em marcadores virológicos e nas características da doença hepática. *De forma persistente ou intermitente. Níveis de HBV-DNA entre 2000 e 20000 UI/mL podem ser observados em alguns pacientes sem sinais de hepatite crônica (*Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection* - EASL, 2017).

No contexto da hepatite B crônica, a evolução da hepatopatia está associada à interação entre vírus, hospedeiro e fatores ambientais (SETO, 2019). Contudo, atualmente, várias evidências apontam para o impacto de parâmetros metabólicos na evolução da hepatopatia crônica (SETO, 2019). No contexto da hepatite C, essa interação já foi amplamente estudada (SERFATY, 2017). Contudo, em pacientes cronicamente infectados pelo HBV, as evidências em relação à influência de fatores metabólicos no curso evolutivo da doença hepática, ainda, são escassas (SETO, 2019).

Os achados dos estudos que avaliam o impacto da presença de esteatose hepática em pacientes com hepatite B crônica são controversos. Existem investigações prévias que demonstram papel protetor da esteatose. Em um estudo conduzido em Taiwan, com 83.339 indivíduos, foi observado que a presença do HBsAg se associava a risco diminuído de doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) (JOO *et al.*, 2017). Diferentemente, em outros estudos a coexistência da esteatose hepática influencia negativamente a evolução da hepatite B crônica (KARIAS *et al.*, 2017; SETO *et al.*, 2018).

2.3. Doença hepática gordurosa não-alcoólica

Atualmente, a DHGNA é considerada uma das mais significativas causas de doença hepática. No mundo, a DHGNA acomete cerca de 25,0% da população adulta e apresenta associação robusta com componentes da síndrome metabólica (YOUNOSSI *et al.*, 2018; SETO, 2019; POWELL; WONG; RINELLA, 2021). A DHGNA é a manifestação hepática relativa a um conjunto de condições associadas à disfunção metabólica. Conquanto a infiltração gordurosa do fígado acompanhada por hepatite e o desfecho cirrose hepática tenham sido descritos há aproximadamente 40 anos (THALER, 1962), o termo esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) foi cunhado pela primeira vez por LUDWIG *et al.* (1980). A DHGNA é definida pela presença de esteatose em mais de 5,0% dos hepatócitos associada aos fatores de risco metabólicos, particularmente, a obesidade e o *diabetes mellitus* tipo 2, na ausência do consumo excessivo de álcool (≥ 30 g/dia para homens e ≥ 20 g/dia para mulheres) ou outras doenças hepáticas crônicas (EASL, 2016).

Dessa maneira, a definição de DHGNA se estabelece na exclusão de outros fatores causadores de acúmulo excessivo de gordura no parênquima hepático, fato que fomenta debates intensos sobre as limitações dessa terminologia e dos critérios diagnósticos (YOUNOSSI *et al.*, 2020). Em 2020, um grupo de especialistas de 22 países se reuniram para propor uma nova nomenclatura para a DHGNA: doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica [Do inglês: *Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease* (MAFLD)] (ESLAM *et al.*, 2020a; ESLAM *et al.*, 2020b). O objetivo da nova definição está pautado na necessidade de reforçar e ampliar os critérios diagnósticos e impedir que uma doença tão prevalente tenha seu diagnóstico baseado em critérios de exclusão. Além deste aspecto, essa nova definição aponta para a estigmatização associada à terminologia “não- Alcoólica” e permitir o diagnóstico concomitante de outras doenças hepáticas (ESLAMi *et al.*, 2020a; ESLAMi *et al.*, 2020b). No entanto, MAFLD, ainda, não é a nomenclatura aceita pela *American Association for the Study of Liver Diseases* Ou pela *European Association for the Study of Liver Diseases* (POWELL; WONG; RINELLA, 2021).

Os critérios diagnósticos da DHGNA estão alicerçados na presença de esteatose hepática, geralmente, documentada por um método de imagem e/ou pelo exame anatomopatológico (CHALASANI *et al.*, 2012). Dessa maneira, na prática clínica, o rastreamento da DHGNA deve ser feito preferencialmente por meio de métodos não-invasivos (LEONI *et al.*, 2018). Subsequentemente, é fundamental confirmar o diagnóstico e acompanhar pacientes com DHGNA de forma rigorosa (LEONI *et al.*, 2018). As lesões hepáticas causadas pela DHGNA podem ser identificadas em fases diferentes, isto é, na presença apenas de esteatose ou já em fases avançadas de fibrose do fígado, o que caracteriza o largo espectro da DHGNA. Dessa maneira, em vigência de esteatose, em alguns casos, pode ocorrer progressão para o estágio em que há acúmulo de gordura e atividade inflamatória, denominado EHNA. Essa última fase pode anteceder as fases mais avançadas desta entidade clínica, caracterizadas pela presença de fibrose, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (LUDWIG *et al.*, 1980). Nesse processo evolutivo, torna-se essencial identificar os indivíduos com EHNA e/ou àqueles em estágios mais avançados de fibrose hepática (**Figura 4**).

Curso evolutivo da doença hepática gordurosa não-alcoólica

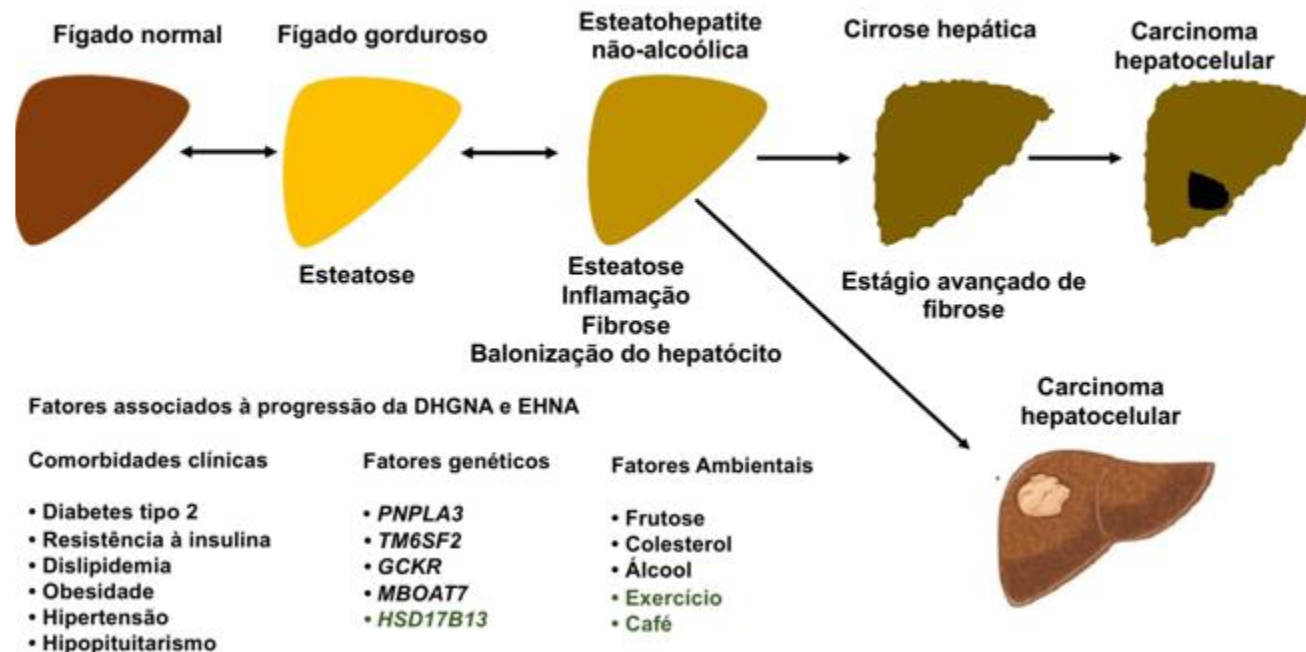


Figura 4. Curso evolutivo da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). Fatores descritos em preto têm uma associação estabelecida com DHGNA e esteatohepatite não-alcoólica (EHNA); fatores descritos em verde indicam proteção. Adaptado: (1) Pydyn *et al.* (2020). *New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis*. *Pharmacol Rep* 2020;72:1-12; (2) Powell; Wong; Rinella. *Non-alcoholic fatty liver disease*. *Lancet* 2021;397:2212-2224.

2.4 Doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica- critérios diagnósticos

Conforme descrito acima, recentemente, um painel de especialistas propôs uma nova definição para a DHGNA: MAFLD. Diferentemente dos critérios anteriores para o diagnóstico de DHGNA, o diagnóstico de MAFLD é baseado no grau de distúrbio metabólico e não precisa excluir outra etiologia de doença hepática (ESLAM *et al.* 2020a; ESLAM *et al.* 2020b) (**Figura 5**). Nessa nova definição, a MAFLD é diagnosticada pela presença de esteatose hepática aliada à presença de sobrepeso ou obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e desregulação metabólica (**Figura 5**).

Mais recentemente, em estudo retrospectivo, a biópsia hepática de pacientes classificados como MAFLD e HBV-MAFLD foi comparada. As características metabólicas foram semelhantes entre os dois grupos. No entanto, a presença de infecção pelo HBV foi associada à gradação menor de esteatose e maior de inflamação e fibrose no grupo HBV-MAFLD, (WANG *et al.*, 2021).

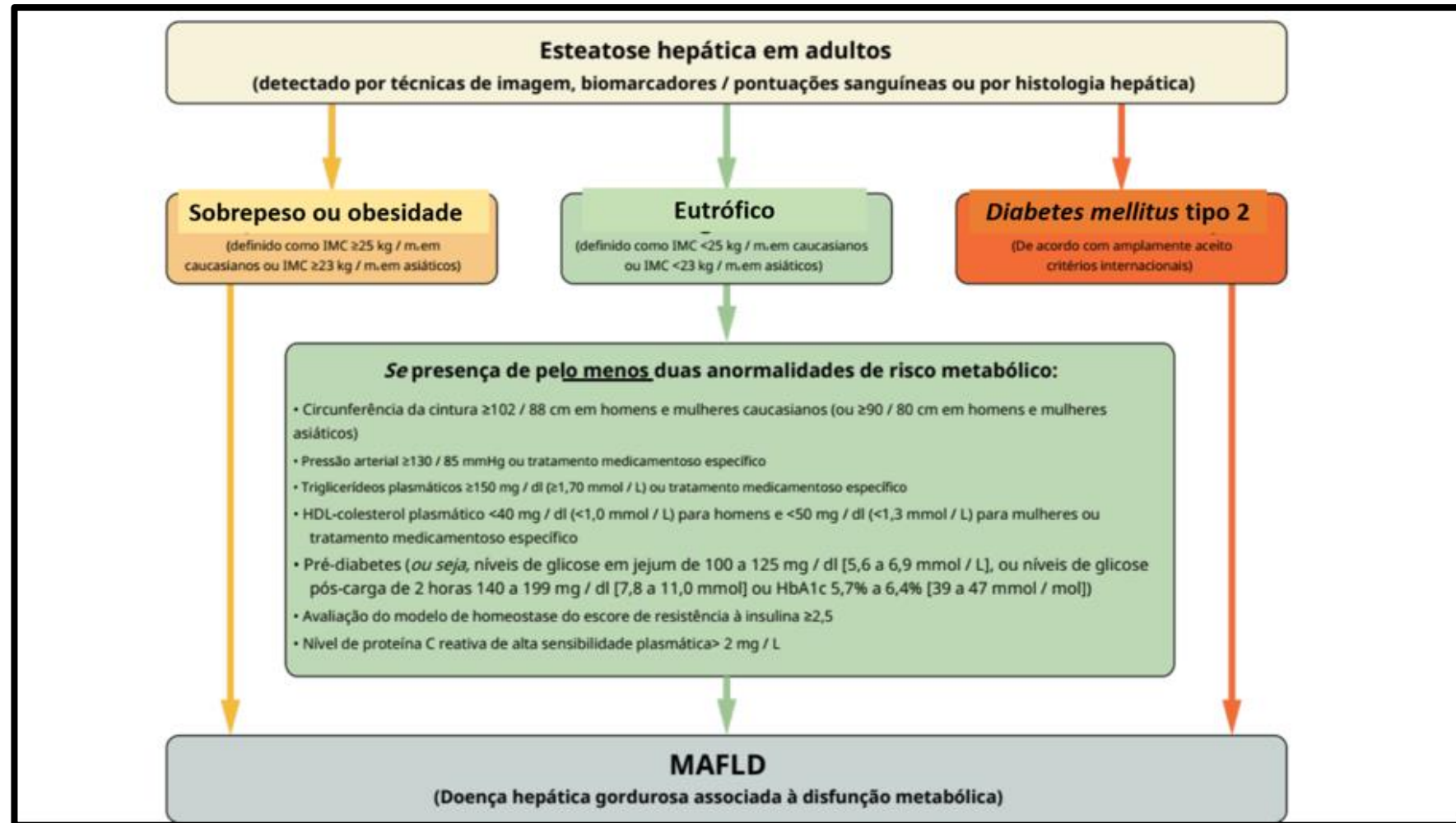


Figura 5. Fluxograma com a proposta dos critérios diagnósticos da doença hepática gordurosa associada às disfunções do metabolismo [do inglês, *Metabolic Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD)] adaptado de ESLAM *et al.* (2020b).

2.5. Coexistência da hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica

Embora a incidência da infecção pelo HBV diminua progressivamente devido à vacinação em massa, há uma estimativa que 257 milhões de pessoas (POLARIS, 2018) estejam infectadas pelo HBV ao redor do mundo (WHO, 2015; WHO, 2017; YUEN *et al.*, 2018). Conforme descrito anteriormente, pacientes com hepatite B crônica estão em risco de desenvolverem eventos adversos graves incluindo a insuficiência hepática e o carcinoma hepatocelular (OTT *et al.*, 2017). Apesar da disponibilidade de tratamentos antivirais potentes, no momento, os medicamentos, ainda, não foram capazes de erradicar o HBV. Semelhantemente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é outra causa significativa de hepatopatia crônica e atinge, aproximadamente, 25,0% da população mundial (LOOMBA *et al.*, 2013; YOUNOSSI *et al.*, 2020). Em consonância à prevalência elevada da DHGNA, observa-se, na prática clínica, aumento da sobreposição entre DHGNA e infecção pelo HBV (CHOI *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Na Ásia, DHGNA é detectada em aproximadamente 14,0% a 67,0% dos indivíduos cronicamente infectados pelo HBV (FARRELL *et al.*, 2013; FAN; KIM; WONG, 2017). No ocidente, recentemente, em estudo de coorte retrospectivo longitudinal, realizado em centros norte-americano e europeu, respectivamente, com inclusão de pacientes cronicamente infectados pelo HBV [$n = 1.089$; EHNA ausente ($n = 904$); EHNA presente ($n = 185$)] acompanhados nos últimos 13 anos, a presença de EHNA estava associada à fibrose hepática acentuada, aos desfechos adversos associados à hepatopatia e à mortalidade em pacientes com hepatite B crônica (CHOI *et al.*, 2020).

No entanto, a interação entre essas duas entidades permanece indefinida. As evidências apontam para direções diferentes (ZHANG *et al.*, 2020). Por um lado, DHGNA associa-se à redução de marcadores sorológicos do HBV (CHU; LIN; LIAW, 2007; LIU *et al.*, 2010; TAI *et al.*, 2010; MACHADO; OLIVEIRA; CORTEZ-PINTO, 2011; CHU; LIN; LIAW, 2013; FUNG *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2014; CORNBERG *et al.*, 2014; HUI *et al.*, 2018). Além deste aspecto, observa-se, nesses pacientes, incidência diminuída de dislipidemia (WONG *et al.*, 2014; LIU; WONG; CHEN, 2013; JOO *et al.*, 2017; ZHONG *et al.*, 2018) e de DHGNA (CHENG *et al.*, 2014; WONG *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2014; JOO *et al.*, 2017; HUI *et al.*, 2018; HU *et al.*, 2018), em que se aventa uma relação “competitiva” entre essas duas entidades (ZHANG *et al.*, 2020). Diversamente, outras evidências apontam que a coexistência entre DHGNA e hepatite B crônica associa-se às lesões

acentuadas de hepatócitos, ao risco elevado de desenvolvimento da cirrose e do carcinoma hepatocelular, em que se propõe uma relação “conspiratória” (ZHANG *et al.*, 2020), *i. e.*, a coexistência da DHGNA e da infecção crônica pelo HBV favoreceriam o aparecimento de desfechos adversos (CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.*, 2017; CHAN *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2019; PELEG *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2020; CHOI *et al.*, 2020). Diante dos estudos controversos, serão elaboradas sínteses (tabelas em sequência) com evidências científicas sobre aspectos da coexistência entre DHGNA e infecção crônica pelo HBV.

2.5.1. Redução dos marcadores sorológicos em pacientes com sobreposição da hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica

Recentemente, em vários estudos clínicos, de forma semelhante, foi demonstrado que obesidade e esteatose hepática associaram-se à soroconversão do HBsAg e à supressão do HBV-DNA (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos sobre a redução dos marcadores sorológicos em pacientes com sobreposição da hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica

Tipo de estudo	Pacientes Com hepatite B crônica	Associação estudada entre DHGNA e hepatite B crônica	Referência
Transversal	3212	DHGNA e HBV-DNA	WANG <i>et al.</i> (2014)
	3587	Obesidade acentuada e HBV-DNA	CHIANG <i>et al.</i> (2013)
		Obesidade central e HBV-DNA	
		Hipertrigliceridemia e HBV-DNA	
Caso-controle	1202	Esteatose hepática e HBV-DNA	HUI <i>et al.</i> (2018)
	162	Esteatose hepática moderada e soroconversão do HBsAg	CHU <i>et al.</i> (2007)
		Esteatose hepática acentuada e soroconversão do HBsAg	
Longitudinal	3087	IMC ≥ 30 e soroconversão do HBsAg	LIU <i>et al.</i> (2010)
	2491 ^a		LIU <i>et al.</i> (2013)
	4376 ^a	Esteatose hepática e soroconversão do HBsAg	TAI <i>et al.</i> (2009)
	6621		TAI <i>et al.</i> (2010)
Meta-análise	3067 ^c	Esteatose hepática e HBV-DNA	MACHADO <i>et al.</i> (2011)

DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; HBV, vírus da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B; IMC, índice de massa corporal. ^aPacientes com hepatite B crônica - HBeAg-negativos [antígeno “e” (cerne/core) do vírus da hepatite B]; ^bCalculado com base nos dados do artigo original (usando estatísticas de Mantel-Haenszel); ^cForam incluídos sete estudos. Adaptado de Zhang *et al.* *Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors?* *Liver Int* 2020;40:496-508.

Na análise dos estudos descritos acima, alguns potenciais fatores de confusão devem ser enaltecidos. Dentre eles destacam-se a idade dos indivíduos incluídos e a pequena quantidade de estudos de natureza longitudinal. Em relação à idade, é universalmente reconhecido que a prevalência de DHGNA aumenta com a idade (VERNON; BARANOVA; YOUNOSSI, 2011), assim como taxa cumulativa de depuração do HBsAg se eleva com o envelhecimento da população (YEO *et al.*, 2019). Em adição, há escassez de estudos com coortes prospectivos que forneçam evidências sólidas sobre a interação entre HBV e DHGNA.

Vale ressaltar que a associação positiva entre obesidade e esteatose hepática com clareamento do HBsAg ou supressão do HBV-DNA deve ser avaliada com prudência, com o intuito de evitar equívocos, como por exemplo, “a presença de DHGNA é benéfica para pacientes com hepatite B crônica”. Embora ocorra clareamento de marcadores sorológicos do HBV em vigência da DHGNA, a coexistência dessas duas entidades implica em piora do prognóstico geral desses pacientes. A depuração dos marcadores virais quando analisada de forma isolada pode não desempenhar papel significativo na progressão ou na regressão da hepatopatia.

2.5.2. Incidência reduzida de doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica

Há evidências que indicam a associação entre infecção crônica pelo HBV e redução da incidência da dislipidemia e da DHGNA (**Tabela 2**).

Tabela 2. Estudos sobre a incidência reduzida de doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica

Tipo de pesquisa	Número de pacientes	Associação estudada entre DGHNA e hepatite B crônica	Referência
Transversal	56.336	Presença do HBsAg e hipercolesterolemia	CHEN <i>et al.</i> (2010)
	1.030	Presença do HBsAg e esteatose hepática	WONG <i>et al.</i> (2012)
	33.439	Presença do HBsAg e esteatose hepática	CHENG <i>et al.</i> (2013)
	7.695	Presença do HBsAg e hipercolesterolemia	LIU <i>et al.</i> (2013)
	17.030	Presença do HBsAg e hipertrigliceridemia	HUANG <i>et al.</i> (2016)
Caso-controle		Presença do HBsAg e hipertrigliceridemia	
	1.192		HSU <i>et al.</i> (2012)
	2.988	Presença do HBsAg e DGHNA	ZHONG <i>et al.</i> (2018)
Longitudinal	122	Presença do HBsAg e hipertrigliceridemia	HSU <i>et al.</i> (2012)
	83.339	Presença do HBsAg e DGHNA	JOO <i>et al.</i> (2017)

DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B. Adaptado de Adaptado de Zhang *et al.* Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? *Liver Int*2020;40:496-508.

A despeito das investigações descritas acima, diferentemente, em três estudos do tipo caso-controle foi demonstrado que, ambos, o *status* do HBeAg e o HBV-DNA não se associaram à esteatose hepática avaliada pela biópsia hepática em pacientes com hepatite B crônica (MINAKARI *et al.*, 2009; YUN *et al.*, 2009; POKORSKA-SPIEWAK *et al.*, 2017). Em adição, VIGANO *et al.* (2013) analisaram retrospectivamente 235 pacientes virgens de tratamento antiviral e observaram que a esteatose hepática avaliada pela biópsia não se associou aos fatores virológicos: *status* do HBeAg ou HBV-DNA quantitativo. Ainda, ZHU *et al.* (2019) acompanharam 2.393 pacientes chineses infectados cronicamente pelo HBV durante um período de um ano. Esses pacientes não tinham história de ingestão de álcool ou DHGNA e, dessa maneira, os autores não identificaram associação entre fatores virais e taxa de incidência de DHGNA (ZHU *et al.*, 2019). Em conjunto, esses achados apontam que o HBV pode não estar associado, de forma independente, à DHGNA. Além deste aspecto, pesquisas prévias indicam que, assim como nos casos sem hepatite B crônica, a esteatose hepática em pacientes infectados pelo HBV deve ser atribuída, principalmente, aos fatores metabólicos (ALTIPARMAK *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2008; YUN *et al.*, 2009; MEENAKARI *et al.*, 2009; NAU *et al.*, 2014) ou fatores genéticos (VIGANO *et al.*, 2013; PLAN *et al.*, 2015; ESLAMI *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2008) (**Tabela 3**). Esses fatores podem distorcer a associação entre fatores virais e DHGNA.

Tabela 3. Estudos sobre a associação entre fatores metabólicos/genéticos e doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica

Fatores associados à DHGNA em pacientes com hepatite B crônica					
Tipo de pesquisa	Número de pacientes	Análise univariada	Análise Multivariada	Fatores virais não significativamente associados à DHGNA em pacientes com hepatite B crônica	Referência
Transversal	235	IMC, TG, DM ou GJA, idade, sexo, <i>PNPLA3 148M</i>	IMC, DM ou GJA, idade, <i>PNPLA3 148M</i>	Status do HBeAg, HBV-DNA	VIGANO <i>et al.</i> (2013)
	83	IMC, insulina, ALT, atividade de protrombina	N/A	Status do HBeAg, HBV-DNA, terapia antiviral	NAU <i>et al.</i> (2014)
	3.260	N/A	IMC, sexo, <i>PNPLA3, TM6SF2, HBV-DNA</i>	N/A	ESLAM <i>et al.</i> (2016)
	78	IMC	IMC	Status do HBeAg, HBV-DNA	POKORSKA-SPIEWAK <i>et al.</i> (2017)
Caso-controle	86	HOMA-IR, insulina, TG, CT	HOMA-IR, TG	Status do HBeAg, HBV-DNA	YUN <i>et al.</i> (2009)
	132	BMI, TG, GJ	TG	Status do HBeAg, HBV-DNA	MINAKARI <i>et al.</i> (2009)
	88	IMC, HOMA-IR, TG, idade	HOMA-IR	Status do HBeAg, HBV-DNA	YILMAZ <i>et al.</i> (2015)

DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; IMC, índice de massa corporal; TG, triglicérides; DM, *diabetes mellitus*; GJA, Glicemia de jejum alterada; *PNPLA3*, gene *patatin-like phospholipase domain containing 31148M (rs738409) variant*; HBeAg, antígeno “e” (cerne/core) do vírus da hepatite B; HBV-DNA, HBV-deoxyribonucleic acid; *TM6SF2*, *transmembrane 6 superfamily 2 humangene*; N/A, não se aplica; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; CT, Colesterol total; GJ, glicemia de jejum. Adaptado de Zhang *et al. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? Liver Int*2020;40:496-508.

(Continuação) Tabela 3. Estudos sobre a associação entre fatores metabólicos/genéticos e doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com hepatite B crônica

Fatores associados à DHGNA em pacientes com hepatite B crônica					
Tipo de pesquisa	Número de pacientes	Análise univariada	Análise Multivariada	Fatores virais não significativamente associados à DHGNA em pacientes com hepatite B crônica	Referência
Longitudinal	2.393	IMC, hipertensão, DM	IMC, DM	Status do HBeAg, HBV-DNA, terapia antiviral	ZHU <i>et al.</i> (2018)

DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; IMC, índice de massa corporal; TG, triglicérides; DM, *diabetes mellitus*; GJA, Glicemia de jejum alterada; *PNPLA3*, gene *patatin-like phospholipase domain containing 31148M (rs738409) variant*; HBeAg, antígeno “e” (cerne/core) do vírus da hepatite B; HBV-DNA, HBV-deoxyribonucleic acid; *TM6SF2*, *transmembrane 6 superfamily 2 humangene*; N/A, não se aplica; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; CT, Colesterol total; GJ, glicemia de jejum. Adaptado de Zhang *et al. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? Liver Int*2020;40:496-508.

2.5.3. Interação potencial entre esteatose hepática e terapia antiviral

Dentre um dos efeitos colaterais da terapia com análogos de núcleos(t)ídeos, aventa-se a possibilidade desses medicamentos participarem no aparecimento da esteatose hepática (ZHANG *et al.*, 2020). Recentemente, em estudo clínico randomizado em que foram incluídos pacientes infectados pelo HIV, foi demonstrado ganho de peso dentre os pacientes tratados com inibidores da integrase combinada a tenofovir alafenamida (ZHU *et al.*, 2017). Semelhantemente, estudos sugeriram que a terapia com análogos de núcleos(t)ídeos pode contribuir para o acúmulo de gordura corporal em pacientes com hepatite B crônica (MADEDDU *et al.*, 2012; YAO *et al.*, 2016), desfecho potencialmente relacionado à toxicidade mitocondrial (BRINKMAN *et al.*, 1999). Embora o ganho de peso e o acúmulo de gordura corporal estejam intimamente relacionados à esteatose hepática, os estudos atuais não fornecem evidências robustas da associação entre o uso de análogos de núcleos(t)ídeos e esteatose hepática (MADEDDU *et al.*, 2012; YAO *et al.*, 2016; VENTER *et al.*, 2019).

2.5.4. Risco aumentado de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular na coexistência de hepatite B crônica e doença hepática gordurosa não-alcoólica

Dentre os fatores de risco associados às complicações da hepatopatia crônica, a obesidade, o *diabetes mellitus* e a síndrome metabólica são considerados fatores de risco independentes para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite B crônica (YU *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2014). Essas evidências apontam na direção de um efeito sinérgico entre fatores metabólicos e hepatite B crônica na patogênese das complicações da hepatopatia (YU *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2014). Recentemente, em estudo de coorte, através da elastografia, foram avaliadas a progressão da fibrose hepática e a mensuração do parâmetro de atenuação controlada, respectivamente, em 459 pacientes HBeAg-negativos em um intervalo de 10 anos (MAK *et al.*, 2019). Neste estudo, foi demonstrado que a esteatose hepática estava associada à progressão da fibrose em pacientes com hepatite (RC = 7,799) (MAK *et al.*, 2019). Em estudo prévio, o mesmo grupo de pesquisa, usando a elastografia também demonstrou associação positiva entre esteatose e fibrose acentuadas em pacientes virgens de tratamento antiviral (RC = 3,60) e àqueles em terapia antiviral há pelo menos três anos (RC = 1,95) (SETO *et al.*,

2018). Semelhantemente, HUI *et al.* (2018) ao avaliarem 1.202 pacientes com hepatite B crônica, observaram que maior frequência de fibrose acentuada em pacientes com esteatose grave que àqueles com esteatose leve ou moderada (23,2% vs. 12,6%).

Em síntese, no contexto da hepatopatia, os fatores de risco podem se sobrepor. Particularmente, em presença de esteatose hepática, vários estudos demonstram que o consumo excessivo de carboidratos, especialmente, aqueles que passam pelo processo industrial de refinamento, gorduras saturadas e carne vermelha estão associados à DHGNA (ZELBER-SAGI *et al.*, 2007). Vale ressaltar que, até o presente momento, as mudanças no estilo de vida e as modificações dietéticas são as principais diretrizes de tratamento estabelecidas para a DHGNA (SEMMLER *et al.*, 2021). Dessa forma, a interlocução entre nutrição inadequada e doença hepática é robusta.

2.6. Estado nutricional em pacientes com doença hepática crônica

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

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

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

Dessa maneira, no contexto da cirrose hepática, a desnutrição é muito relevante. Essa alteração nutricional, nos pacientes cirróticos, é identificada em 13,0% e pode atingir valores superiores a 90,0% em casos com hepatopatia avançada (FERREIRA *et al.* 2011; MENTA *et al.* 2015). Em conjunto, cirrose e desnutrição contribuem para a perda de massa muscular esquelética. Esta perda, por sua vez, é considerada indicador relevante de desnutrição (CEDERHOLM *et al.*, 2019).

No outro extremo do estado nutricional alterado, 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 (MENTA *et al.* 2015). Em pacientes infectados cronicamente pelo HBV, conforme descrito anteriormente, outros fatores além dos efeitos virais diretos podem acelerar a evolução da doença hepática, como distúrbios nutricionais e metabólicos, que contribuem para a progressão da fibrose hepática (CHOI *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 B 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 B crônica, independentemente da gravidade da doença hepática, torna-se relevante para clínicos, hepatologistas e nutricionistas engajados no cuidado rotineiro dessa população.

2.7. Composição corporal e hepatite B crônica

2.7.1. Nomenclaturas, definições de sarcopenia no contexto da doença hepática crônica

Sarcopenia, que é caracterizada pelo declínio da massa muscular, força muscular e desempenho físico (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a), é comumente identificada em pacientes com doença hepática crônica (SONet *et al.*, 2021). A desordem muscular está ligada ao aumento de desfechos clínicos negativos, que incluem quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b). A primeira vez em que o termo sarcopenia foi utilizado, este se referia à perda de massa muscular referente ao processo de envelhecimento (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997). Em adição ao avançar da idade, a massa e a função do músculo esquelético sofrem influência de inúmeros fatores (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b). Dessa forma, diante da identificação da sarcopenia, é recomendada uma abordagem sistemática com o intuito de determinar as causas potenciais (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), uma vez que, ao caracterizar depleção da massa muscular, seja pelo processo de envelhecimento ou por causas secundárias, as quais incluem a presença de doença aguda e/ou crônica, além de causas subjacentes (**Quadro 1**) (CRUZ- JENTOFT *et al.*, 2019b). Em síntese, observa-se que a sarcopenia secundária pode ser considerada condição clínica complexa relacionada a amplo espectro de causas subjacentes.

Quadro1. Causas subjacentes de sarcopenia

Aspectos nutricionais
Baixa ingestão de proteínas
Baixa ingestão de calorias
Deficiência de micronutrientes
Distúrbios cardiorrespiratórios, incluindo insuficiência cardíaca crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica
Má absorção e outras condições gastrointestinais
Anorexia (envelhecimento, problemas orais)
Aspectos associado à inatividade
Repouso imobilidade e falta de condicionamento físico
Baixa atividade estilo de vida sedentária

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

(Continuação) Quadro1. Causas subjacentes de sarcopenia

Comorbidades

Doenças ósseas e articulares
Distúrbios metabólicos (particularmente o <i>diabetes mellitus</i>)
Doenças Endócrinas(particularmente 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.*, 2019a com permissão da *Oxford University Press*.

Durante décadas, o termo “**sarcopenia**” foi usado para descrever a perda isolada da massa muscular (massa muscular reduzida), sem referência à questão da função muscular, contudo, esse conceito ainda é utilizado em nossa contemporaneidade, particularmente em alguns estudos sobre estado nutricional em pacientes com neoplasia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019a). Em consonância ao progresso e às atualizações ocorridos na última década, a partir de vários consensos globais elaborados por grupos de especialistas, a função muscular foi incluída no conceito de sarcopenia. Todavia, a aquiescência universal sobre as definições, as variáveis e os pontos de corte a serem adotados não foi alcançada até o presente momento.

A massa muscular esquelética é determinada pelo equilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas, assim, na prática clínica, a detecção de anormalidades do sistema muscular esquelético torna-se relevante (HEYMSFIELD *et al.*, 2014; HEYMSFIELD *et al.*, 2015).

Como descrito anteriormente, a perda da massa muscular, é considerada indicador importante de desnutrição (CEDERHOLM *et al.*, 2019). Desnutrição é definida como estado mórbido secundário à deficiência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes (JELLIFFE, 1966). Dessa forma, em conjunto, essas nomenclaturas partem de um ponto comum, no entanto, este excesso de termos já antecipa a complexidade do mecanismo da perda muscular em vigência de comorbidade crônica (EVANS *et al.*, 2008; FEARON, EVANS & ANKER, 2011) (**Figura 6**).

Em síntese, não existe padronização nos diversos termos usados para descrever o compartimento “massa muscular”. Vários termos têm sido empregados como, por exemplo, massa muscular, massa muscular esquelética, massa magra, massa livre de

gordura, todos tentando representar o mesmo compartimento: a massa muscular (GONZALEZ, 2021).

Conceitos – Massa muscular esquelética

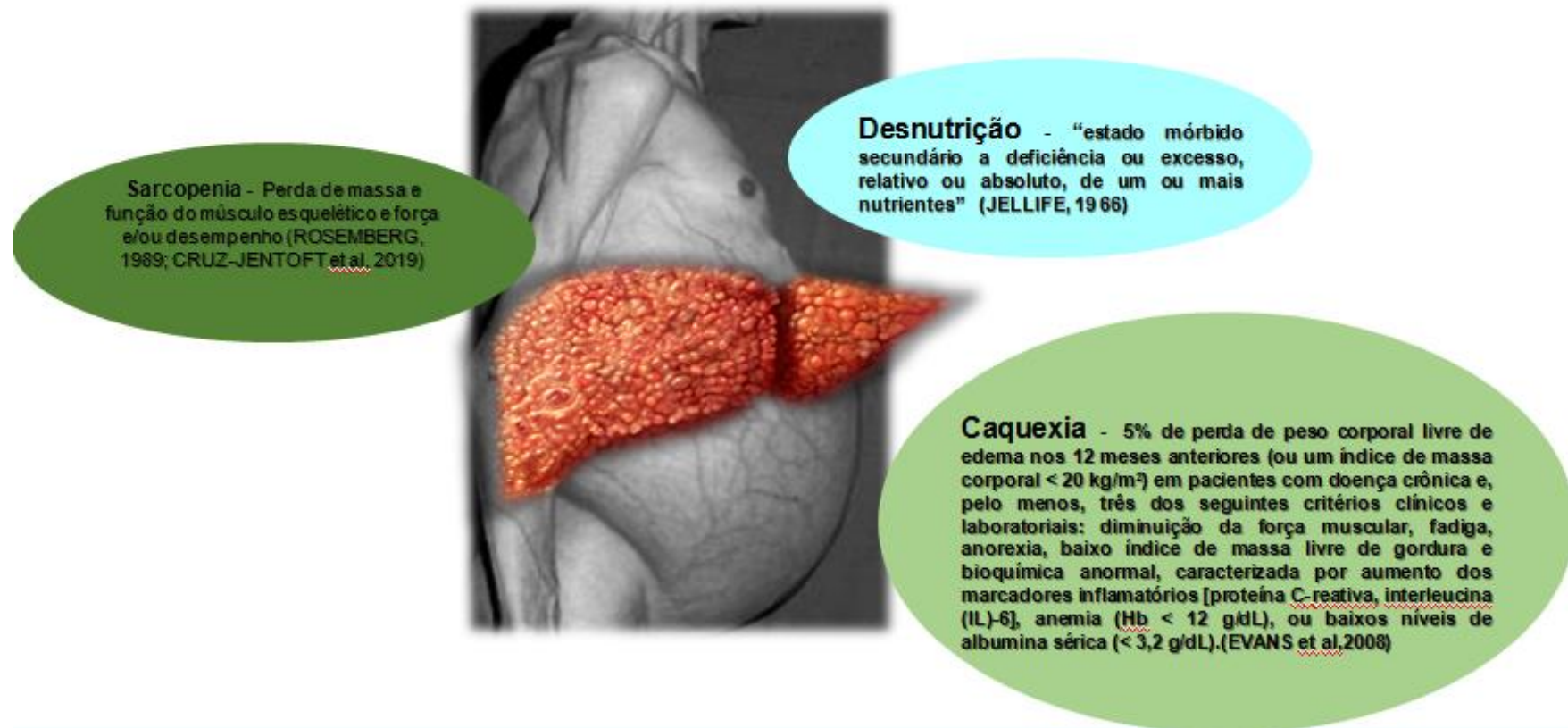


Figura 6. Massa muscular esquelética e nomenclaturas - vários termos têm sido usados e, em conjunto, indicam a complexidade do mecanismo da perda muscular em vigência de comorbidade crônica (figura elaborada pela autora).

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

Outro termo comumente usado nos estudos que abordam a massa muscular é a massa livre de gordura [do inglês, (FFM) *fat-free mass*]. Este compartimento corporal é avaliado pelos métodos bicompartimentais, isto é, o corpo humano é dividido em dois grandes compartimentos, de acordo com as características químicas: a massa de gordura ou massa gorda [do inglês, (FM) *fat mass*] e a FFM (GONZALEZ, 2021). Dentre os métodos bicompartimentais destacam-se as estimativas de composição corporal obtidas por meio de pregas cutâneas, a hidrodensitometria e a pletismografia aérea (BODPOD®) e a medida de água corporal total por técnicas de diluição.

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

Finalmente, outro termo muito utilizado como marcador de massa muscular é a massa muscular esquelética apendicular [do inglês, (ASM) *appendicular muscle mass*; (ASMI) *appendicular muscle mass index* (ASMI = ASM/IMC)] avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA), principalmente usada na avaliação de sarcopenia em idosos. No entanto, o compartimento medido pelo DXA é o índice de massa magra apendicular. A maior parte dos músculos estão localizados nos braços e pernas (75,0%) e, portanto, esta medida apendicular pode ser considerada um bom marcador da massa muscular total. Entretanto, o ALST também é apenas estimativa da massa muscular apendicular, uma vez que a maior parte da ALST (75,0 - 85,0%) é composta de músculo, mas o restante é constituído de pele e tecido conectivo (BUCKINX *et al.*, 2018; GONZALEZ *et al.*, 2018; GONZALEZ, 2021).

No presente estudo, empregaremos os termos índice de massa magra apendicular [do inglês, *apendicular lean soft tissue- ALST*; *apendicular lean soft tissue- ALST index*(ALSTI = ASLT/IMC)] e força de preensão manual [do inglês, (HGS) *handgrip strength*]. Ainda, na ausência de um consenso universal estabelecido para avaliação de sarcopenia na doença hepática crônica, adotaremos os critérios diagnósticos do “*the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)*” (STUDENSKI *et al.*, 2014). Esse consenso reuniu, múltiplos estudos epidemiológicos (nove coortes de idosos americanos, canadenses e europeus sem limitação funcional prévia) e propôs estabelecer pontos de corte clinicamente relevantes para a perda de massa e força muscular (STUDENSKI *et al.*, 2014). Além deste aspecto, o FNIH investigou a associação desses valores discriminativos com a incidência da restrição da mobilidade (MCLEAN *et al.*, 2014). Inicialmente, não houve preocupação com o desfecho sarcopenia, o grupo de pesquisadores apenas analisou o comportamento dos parâmetros envolvidos na síndrome em uma amostra representativa de idosos (STUDENSKI *et al.*, 2014; MCLEAN *et al.*, 2014; CAWTHON *et al.*, 2014). Desta forma, as recomendações sobre os pontos de corte dos parâmetros reportados pelos estudos do FNIH foram: (1) para a força muscular, a partir do teste de força de preensão palmar, valores de 16 kg/f para mulheres e 20 kg/f para homens, norteados pela presença de redução da velocidade de marcha (ALLEY *et al.*, 2014); (2) para a massa muscular, utilizando como instrumento a DXA e uso de índice com correção pelo IMC, valores de 0,512 para mulheres e 0,789 para homens, baseado na presença da fraqueza muscular (STUDENSKI *et al.*, 2014; CAWTHON *et al.*, 2014).

Estes valores discriminativos apresentaram associação significativa com a incidência do declínio de mobilidade em idosos sem limitação prévia.

2.7.2 Sarcopenia e hepatopatia crônica

A sarcopenia é comum em pacientes cirróticos e atinge frequência que varia de 30,0% a 70,0% (DASARATHY & MERLI, 2016). A etiologia da sarcopenia, no contexto da cirrose hepática, é multifatorial e inclui diminuição da ingestão nutricional, má absorção, metabolismo modificado, alterações hormonais e hiperamonemia (DASARATHY & MERLI, 2016). Várias evidências têm demonstrado a associação da sarcopenia com desfechos negativos nessa população (DASARATHY & MERLI, 2016). Dentre esses desfechos, destacam-se a redução da qualidade de vida bem como a redução da sobrevida em pacientes com cirrose. Em investigação prévia, apesar de não estar completamente estabelecida na literatura científica, foi proposta a inclusão da perda da massa muscular esquelética para a pontuação do Modelo para Doença Hepática Terminal, do inglês, *Model for End-Stage Liver Disease*, sistema de pontuação que quantifica a urgência do transplante de fígado em pacientes cirróticos (MONTANO-LOZA *et al.*, 2016).

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

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

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

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

Uma meta-análise de 7 estudos asiáticos e 13 Estudos ocidentais em pacientes com cirrose hepática de várias etiologias concluíram que a perda muscular era presente em 48,1% dos pacientes, mais prevalente em homens (61,6%) do que em mulheres (36%) (Kim G. *et al.*, 2017)

De acordo com MIKOLASEVIC *et al.* (2020), sobre como estamos em relação aos estudos sobre NAFLD e sarcopenia, conclui-se que o papel das miocinas é o mais atraente no contexto da sarcopenia porque o conhecimento adicional de seu papel pode fornecer uma medicação eficaz que pode tratar, tanto a NAFLD, quanto a sarcopenia. A mioesteatose pode ter uma influência maior na função muscular do que a própria massa, porém é necessário mais investigações sobre o efeito da baixa função/desempenho muscular no desenvolvimento e progressão da NAFLD, além de estudos que investiguem qual é o método ideal para detecção de perda de massa muscular esquelética, força e desempenho físico no contexto da NAFLD, com métodos não invasivos e fáceis de aplicar.

2.7.3 Diagnóstico da sarcopenia na hepatopatia crônica

No contexto da doença hepática crônica, a última década teve como destaque várias investigações que focaram na avaliação da sarcopenia (DASARATHY & MERLI, 2016; BUNCHORNTAVAKUL *et al.*, 2020). A massa muscular diminui com o envelhecimento, isto é, há perda de aproximadamente 1,0% ao ano até que o indivíduo

atinja os 70 anos de idade e, subsequentemente, essa perda aumenta para 1,5% ao ano (BAUMGARTNER *et al.*, 1998). Em pacientes com cirrose hepática, a frequência anual de perda muscular é maior e evolui de forma mais rápida. Observou-se que, nesses pacientes, perdas maiores que 3,0% ao ano aumentam o risco de mortalidade, independente da gravidade da doença hepática (HANAI *et al.* 2016)

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

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

Em nossa contemporaneidade, não existe técnica padronizada para o diagnóstico de sarcopenia, seja em sua forma primária associada ao envelhecimento ou quando ocasionada por causas secundárias em qualquer população, incluindo pacientes acometidos por doenças hepáticas (SINCLAIR, 2019). Conforme descrito acima, a maioria

das investigações estavam direcionadas à avaliação isolada da massa muscular/massa livre de gordura (MONTANO-LOZA; EBADI, 2020). Os estudos que incorporam a avaliação da massa muscular e a análise da funcionalidade (força e desempenho) são escassos. Adicionalmente, estas investigações usam protocolos heterogêneos em populações variadas. Existem várias modalidades para quantificação da massa muscular, incluindo técnicas diretas e indiretas, como antropometria, bioimpedância elétrica, DXA, ultrassom, RNM e TC (**Quadro 2**).

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

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

Tomografia computadorizada; Ressonância magnética nuclear	Rápido; preciso; o método não é influenciado pela presença de ascite ou edema; capacidade de quantificar a quantidade e a qualidade, isto é, a presença de infiltração de gordura (mioesteatose), do músculo esquelético	Custo elevado, exposição à radiação quando o paciente é submetido à tomografia computadorizada
--	--	--

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

Diante dos diferentes métodos, a escolha da técnica mais apropriada para a mensuração da massa muscular/massa livre de gordura depende da apreciação de alguns aspectos. Dentre eles destacam-se o cenário, isto é, prática clínica *versus* laboratório de pesquisa/pesquisa clínica, recursos disponíveis, grau de precisão, acessibilidade e viabilidade da técnica (MONTANO-LOZA; EBADI, 2020). Embora todos os métodos possam ser aplicáveis na população em geral, muitos não são apropriados ou precisos em pacientes cirróticos (**Quadro 2**). Nas tabelas abaixo, os estudos em pacientes hepatopatas foram agrupados de acordo com o método usado: (1) **Tabela 4**, compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura de L3 pela TC; (2) **Tabela 5**, compilação de estudos em que a massa do músculo psoas foi avaliada pela TC; (3) **Tabela 6**, compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela DXA e bioimpedância elétrica (BIA), adaptado de SON *et al.* (2021).

Tabela 4. Compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População do estudo	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia
Montano-Loza (2012)	Canadá	112	Candidatos Tx	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Tandon (2012)	Canadá	142	Candidatos Tx	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
DiMartini (2013)	EUA	338	Candidatos Tx	L3-4	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Giusto (2015)	Itália	59	Candidatos Tx	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Hanai (2015)	Japão	130	Cirrose	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Sinclair (2016)	Austrália	145	Candidatos Tx (sexo masculino)	L4	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Gu (2018)	Coréia	653	Cirrose	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Paternostro (2019)	Áustria	109	Cirrose	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Acosta (2019)	Estados Unidos da América	119	Pacientes submetidos a Tx pós HCC	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}

Tx, transplante hepático; L3 - L4, na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares; HCC, carcinoma hepatocelular; a, para homens; b, para mulheres. Adaptado de SON *et al.*, 2021.

(Continuação) Tabela 4. Compilado de estudos em que a área da massa muscular esquelética [músculos: psoas, paravertebrais (erector da espinha, quadrado lombar) da parede abdominal (transverso abdominal, oblíquos externos e internos, reto abdominal)] foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População do estudo	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia
Kumar (2020)	Índia	115	Candidatos Tx	L3	52,4 cm ² /m ^{2a} 38,5 cm ² /m ^{2b}
Carey (2017)	América do Norte	396	Candidatos Tx	L3	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Ebadi (2018)	América do Norte	353	Candidatos Tx	L3	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Kappus (2020)	Reino Unido	355	Candidatos Tx	L3	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Montano-loza (2014)	Canadá	248	Candidatos Tx	L3	53,0 cm ² /m ² para IMC ≥25 kg/m ² /43,0 cm ² /m ² para IMC <25 kg/m ^{2a} 41,0 cm ² /m ² b
Van Vugt (2018)	Holanda	585	Candidatos Tx	L3	50,0 cm ² /m ^{2a} 39,0 cm ² /m ^{2b}
Ishikawa (2016)	Japão	149	Doença crônica do fígado	L3	42,0 cm ² /m ^{2a} 38,0 cm ² /m ^{2b}
Ebadi (2020)	Canadá	603	Cirrose	L3	50,0 cm ² /m ^{2a} 37,0 cm ² /m ^{2b}

Tx, transplante hepático; L3 - L4, na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares; HCC, carcinoma hepatocelular; a, para homens; b, para mulheres. Adaptado de SON *et al.*, 2021.

Tabela 5. Compilado de estudos em que a massa do músculo psoas foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População de estudo	Método de mensuração	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia	Método de determinação do ponto de corte
Englesbe (2010)	Estados Unidos da América	163	Cirróticos submetidos aTx	PMA	L4	NR	Quartis mais baixos
Krell (2013)	Estados Unidos da América	207	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA	L4	NR	Tercil inferior
Golse (2017)	Estados Unidos da América	256	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA	L3 - 4	1561 mm ^{2a} 1464 mm ^{2 b}	Curva ROC relacionada à mortalidade em um ano
Hamaguchi (2014)	Japão	200	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA/altura ²	Umbigo	6,86 cm ² /m ^{2 a} 4,117 cm ² /m ^{2 b}	Curva ROC para mortalidade
Tsien (2014)	Estados Unidos da América	53	Cirróticos submetidos ao Tx	PMA/altura ²	L4	12,3 cm ² / m ^{2a} 10,5 cm ² /m ^{2 b}	5º percentil específico para idade > 50 anos
Kalafateli (2017)	Reino Unido	232	Receptores do Tx	PMA/altura ²	L3	340 mm ² /m ²	Quartis mais inferiores estratificados pelo sexo
Ebadi (2018)	América do Norte	353	Cirróticos	PMA/altura ²	L3	5,1 cm ² /m ^{2 a} 4,3 cm ² /m ^{2 b}	Curva ROC relacionada à mortalidade na lista de espera

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

(Continuação) Tabela 5. Compilado de estudos em que a massa do músculo psoas foi mensurada na altura da terceira e/ou quarta vértebras lombares pela tomografia computadorizada em pacientes com doença hepática crônica.

Autor (ano)	País	Número de indivíduos	População de estudo	Método de mensuração	Altura da mensuração	Pontos de corte para sarcopenia	Método de determinação do ponto de corte
Hou (2020)	China	251	Cirróticos	PMA/altura ²	L3	3,5 cm ² /m ^{2 a} 2,6 cm ² /m ^{2 b}	Curva ROC relacionada à mortalidade em 3 anos
Ohara (2020)	Japão	318	Doença hepática crônica	PMA/altura ²	L3	(1). 330 mm ² /m ^{2 a} 169 mm ² /m ^{2 b} (2). 374 mm ² /m ^{2 a} 229 mm ² /m ^{2 b}	(1) 2 DP abaixo da média do controle normal (2) 5,0% inferiores ou controle normal
Durand (2014)	França	562	Cirróticos em lista de espera	TPMT/altura	Umbigo	16,8 mm/m	Índice de Youden relacionado à mortalidade na lista de espera
Kim (2014)	Coréia	65	Cirrose descompensada	TPMT/altura	L3-4 ou umbigo	14 mm/m	Curva ROC relacionada à mortalidade em 1 ano
Huguet (2018)	França	173	Pacientes com cirrose em lista de espera	TPMT/altura	Umbigo	15,2 mm/m	Curva ROC relacionada à mortalidade
Praktiknjo (2019)	Europa	186	Pacientes com cirrose descompensada submetidos ao TIPS	TPMT/altura	Umbigo	17,8 mm/m 14,0 mm/m	Curva ROC relacionada à mortalidade em 1 ano

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

Tabela 6. Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X e bioimpedância elétrica.

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

DXA, Absorciometria por dupla emissão de raio X; Tx, transplante hepático; ASM, músculo esquelético apendicular; ASMI, índice do músculo esquelético apendicular; DP, desvio padrão; EWGSOP1, *European Working Group on Sarcopenia in Older People*; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; IMC, índice de massa corporal; FNIH, “*the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)*”; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; AWGS, *The Asian Working Group for Sarcopenia*; JSH, *The Japan Society of Hepatology*; DM, *diabetes mellitus*. Adaptado de SON *et al.*, 2021.

(Continuação)Tabela 6. Compilado de estudos em que a massa muscular esquelética foi avaliada pela absorciometria por dupla emissão de raio X e bioimpedância elétrica.

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

DXA, Absorciometria por dupla emissão de raio X;Tx, transplante hepático; ASM, músculo esquelético apendicular; ASMI, índice do músculo esquelético apendicular; DP, desvio padrão; EWGSOP1, *European Working Group on Sarcopenia in Older People*; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; IMC, índice de massa corporal; FNIH, “*the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus)*”; ROC, *Receiver Operating Characteristic*;AWGS, *The Asian Working Group for Sarcopenia*; JSH, *The Japan Society of Hepatology*; DM, *diabetes mellitus*. Adaptado de SON *et al.*, 2021.

2.7.4 Obesidade sarcopênica e hepatopatia crônica

Em seres humanos, a massa muscular esquelética e a massa gorda, comumente, aumentam em consonância ao peso corporal: o aumento da massa gorda determinará elevação da massa livre de gordura. No entanto, essa harmonia pode ser alterada em diversas condições e predisposta ao surgimento da obesidade sarcopênica (OS) (ROSSI *et al.*, 2019).

Modificações da composição corporal associadas ao envelhecimento, *i. e.*, perda de músculo esquelético, concomitantemente, ao aumento da gordura visceral e, ainda, a deposição de gordura no interior da massa muscular, podem predispor ao aparecimento da OS, especialmente em indivíduos com ganho de peso significativo (ZAMBONI *et al.*, 1997; ZAMBONI *et al.*, 2021). A própria obesidade predispõe à OS, devido ao declínio da atividade física, inflamação subclínica e resistência à insulina (BOSY WESTPHAL; MULLER, 2014). Além deste, observou-se que a OS é frequente em indivíduos com câncer (BARACOS; ARRIBAS, 2018), *diabetes* (PARK *et al.*, 2007) e artrite reumatóide (GILES *et al.*, 2008). Ciclos repetidos de reganho de peso (ou seja, número de ciclos de recuperação do peso após a perda em indivíduos obesos) também estão associados à OS (ROSSI *et al.*, 2019; ROSSI *et al.*, 2021).

Atualmente, não há um consenso sobre a definição de OS (ZAMBONI *et al.*, 2021). Há duas décadas, o termo obesidade sarcopênica foi descrito de forma pioneira por BAUMGARTNER *et al.* (2000). De acordo com essa descrição, OS foi definida pela coexistência de sarcopenia e quantidade aumentada de massa gorda (ou seja, porcentagem de gordura corporal maior que 27,0% em homens e 38,0% em mulheres) (BAUMGARTNER *et al.*, 2000). Sarcopenia foi definida pelo índice de massa muscular apendicular avaliada pela DXA, *i. e.*, divisão da massa muscular esquelética apendicular pela altura ao quadrado. OS foi categorizada em classe I quando o índice de massa muscular apendicular estava entre um e dois desvios padrão abaixo da média de jovens saudáveis do mesmo sexo. A classe II de OS foi identificada quando o declínio do índice de massa muscular apendicular fosse superior à dois desvios padrão abaixo da média de jovens saudáveis do mesmo sexo (BAUMGARTNER *et al.*, 2000). No *New Mexico Elder Health Survey*, OS foi verificada em aproximadamente 15,0% de indivíduos do sexo masculino e feminino (BAUMGARTNER *et al.*, 2000).

Posteriormente, NEWMAN *et al.* (2005) observaram que a prevalência de OS entre idosos com sobrepeso e obesidade difere dependendo do método usado para definir a sarcopenia. Desta forma, ao empregarem critérios diferentes para sarcopenia: (1) massa

muscular esquelética apendicular ajustada pela altura ao quadrado (BAUMGARTNER *et al.*, 2000); (2) massa muscular esquelética apendicular ajustada em relação à altura e à massa gorda total, calculada a partir do resíduo da regressão linear usada para modelar a relação entre o trinômio - massa muscular esquelética apendicular, altura e massa gorda (NEWMAN *et al.*, 2005). Esses autores, então, ao empregarem o critério (1), identificaram sarcopenia em 8,9% e 7,1% de homens e mulheres com sobrepeso, respectivamente. Contudo, nenhum dos indivíduos com $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ foram considerados sarcopênicos. NEWMAN *et al.* (2005), através do emprego do critério (2), em que o ajuste foi baseado no modelo de regressão linear, verificaram que 11,5% e 14,4% de indivíduos obesos do sexo masculino e feminino, respectivamente, eram sarcopênicos. Esses resultados demonstraram que a obesidade pode mascarar a presença de sarcopenia. Ainda, ao empregar a definição preconizada por BAUMGARTNER *et al.* (2000), deve-se atentar para a possibilidade de não identificar sarcopenia em indivíduos obesos e ocasionar a subestimação da frequência de OS (ROSSI *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que até o presente momento, as definições propostas para OS não foram capazes de incorporar a infiltração de gordura na massa muscular, denominada mioesteatose (ROSSI *et al.*, 2021). Outro aspecto digno de nota é a inclusão da avaliação da força e do desempenho do músculo esquelético. Dentre os consensos mais empregados e que incluem também a avaliação da função muscular, destacam-se o EWGSOP (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019b) e o FNIH (STUDENSKI *et al.*, 2014).

No contexto de hepatopatia crônica, recentemente, em estudo de revisão, a OS foi detectada em 20,0% a 35,0% dos pacientes cirróticos (ESLAMPARAST *et al.*, 2018). Ainda, nessa população, OS associou-se significativamente à mortalidade (MONTANO-LOZA *et al.*, 2016; ESLAMPARAST *et al.*, 2018). Em um estudo conduzido no Canadá, MONTANO-LOZA *et al.* (2016) usaram como critério para a definição de OS em pacientes cirróticos: coexistência de sarcopenia e sobrepeso/obesidade, *i.e.*, $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$. Nesse estudo, OS foi detectada em 20,0% dos pacientes com cirrose ($n = 678$) e a frequência foi mais elevada naqueles do sexo masculino, mais velhos, com escore MELD maior e atenuação muscular menor à TC em comparação aos pacientes cirróticos sem anormalidades musculares (MONTANO-LOZA *et al.*, 2016). Embora a associação entre sarcopenia e mau prognóstico na cirrose hepática esteja bem estabelecida, o significado prognóstico de outras anormalidades da composição corporal, ainda, não foi completamente esclarecido. Além deste aspecto, em vigência da hepatopatia crônica,

estudos direcionados às características biológicas da OS são escassos (EBADI; MONTANO-LOZA, 2020).

Na tabela abaixo, estão agrupados estudos em que foram avaliadas alterações da composição corporal em pacientes cirróticos submetidos à TC (EBADI; MONTANO-LOZA, 2020).

Tabela 7. Compilado de estudos em que anormalidades da composição corporal foram avaliadas pela tomografia computadorizada em pacientes com cirrose hepática

Autor/ano	População de estudo	Pontos de corte usados para identificar as anormalidades da composição corporal	Principais achados
<i>Obesidade Sarcopênica</i>			
Montano-Loza <i>et al.</i> , 2016	678 cirróticos avaliados para Tx	Sarcopenia: ASMI (L3) ≤ 41 cm ² /m ² para mulheres e ≤ 53 cm ² /m ² para homens com IMC ≥ 25 Obesidade: (IMC > 25 kg/m ²)	OS foi detectada em 20,0% dos cirróticos e associou-se à elevação da mortalidade, das pontuações dos escores MELD e Child-Pugh
Kobayashi <i>et al.</i> , 2017	465 pacientes submetidos à hepatectomia devido carcinoma hepatocelular	Sarcopenia: ASMI (L3) $\leq 30,88$ cm ² /m ² para mulheres e $\leq 40,31$ cm ² /m ² para homens Obesidade visceral: área de tecido adiposo visceral ≥ 100 cm ²	OS foi detectada em 7,0% dos cirróticos OS foi preditor significativo de mortalidade e de recorrência do carcinoma hepatocelular
<i>Mio Esteatose</i>			
Montano-Loza <i>et al.</i> , 2016	678 cirróticos avaliados para Tx	Atenuação muscular (L3) < 41 HU em pacientes com IMC acima de 24,9; Atenuação muscular (L3) < 33 HU em pacientes com IMC ≥ 25 kg/m ²	Miosteatose foi detectada em 52,0% dos cirróticos; Preditor independente de Mortalidade
Bhanji <i>et al.</i> , 2018	675 cirróticos avaliados para Tx	Atenuação muscular (L3) < 41 HU em pacientes com IMC acima de 24,9; Atenuação muscular (L3) < 33 HU em pacientes com IMC ≥ 25 kg/m ²	Miosteatose foi detectada em 52,0% dos cirróticos; Preditor independente de mortalidade e de encefalopatia hepática
<i>Adiposidade visceral elevada</i>			
Tejimanian <i>et al.</i> , 2016	348 receptores de TX	Variável contínua (cm ²) área de gordura visceral entre t12 - l4	Área de gordura visceral associou-se significativamente à mortalidade no pós-Tx

Tx, transplante hepático; ASMI, índice de massa muscular apendicular; IMC, índice de massa corporal; OS,

obesidade sarcopênica; HU, unidade Hounsfield; L3, terceira vértebra lombar; T12, décima segunda vértebra torácica; L4, quarta vértebra lombar. Adaptado de EBADI; MONTANO-LOZA, 2020.

(Continuação) Tabela 7. Compilado de estudos em que anormalidades da composição corporal foram avaliadas pela tomografia computadorizada em pacientes com cirrose hepática

Autor/ano	População de estudo	Pontos de corte usados para identificar as anormalidades da composição corporal	Principais achados
<i>Adiposidade visceral elevada</i>			
Montano-Loza <i>et al.</i> , 2017	289 pacientes do sexo masculino com carcinoma hepatocelular	Índice de adiposidade visceral (L3) $\geq 65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Adiposidade visceral elevada é fator de risco independente para incidência e recorrência de carcinoma hepatocelular pós-Tx em homens cirróticos
<i>Adiposidade subcutânea baixa</i>			
Ebadiet <i>et al.</i> , 2018	221 pacientes cirróticos do sexo feminino	Índice de adiposidade subcutânea (L3) $< 60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Índice de adiposidade subcutânea baixo foi preditor independente de maior mortalidade nos pacientes cirróticos do sexo feminino

Tx, transplante hepático; ASMI, índice de massa muscular apendicular; IMC, índice de massa corporal; OS, obesidade sarcopênica; HU, unidade Hounsfield; L3, terceira vértebra lombar; T12, décima segunda vértebra torácica; L4, quarta vértebra lombar. Adaptado de EBADI; MONTANO-LOZA, 2020.

Com o avançar do conhecimento, a influência da sarcopenia no prognóstico das doenças hepáticas é cada vez mais reconhecida (MUDALIAR; LIU, 2018). No entanto, observa-se escassez de estudos direcionados à avaliação da sarcopenia em hepatopatas diagnosticados em estágios anteriores à cirrose, ou seja, apresentam somente hepatopatia crônica sem evidência de fibrose.

No contexto da hepatite B, dentre os preditores de risco associados ao desenvolvimento da cirrose e do HCC destacam-se a positividade do HBeAg, concentrações séricas de aminotransferases elevadas e níveis aumentados de HBV-DNA/HBsAg (LEE *et al.*, 2013). Contudo, em pacientes cronicamente infectados pelo HBV, outros fatores devem ser considerados como a composição corporal (obesidade e/ou sarcopenia) (HAN *et al.*, 2018; FAN *et al.*, 2021), a resistência periférica à insulina (CHEN *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2014) e a DHGNA (SETO, 2019; CHOI *et al.*, 2019;

KHALILI *et al.*, 2021). Esses fatores contribuem para o estabelecimento de formas avançadas de hepatopatia (SETO, 2019).

Do ponto de vista metabólico, o músculo esquelético contribui para a captação de glicose mediada pela insulina e pode mediar a inflamação pela secreção de miocinas/mioquinas (SINCLAIR; GROSSMANN; ANGUS, 2016). Dessa forma, a sarcopenia pode ocasionar aumento da resistência à insulina e intensificar a inflamação, *i. e.*, fatores associados à progressão da fibrose hepática (MUDALIAR; LIU, 2018).

HAN *et al.* (2018), na Coreia, em coorte composta de 506 pacientes com hepatite B crônica oriundos de uma pesquisa nacional com desenho transversal, investigaram a associação entre sarcopenia e fibrose hepática (HAN *et al.*, 2018). Sarcopenia foi definida pela redução do ASMI, avaliado pela DXA e o ponto de corte adotado baseou-se no quintil mais baixo de acordo com o sexo, adaptado de STUDENSKI *et al.* (2014). Em relação à detecção de ambas fibrose hepática e esteatose, foram usados escores indiretos: *Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) fibrosis score* (KOTRONEN *et al.*, 2019), *the fibrosis-4 index* (VALLET-PICHARD *et al.*, 2009) e *Forns index* (FORNS *et al.*, 2002). A prevalência de sarcopenia girou em torno de 20,0% a 43,0% com aumento progressivo em consonância à gradação da fibrose hepática. Vale ressaltar que 26,0% dos sarcopênicos eram também obesos, caracterizando assim a presença de OS. Sarcopenia estava associada à fibrose hepática expressiva. Essa associação, na análise multivariada, se tornou, ainda, mais robusta no subgrupo de pacientes que apresentavam obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica e esteatose hepática (OR = 2,37-3,57). É importante enfatizar que a sarcopenia pode ser potencialmente revertida com nutrição adequada, exercício físico e/ou intervenções farmacológicas (SINCLAIR; GROSSMANN; ANGUS, 2016). Além deste aspecto, os autores demonstraram que o exercício físico vigoroso se associou ao risco reduzido de fibrose hepática em pacientes sarcopênicos. O efeito da terapia antiviral na sarcopenia ou na fibrose não foi analisado (HAN *et al.*, 2018; MUDALIAR; LIU, 2018).

Recentemente, FAN *et al.* (2021) demonstraram associação entre obesidade e desenvolvimento de HCC em coorte prospectiva multicêntrica de 5754 pacientes infectados cronicamente pelo HBV tratados com análogos de nucleos(t)ídeos oriundos de 50 centros em 20 municípios/províncias da China (FAN *et al.*, 2021). Dentre as medidas nutricionais usadas nesta investigação, destacam-se o IMC e diferentes medidas da obesidade central: circunferência da cintura, razão cintura-quadril e razão cintura-altura. Em um acompanhamento médio de quatro anos, 2,5% dos pacientes desenvolveram

HCC. Os autores observaram que a obesidade central medida pela relação cintura-altura ao invés do IMC, estava independentemente associada ao maior risco de HCC.

Adicionalmente, no cenário da infecção pelo HBV, a obesidade central está relacionada ao surgimento de esteatose hepática (WONG *et al.*, 2015). FAN *et al.* (2021) demonstraram que 34,0% dos pacientes com hepatite B crônica apresentavam também DHGNA. Em sobreposição à infecção pelo HBV, a presença de DHGNA ou MAFLD pode exacerbar a lesão hepática de origem inflamatória e a fibrogênese e, em conjunto, contribuir para o desenvolvimento de HCC (CHAN *et al.*, 2017). Embora a perda de peso seja considerada benéfica para pacientes obesos, FAN *et al.* (2021) demonstraram que uma redução na relação cintura/estatura no primeiro ano de seguimento desses indivíduos estava associada ao risco aumentado de HCC. Embora não tenham descrito as características clínicas desses pacientes, os pesquisadores atribuíram a perda de peso à progressão da doença hepática subjacente. Ressalta-se que informações sobre a massa muscular esquelética e a massa gorda seriam de grande valia para melhor compreensão dos desfechos deste estudo chinês, fato que pode ser avaliado como uma limitação (YIP; WONG, 2021). Adicionalmente, FAN *et al.* (2021) observaram que em pacientes com hepatite B e coexistência de DHGNA/MAFLD, a incidência de HCC no período de cinco anos foi significativamente menor que naqueles indivíduos infectados cronicamente pelo HBV sem DHGNA/MAFLD (2,0% vs. 3,4%, $P = 0,004$).

Em síntese, o estudo de FAN *et al.* (2021) gerou dados importantes sobre o impacto da obesidade central no desenvolvimento de HCC em pacientes infectados cronicamente pelo HBV tratados a longo prazo com análogos de nucleos(t)ídeos. Dessa maneira, além do início oportuno da terapia antiviral, do monitoramento dos marcadores do HBV e da bioquímica hepática, os médicos/profissionais de saúde devem **sempre vislumbrar a relevância da avaliação nutricional e do controle dos fatores metabólicos** (YIP; WONG, 2021).

3.0. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES A SEREM TESTADAS

Em adição aos fatores relacionados ao HBV, outros fatores de risco têm sido associados aos desfechos negativos da hepatite B crônica e à redução da resposta antiviral (SETO, 2019). Dentre eles destacam-se alterações metabólicas em que se incluem a esteatose hepática, o aumento do índice de massa corporal (sobrepeso/obesidade) e o *diabetes mellitus* tipo 2. Esses fatores podem assumir papel

relevante em pacientes com atividade viral quiescente. Nesse universo, incluem-se, particularmente, pacientes virgens de tratamento com carga viral (HBV-DNA) baixa como também àqueles em estágio em tratamento prolongado com terapia antiviral composta pelos análogos de nucleos(t)ídeos e evoluem com supressão virológica efetiva (SETO *et al.*, 2018).

No contexto da hepatite B, a sarcopenia tem sido associada à progressão da fibrose hepática. Contudo, as investigações são escassas e os mecanismos envolvidos na lesão do músculo esquelético não foram completamente esclarecidos. Nesse cenário, a interação entre hospedeiro, vírus e ambiente não deve ser desconsiderada. Pretende-se com a realização desta tese, testar a seguinte hipótese: **1)** Fatores relacionados ao hospedeiro, ao grau da hepatopatia, ao estado nutricional, à composição corporal, à disfunção metabólica e ao estilo de vida estariam associados às anormalidades musculares, ou seja, avaliação da massa, força e do desempenho.

4.0 OBJETIVOS

Objetivo geral

- Avaliar a associação entre anormalidades do músculo esquelético e fatores intrínsecos do indivíduo com hepatite B crônica.

Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre fatores intrínsecos do indivíduo com hepatite B crônica, ou seja, dados demográficos (sexo; idade), gravidade da hepatopatia, presença de comorbidades clínicas (hipertensão arterial; *diabetes mellitus*, dislipidemia), dados antropométricos (obesidade visceral), disfunções metabólicas [esteatose hepática, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (MAFLD)], estilo de vida (sedentarismo; uso de álcool; tabagismo) com a presença de sarcopenia e seus componentes [redução da massa e da função (força e desempenho)];
- Correlacionar medidas antropométricas, circunferência da cintura, IMC, a *body shape index* (ABSI) com componentes da composição corporal em pacientes com hepatite B crônica.

5.0 PACIENTES E MÉTODOS

Em consonância às diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o presente estudo foi aprovado pelo Comitê de em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG), por meio dos pareceres nº ETIC 0404.0.203.000-10 (**ANEXO I**) e CAAE 20390513.2 0000.5149 (**ANEXO II**).

5.1 Delineamento geral do estudo

Trata-se de estudo observacional, descritivo e analítico, transversal, com inclusão prospectiva de pacientes com hepatite B crônica. Este estudo foi conduzido no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFMG) depois de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE: 61481116.0.0000.5149). Todos os indivíduos incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE I**).

Os dados foram coletados no período de março de 2017 a julho de 2019. 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. Ainda, os indivíduos incluídos foram submetidos à avaliação do estado nutricional e da composição corporal. Informações adicionais, especialmente sobre os exames complementares, foram coletadas no momento da inclusão no estudo e/ou pela consulta do prontuário médico (**APÊNDICE II**).

5.2 Participantes do estudo - pacientes com hepatite B crônica

Cento e cinco pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite B crônica foram convidados a participar do estudo. Estes pacientes foram submetidos à absorciometria com duplo feixe de raio-X, à dinamometria e ao teste *Timed up-and-go* (TUG).

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico confirmado de hepatite B crônica - presença do HBsAg reagente

por pelo menos seis meses e do HBV-DNA detectável [SARIN *et al.*, 2016; EASL, 2017 (CPG); TERRAULT *et al.*, 2018];

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Estar cognitivamente capaz de responder os questionários da pesquisa (avaliação médica).

Crítérios de exclusão

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

5.3 Avaliação clínica, laboratorial e histológica

Diagnóstico de infecção crônica pelo vírus da hepatite B

A avaliação inicial de um indivíduo com infecção crônica pelo HBV compreende a história completa, o exame físico, a avaliação da atividade e da gravidade da doença hepática e a pesquisa de marcadores da infecção pelo HBV [SARIN *et al.*, 2016; EASL, 2017 (CPG); TERRAULT *et al.*, 2018]. Caso confirmado de infecção crônica pelo HBV foi definido de acordo com os seguintes critérios: (1) Detecção de antígeno do HBsAg por mais de 6 meses; (2) Confirmação de outros marcadores sorológicos de HBV - HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM e IgG; (3) Quantificação do nível sérico de HBV-DNA.

Classificação da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

A infecção crônica pelo HBV foi classificada de acordo com as Diretrizes da EASL (2017). Nessa diretriz, o limite superior da normalidade para ALT foi definido como 40 UI/L para homens e mulheres. Assim, os pacientes foram classificados:

- 1).** Infecção crônica HBeAg-positivo (HBeAg-positivo, nível de ALT \leq 40 UI/L, HBV-DNA $>$ 107 UI/mL em duas ou mais ocasiões com pelo menos 6 meses de intervalo, atividade necroinflamatória e/ou fibrose ausente ou mínima);
- 2).** Hepatite crônica pelo HBV-HBeAg-positivo (HBeAg-positivo, ALT $>$ 40 UI/L, HBV DNA $>$ 20.000 UI/mL, atividade necroinflamatória moderada e fibrose grave/avançada);
- 3).** Infecção crônica HBeAg-negativo (HBeAg-negativo, ALT \leq 40 UI/L e HBV DNA $<$ 2.000 UI/mL em duas ou mais ocasiões com pelo menos 6 meses de intervalo e atividade necroinflamatória e/ou fibrose ausente ou mínima);
- 4).** Hepatite crônica pelo HBV-HBeAg-negativo (HBeAg negativo, ALT $>$ 40 UI/L, HBVDNA $>$ 2.000 UI/mL e atividade necroinflamatória moderada fibrose ou grave/avançada). Na ausência de amostra histológica, a presença e a gradação da fibrose foram estabelecidas através de parâmetros clínicos, bioquímicos e radiológicos padronizados (D' AMICO *et al.* 2018; TSOCHATZIS *et al.*, 2014; GINÈS *et al.*, 2021).

Exames bioquímicos

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

Avaliação da presença e estadiamento da cirrose hepática

O diagnóstico de cirrose baseou-se em parâmetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos padronizados (TSOCHATZIS *et al.*, 2014GINÈS *et al.*, 2021).A cirrose compensada foi definida pela ausência de sangramento de varizes de esôfago, ascite e edema ao 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 3**).

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

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

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

Análise histológica

Considerou-se, para a análise histológica, a classificação das biópsias pelo escore METAVIR (BEDOSSA; POYNARD, 1996) amplamente utilizado na prática clínica e em pesquisas, que categoriza o grau de atividade inflamatória e o estágio de fibrose hepática, conforme se segue (**Quadro 4**):

Quadro 4. Classificação do grau de atividade inflamatória e do estágio de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR, França, 1996.

Grau de atividade inflamatória	Estágio de Fibrose
A0: sem atividade	F0: sem fibrose
A1: atividade leve	F1: fibrose periportal
A2: atividade moderada	F2: fibrose periportal e raros septos porta-porta
A3: atividade acentuada	F3: fibrose periportal e muitos septos porta-porta
	F4: cirrose hepática

A, atividade; F, fibrose

A caracterização anátomo-patológica da esteatohepatite não-alcoólica foi realizada de acordo com os critérios de BRUNT (2001).

FIB -4: Avaliação de fibrose hepática

O índice FIB-4 é um teste não invasivo para avaliação da fibrose hepática, Uma pontuação <1,45 e >3,25 permite a identificação correta de pacientes que apresentam fibrose moderada ou significativa, respectivamente, podendo evitar o exame de biópsia hepática. O índice FIB-4 mostrou-se concordante com os resultados do FibroTest. Como o índice FIB-4 está prontamente disponível, barato e facilmente reproduzível, ele pode substituir rapidamente métodos caros e/ou invasivos para avaliar a fibrose hepática, especialmente em países emergentes, para detectar pacientes que precisam de tratamento antiviral e monitorar a progressão da fibrose hepática. (Vallet-Pichard A *et al*, 2007)

Comorbidades clínicas e avaliação de distúrbios metabólicos

A hipertensão foi diagnosticada de acordo com o *European Society of Hypertension e European Society of Cardiology Guidelines* (MANCIA *et al.*, 2018) e o *diabetes mellitus* foi definido usando o *American Diabetes Association Guidelines* (ADA, 2018). A dislipidemia foi diagnosticada de acordo com *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias* (CATAPANO *et al.*, 2016). A síndrome metabólica foi diagnosticada de acordo com o critério harmonizado de 2009 (ALBERTI *et al.*, 2009). A esteatose hepática foi avaliada por ultrassom e/ou avaliação histológica. MAFLD foi definido de acordo com *The International Expert Consensus Statement* (ESLAM *et al.*, 2020a; ESLAM *et al.*, 2020b).

5.4 Avaliação nutricional

Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em balança mecânica (Filizola®) com o paciente situado no centro da plataforma, sem sapatos, usando roupas leves, realizando-se a leitura no 0,1 quilo mais próximo. Determinou-se a altura em estadiômetro acoplado à balança, estando o paciente em pé, descalço, em plataforma fixa, de costas para o marcador, com pés unidos, em posição reta, com os olhos voltados para frente, realizando-se a altura no 0,1 centímetro mais próximo (JELLIFFE,1968). O índice de massa corporal foi calculado a partir do peso corporal (kg) dividido pelo quadrado da altura em metros: *Índice de massa*

corporal = peso atual (kg)/estatura (m)². O índice de massa corporal foi classificado segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) como descrito no **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.

Avaliação da circunferência muscular do braço

A Obtenção da circunferência/perímetro do braço foi realizada com o braço flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°. O ponto médio entre o acrômio e o olécrano foi identificado e marcado. Logo após, o paciente estendeu o braço ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa. Contornou-se o braço com a fita flexível no ponto marcado, de forma ajustada, evitando-se compressão da pele (CAMERON, 1984). Os valores obtidos foram comparados com a tabela de

distribuição em percentis do da circunferência/perímetro do braço de acordo com o sexo e idade, baseado no estudo de FRISANCHO (1990) (**Quadro 7**).

Quadro 7. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o perímetro do braço percentil.

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

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

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

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

Os valores obtidos foram comparados à tabela de distribuição em percentis da circunferência muscular do braço de acordo com o sexo e idade baseado no estudo de Frisancho (1981) (**Quadro 8**).

Quadro 8. Classificação do estado nutricional de adultos segundo circunferência muscular do braço.

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

Avaliação da Circunferência da cintura

A medida da circunferência da cintura (CC) foi realizada com fita métrica inextensível, no nível natural da cintura, ponto médio entre a crista ilíaca anterior superior e a última costela estando o indivíduo em pé, em posição ereta. A leitura foi feita no

centímetro mais próximo no ponto de cruzamento da fita. A circunferência da cintura foi categorizada segundo diferentes pontos de corte: Risco: 1) ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, recomendado pela World Health Organization 14; Alto risco: 2) ≥ 102 em homens e ≥ 88 cm em mulheres (WHO, 1995)

A Body Shape Index (ABSI)

A partir das medidas antropométricas calculou-se o *A body shape index* (ABSI). O ABSI foi calculado através da equação proposta por Krakauer e Krakauer, 2012.

$$\text{ABSI} = \text{CC (m)} \div [(\text{IMC}^{2/3} \times \text{Estatura (m)}^{1/2})]; \text{CC e altura em metros}$$

“A Body Shape Index” (ABSI) constitui um método de avaliação antropométrica que visa estimar a adiposidade. Este índice objetiva complementar as análises de dados limitados, quando analisados sozinhos, como o IMC (Índice de Massa Corporal) e a CC (Circunferência da Cintura), pois a partir do IMC não é possível precisar a região corporal onde se localiza a gordura, e a CC, por sua vez, é sensível à proporção corporal, conseqüentemente, correlaciona tanto com o percentual de gordura corporal bem como com a sua distribuição, o que impossibilita a acurácia na avaliação de risco cardiometabólico (Lumeng, Saltiel, 2011; Moore, 2009).

Krakauer e Krakauer (2012) desenvolveram o ABSI a partir da utilização dos dados de IMC e CC, sendo feito um estudo com 14.104 americanos os quais foram acompanhados por cinco anos em relação aos dados demográficos e de estilo de vida e utilizou dados a partir do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 1999 a 2004. Como resultado, foi obtida alta correlação do ABSI com mortalidade, sendo, portanto, caracterizado como preditor de mortalidade e como uma alternativa complementar ao IMC.

Avaliação da força muscular

A aferição da força muscular foi realizada com o dinamômetro JAMAR[®] (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA) (**Figura 7**).



Figura 7. Modelo de dinamômetro JAMAR®

Para aferir a força, os pacientes permaneciam assentados com os cotovelos apoiados e flexionados em 90°. Foram coletadas três medições A Mão Dominante, e utilizado a maior medida para avaliação da força muscular. O ponto de corte utilizado para avaliar força de preensão manual baixa foi de acordo com o consenso FNIH(Quadro 9).

Quadro 9. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar força muscular reduzida pela dinamometria

Consenso	Ponto de corte
FNIH	<26 kg (homens) <16 kg (mulheres)

FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health*

Avaliação da sarcopenia

A sarcopenia foi definida como índice de massa muscular esquelética apendicular (ASMI) diminuído e força de preensão manual (HGS) diminuída de acordo com o consenso FNIH(Quadro 10).

Quadro 10. Critério diagnóstico e ponto de corte utilizado para avaliar a massa muscular reduzida pela absorciometria com duplo feixe de raio-X. massa muscular esquelética apendicular/índice de massa corporal

Consenso	Ponto de corte
FNIH	<0,789 kg/m ² (homens) <0,512 kg/m ² (mulheres)

FNIH, *The Foundation for the National Institutes of Health*

Teste timed get-up-and-go

O TUG mede o tempo necessário para completar uma série de tarefas

relacionadas com a avaliação das funções da vida diária. Através desse teste, avalia-se o equilíbrio dinâmico, o qual pode ser interpretado como medida de desempenho físico. O indivíduo inicia o teste sentado em um banco (encostado na parede), com os braços cruzados à frente do peito. O teste consiste em levantar-se do banco, caminhar, de forma confortável, sem correr, três metros contornando um cone (que demarca a distância) e retornar ao banco, sentando-se novamente. O teste foi realizado duas vezes, sendo o menor tempo computado como resultado (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991).

O escore do teste TUG igual a 14 segundos é sensível (87,0%) e específico (87,0%) para identificar idosos com risco de quedas (SHUMWAY-COOK *et al.*, 2000). A confiabilidade do teste-reteste (correlação intraclasse 0,97-0,99; Spearman = 0,93) e o coeficiente de correlação intraclasse interexaminadores (ICC = 0,99) são considerados confiáveis (SCHOPPEN *et al.*, 1999; STEFFEN; HACKER, MOLLINGER, 2002). O desempenho do paciente pode ser avaliado pelo escore em escala de cinco pontos (MATHIAS; NAYAK, ISAACS, 1986). O resultado do TUG igual ou superior a 20 segundos define a condição de sarcopenia grave, de acordo com as recomendações do EWGSOP (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Absorciometria de raios-X de dupla energia (Dual Energy X-Ray Absorptometry - DEXA)

A DEXA é um exame de imagem de radiação ionizante não contrastado realizado por todos os participantes do estudo para obtenção de dados de composição corporal, que incluem a porcentagem total de gordura corporal, massa magra total, massa magra apendicular total (MMA), massa magra apendicular de cada membro, densidade óssea e massa óssea. Com os dados anteriores foi calculado o índice de massa magra apendicular (IMMA), dividindo-se a MMA pelo IMC. Os exames foram realizados de acordo com as recomendações do fabricante no seguinte aparelho: *Discovery W densitometer* (Hologic, Inc. Bedford, MA), software versão 3.3.0. Todos os testes foram feitos e interpretados pelo mesmo operador (O.B.M.).

Os pontos de corte utilizados neste exame para se definir baixa massa muscular foram de MMA <19.75kg para homens e <15.02kg para mulheres, segundo os dados validados do estudo “FNIH (Foundation for the National Institutes of Health) Sarcopenia Project”, que definiu os melhores pontos de corte que de MMA que se relacionam a redução clínica da força muscular da força muscular (Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, *et al.*, 2015) Também se utilizou dos pontos de corte do IMMA definidos por

Baumgartner, que se correlacionavam a presença de sarcopenia clínica de IMMA $<7,46\text{Kg/m}^2$ para homens e de $<5,26\text{Kg/m}^2$ para mulheres. (Baumgartner, R. N., et al., 1998)

Destaca-se que esse exame tem resultados comparáveis com tomografia computadorizada (padrão ouro) na investigação da composição corporal, possuindo um menor custo e uma dosagem de radiação extremamente baixa $<0,2\text{ mSv}$ com um erro de precisão do equipamento de 425g para massa gorda e a massa livre de gordura independente do estado de hidratação do indivíduo (Kelly, T. L., Berger, N., & Richardson, T. L, 1998.

5.5. Avaliação de Atividade física

O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) versão curta. O IPAQ foi proposto pela Organização Mundial da Saúde, em 1998, na tentativa de elaboração de um instrumento válido, reprodutível e padronizado que pudesse avaliar o nível de atividade física da população mundial. O IPAQ é composto de três aspectos distintos: caminhada, atividade moderada e atividade vigorosa. Ao final das perguntas, o indivíduo pode ser classificado como: sedentário, irregularmente ativo ou inativo. As perguntas do IPAQ incluem as atividades no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício como parte das atividades em casa ou no jardim. As atividades foram consideradas válidas com duração igual ou superior a 10 minutos, este questionário foi validado para população brasileira (MATSUDO et al., 2001). Foi Utilizado o consenso proposto pelo Centro Laboratório de Estudos de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS, 2007), para categorização atividade física habitual, considerando-se três categorias: ativos ≥ 20 minutos/sessão de atividade vigorosa ≥ 3 dias/semana e/ou ≥ 30 minutos por sessão de atividade física moderada ou caminhada ≥ 5 dias/semana e/ou ≥ 5 minutos/semana de qualquer das atividades combinadas (vigorosa + moderada + caminhada); Irregularmente Ativos, <150 e >10 minutos/semana de qualquer das atividades combinadas (vigorosa + moderada + caminhada ; Sedentário ≤ 10 minutos/semana de qualquer das atividades combinadas (vigorosa + moderada + caminhada).

5.6 Cálculo da amostra

O cálculo da amostra foi feito pelo emprego do programa Epi Info [Intervalo de confiança de 95,0% (IC 95,0%) e poder do teste de 80,0%]. O cálculo foi baseado na prevalência de sarcopenia e de obesidade sarcopenica na população geral - 8,0% a 13,0% (SHAFIEE *et al.*, 2017) e 0,9% a 1,4% (WAGENAAR; DEKKER, NAVIS, 2021), respectivamente. Ainda, para a realização do cálculo foi considerada a frequência de sarcopenia em pacientes com hepatite B Crônica - 20,0% a 43,0% (HAN *et al.*, 2018). Vale ressaltar que no trabalho de HAN *et al.* (2018), 26,0% dos pacientes sarcopênicos também eram obesos. Empregando as frequências descritas acima, o valor atingido foi de 94 pacientes com hepatite B crônica.

5.7. Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa estatístico IBM SPSS (Armonk, NY: IBM Corp.) versão 26.0. As análises descritivas foram usadas para fornecer informações sobre os dados demográficos, clínicos, metabólicos, estilo de vida, nutricionais e bioquímicos. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar se os dados apresentavam distribuição normal. Para a comparação dos percentuais, foi utilizado o teste assintótico χ^2 de Pearson. O teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis foram usados para comparar as medianas. O teste t de Student ou ANOVA foi usado para comparar as médias.

A força de associação entre as seguintes variáveis acopladas -CC e ALSTI reduzido; CC e ABSI - foi avaliada pela correlação de Pearson ou Spearman.

Associações entre sarcopenia e seus componentes (variáveis dependentes), ou seja, avaliação da massa e da função (força e desempenho) muscular reduzida e as seguintes variáveis: dados demográficos (idade e sexo); antropométricos (ABSI, CC); estágio da doença hepática (com e sem cirrose), comorbidades clínicas (hipertensão; *diabetes mellitus*; dislipidemia); distúrbios metabólicos (esteatose hepática, MAFLD; dados de estilo de vida) e medicamentos prescritos (tratamento antiviral e polifarmácia) foram avaliados pela análise univariada. Todas as variáveis com valores de $P < 0,20$ foram incluídas nos modelos de regressão logística. A razão de chance e o intervalo de confiança de 95,0% foram empregados para a estimativa de risco. Os ajustes dos modelos foram feitos de acordo com o teste de Hosmer-Lemeshow. Ainda, as

associações entre essas covariáveis e a presença de cirrose hepática (variável dependente) foram avaliadas.

Para evitar o efeito de colinearidade, a sarcopenia e seus componentes não foram incluídos no mesmo modelo de regressão. Da mesma forma, a circunferência da cintura e o ABSI foram analisados em modelos multivariados isolados.

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

6.0 REFERÊNCIAS

1. Acosta LF, Galuppo R, García CR *et al.* Association Between Sarcopenia and AFP Level in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *J Surg Res* 2019;238:10-15. doi: 10.1016/j.jss.2019.01.007.
2. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom* 2003;6:75-85. doi: 10.1385/jcd:6:2:75.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
4. Alferink LJM, Trajanoska K, Erler NS, *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease in The Rotterdam Study: About Muscle Mass, Sarcopenia, Fat Mass, and Fat Distribution. *J Bone Miner Res* 2019;34:1254-1263. doi: 10.1002/jbmr.3713.
5. Alonso S, Guerra AR, Carreira L, *et al.* Upcoming pharmacological developments in chronic hepatitis B: can we glimpse a cure on the horizon? *BMC Gastroenterol* 2017. doi: 10.1186/s12876-017-0726-2.
6. Altıparmak E, Koklu S, Yalınkılıç M, *et al.* Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005;11:3056-9. doi: 10.3748/wjg.v11.20.3056.
7. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
8. Anderson R, Lim S, Mishra P, *et al.* Challenges, Considerations, and Principles to Guide Trials of Combination Therapies for Chronic Hepatitis B Virus. *Gastroenterology* 2019;156:529-533.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.062.
9. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_2):ii1-ii9. doi: 10.1093/annonc/mdx810.
10. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico [published correction appears in *Am J Epidemiol* 1999;149:1161]. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-763. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
11. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x.
12. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996. 289-93. doi: 10.1002/hep.510240201.
13. Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, *et al.* Diagnosing Sarcopenia in Male Patients with Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:24-36. doi: 10.1177/0148607117701400.
14. Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, *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>.
15. Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, *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>.

16. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, *et al.* Myosteatorsis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:377-386. doi: 10.1007/s12072-018-9875-9.
17. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39:3533-3562. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001.
18. 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>.
19. Bosy-Westphal A, Müller MJ. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease--there is need for a unified definition. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:379-86. doi: 10.1038/ijo.2014.161.
20. Brasil (2011). Ministério da Saúde. Manual de treinamento para teste rápido hepatites B (HBsAg) e C (anti-HCV). Elaboração Coordenação Geral de Direitos Humanos Risco e Vulnerabilidade (DHRV) Núcleo Operacional Descentralização de Redes de Atenção.
21. Brasil (2017). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
12. Brasil (2021). 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. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília, DF; 2021. Acessível: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/26/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>.
13. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, *et al.* Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354(9184):1112-5. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06102-4.
14. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001. 3-16. doi: 10.1055/s-2001-12925.
15. Buckinx F, Landi F, Cesari M, *et al.* Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:269-278. doi: 10.1002/jcsm.12268.
16. 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.
17. Cameron N. The measurement of human growth. London: Croom-Helm; 1984.
18. Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
19. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, *et al.* Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(5):567-75. doi: 10.1093/gerona/glu023.
20. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, *et al.* Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation Consortium. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017;23(5):625-633. doi: 10.1002/lt.24750.
21. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, *et al.* 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.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College

of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.

23.Chan AW, Wong GL, Chan HY, *et al.* Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-676.

24.Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 239-247. doi: 10.1016/j.bpg.2017.05.008.

25.Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, *et al.* The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. *Liver Int* 2017;37(4):542-551.

26.Chen CC, Wang SS, Jeng FS, *et al.* Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:417-421.

27.Chen CL, Yang HI, Yang WS, *et al.* Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135(1):111-21. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.073.

28.Chen JY, Wang JH, Lin CY, *et al.* Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both hepatitis B and C strains independently. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1763-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06300.x.

29.Cheng YL, Wang YJ, Kao WY, *et al.* Inverse association between hepatitis B virus infection and fatty liver disease: a largescale study in populations seeking for check-up. *PLoS ONE* 2013;8(8):e72049.

30.Chiang CH, Yang HI, Jen CL, *et al.* REVEAL-HBV Study Group. Association between obesity, hypertriglyceridemia and low hepatitis B viral load. *Int J Obes (Lond)*2013;37:410-5. doi: 10.1038/ijo.2012.63.

31.Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated with Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:539-548. doi: 10.1002/hep.30857.

32.Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Clinical and virological characteristics post HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers with hepatic steatosis versus those without. *Dig Dis Sci* 2013;58:275-281.

33.Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection? *Int J Obes (Lond)* 2007;31:871-875.

34.Cornberg M, Honer Zu Siederdisen C. HBsAg seroclearance with NUCs: rare but important. *Gut* 2014;63:1208-1209.

35.Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* 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.

36.Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, *et al.* Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019b;48:16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing* 2019;48:601.

37.Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019a;393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590.

38.D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, *et al.* New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12(Suppl 1):34-43. doi: 10.1007/s12072-017-9808-z.

39. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 1232-1244. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
40. DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, *et al.* Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1172-80. doi: 10.1002/lt.23724.
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. Durand F, Buyse S, Francoz C, *et al.* Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60(6):1151-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.026.
43. Ebadi M, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, *et al.* Sarcopenia Severity Based on Computed Tomography Image Analysis in Patients with Cirrhosis. *Nutrients* 2020;12:3463. doi: 10.3390/nu12113463.
44. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, *et al.* From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:1053-1062. doi: 10.1002/jcsm.12349.
45. Englesbe MJ, Patel SP, He K, *et al.* Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211(2):271-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039.
46. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020a; 73: 202-09.
47. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020b;158:1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
48. Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, *et al.* Sarcopenic obesity in cirrhosis- The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018;38:1706-1717. <https://doi.org/10.1111/liv.13876>.
49. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
50. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
51. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
52. Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, *et al.* D3 -Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:14-21. doi: 10.1002/jcsm.12390.
53. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, *et al.* Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
54. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017;67(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.003.
55. Fan R, Niu J, Ma H, *et al.* Chronic Hepatitis B Study Consortium. Association of central obesity with hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:329-338. doi: 10.1111/apt.16469.

56. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:827-844. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0037-0>.
57. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia-as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:307-18. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34.
58. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2(1):1-3. doi: 10.1007/s13539-011-0025-7.
59. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, et al. 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.
60. Fornis X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92. doi: 10.1053/jhep.2002.36128.
61. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press, 1990. ISBN 0472101463.
62. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5. doi: 10.1093/ajcn/34.11.2540.
63. Fung J, Yuen MF, Lai CL. The role of steatosis in HBsAg seroclearance for patients with chronic hepatitis B infection: fact or fiction? *Dig Dis Sci* 2013;58:20-22.
64. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129.
65. García-López M, Lens S, Pallett LJ, et al. Viral and immune factors associated with successful treatment withdrawal in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2021;74:1064-1074. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.043.
66. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008;59:807-15. doi: 10.1002/art.23719.
67. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
68. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:328-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000000274.
69. 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.
70. Golabi P, Gerber L, Paik JM, et al. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2020;2(6):100171. doi: 10.1016/j.jhep.2020.100171.
71. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:143-154. doi: 10.1002/lt.24671.
72. Gonzalez MC (2021). Massa muscular, massa magra, massa livre de gordura...é tudo a mesma coisa? <https://nutricaoevida.com.br/2021/02/12/massa-muscular-massa-magramassa-livre-de-gordura-e-tudo-a-mesma-coisa/>
73. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21:366-374.

74. Gu DH, Kim MY, Seo YS, *et al.* Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2018;24(3):319-330. doi: 10.3350/cmh.2017.0077.
75. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, *et al.* Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplant* 2014, 20, 1413-1419.
76. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, *et al.* Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2015;31:193-9. doi: 10.1016/j.nut.2014.07.005.
77. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, *et al.* Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2016;46:743-51. doi: 10.1111/hepr.12616.
78. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, *et al.* Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2017 Dec;47(13):1359-1367. doi: 10.1111/hepr.12873.
79. Han E, Lee YH, Kim BK, *et al.* Sarcopenia is associated with the risk of significant liver fibrosis in metabolically unhealthy subjects with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(3):300-312. doi: 10.1111/apt.14843.
80. Hayashi M, Abe K, Fujita M, *et al.* Association between sarcopenia and osteoporosis in chronic liver disease. *Hepatol Res* 2018;48:893-904. doi: 10.1111/hepr.13192.
81. Hou L, Deng Y, Wu H, *et al.* Low psoas muscle index associates with long-term mortality in cirrhosis: construction of a nomogram. *Ann Transl Med* 2020;8(6):358. doi: 10.21037/atm.2020.02.49.
82. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, *et al.* 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.
83. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, *et al.* 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.
84. Hu D, Wang H, Wang H, *et al.* Non-alcoholic hepatic steatosis attenuates hepatitis B virus replication in an HBV-immunocompetent mouse model. *Hepatol Int* 2018;12(5):438-446.
85. Huang CY, Lu CW, Liu YL, *et al.* Relationship between chronic hepatitis B and metabolic syndrome: A structural equation modeling approach. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:483-9. doi: 10.1002/oby.21333.
86. Hui RWH, Seto WK, Cheung KS, *et al.* Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: results of a large case-control study. *J Viral Hepat* 2018;25:97-104.
87. Huguet A, Latournerie M, Debry PH, *et al.* The psoas muscle transversal diameter predicts mortality in patients with cirrhosis on a waiting list for liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nutrition* 2018;51-52:73-79. doi: 10.1016/j.nut.2018.01.008.
88. Hsu CS, Liu CH, Wang CC, *et al.* Impact of hepatitis B virus infection on metabolic profiles and modifying factors. *J Viral Hepat* 2012;19:e48-57. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01535.x.
89. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). *Monogr Ser World Health Organ* 1966;53:3-271.
90. Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, Ryu S. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology* 2017;828-835. doi: 10.1002/hep.28917.
91. Kachaamy T, Bajaj JS, Heuman DM. Muscle and mortality in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 100-2. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.002.
92. Kalafateli M, Mantzoukis K, Yau YC, *et al.* Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2017; 8, 113-121.

93. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 14:686-95. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14686.
94. Kappus MR, Wegermann K, Bozdogan E, et al. Use of Skeletal Muscle Index as a Predictor of Wait-List Mortality in Patients With End-Stage Liver Disease. *Liver Transpl* 2020;26:1090-1099. doi: 10.1002/lt.25802.
95. Kelly, T. L., Berger, N., & Richardson, T. L. (1998). DXA body composition: theory and practice. *Applied Radiation and Isotopes*, 49(5-6), 511–513. doi:10.1016/s0969-8043(97)00226-1
96. Khalili M, Kleiner DE, King WC, et al.; and the Hepatitis B Research Network (HBRN). Hepatic Steatosis and Steatohepatitis in a Large North American Cohort of Adults with Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1686-1697. doi: 10.14309/ajg.0000000000001257.
97. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 24;12(10):e0186990. doi: 10.1371/journal.pone.0186990. PMID: 29065187.
98. Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-1332.
99. Kim KH, Kim BK, Park JY, et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol* 2020;32:58–65. doi:10.1097/meg.0000000000001475.
100. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, et al. Sarcopenia as a Useful Predictor for Long-Term Mortality in Cirrhotic Patients with Ascites. *J Korean Med Sci* 2014;29:1253-1259.
101. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One*. 2012;7(7):e39504. doi: 10.1371/journal.pone.0039504. Epub 2012 Jul 18.
102. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2013; 19:1396-1402.
103. Kumar V, Benjamin J, Shasthry V, et al. Sarcopenia in Cirrhosis: Fallout on Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10(5):467-476. doi: 10.1016/j.jceh.2019.12.003.
104. Lee MH, Yang HI, Liu J, et al. R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013;58:546-54. doi: 10.1002/hep.26385.
105. Lee YB, Ha Y, Chon YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:52-64.
106. Lee YH, Kim SU, Song K, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology* 2016;63(3):776-86. doi: 10.1002/hep.28376.
107. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010;33:1652-4. doi: 10.2337/dc10-0107.
108. Lin CL, Kao JH. Review article: the prevention of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; doi: 10.1111/apt.14683.
109. Lindqvist C, Brismar TB, Majeed A et al. Assessment of muscle mass depletion in chronic liver disease: Dual-energy x-ray absorptiometry compared with computed tomography. *Nutrition* 2019; 61:93-98.
110. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139: 474-482.

111. Liu PT, Hwang AC, Chen JD. Combined effects of hepatitis B virus infection and elevated alanine aminotransferase levels on dyslipidemia. *Metabolism* 2013;62:220-225.
112. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, *et al.* Durability of Hepatitis B Surface Antigen Loss with Nucleotide Analogue and Peginterferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatol Commun* 2020;4:8-20. doi.org/10.1002/hep4.1436.
113. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686-690.
114. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-38.
115. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2111-7. doi: 10.1172/JCI57132. Epub 2011 Jun 1.
116. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1361-1367.
117. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, *et al.* Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:576-83. doi: 10.1093/gerona/glu012.
118. Madeddu G, Soddu A, Mannu F, *et al.* Body fat changes and mitochondrial alterations during HBV treatment: a warning for long term administration. *J Infect* 2012;65:467-70. doi: 10.1016/j.jinf.2012.07.002.
119. Mak LY, Seto WK, Hui RW, *et al.* Fibrosis evolution in chronic hepatitis B e antigen-negative patients across a 10-year interval. *J Viral Hepat* 2019;26:818-827. doi: 10.1111/jvh.13095.
120. Manguso F & D'Agostino. Diet therapy in virus-related liver disease. In Preedy VR, Lakshman R, Srirajakanthan R, Watson RR. 1. ed. Estados Unidos: Taylor e Francis Group, 2010. 271 p.
121. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, *et al.* Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:401-7. doi: 10.1002/lt.23811.
122. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:387-9.
123. Mazzocchi G. Body composition: Where and when. *Eur J Radiol* 2016;1456-60. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.020.
124. Menta PL, Correia MI, Vidigal PV, *et al.* Nutrition status of patients with chronic hepatitis B or C. *Nutr Clin Pract* 2015;30:290-296. doi: 10.1177/0884533614546168.
125. Merli M, Giusto M, Gentili F, *et al.* 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.
126. Mikolasevic I, Pavic T, Kanizaj TF, Bender DV, Domislovic V, Krznaric Z. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Sarcopenia: Where Do We Stand? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 31;2020:8859719. doi: 10.1155/2020/8859719. PMID: 33204675; PMCID:
127. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, *et al.* Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:512-6. doi: 10.1097/MEG.0b013e328326792e.
128. 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;7:126-135. doi:10.1002/jcsm.12039

- 129.** Montano-Loza AJ, Ebadi M. Definition and diagnosis of sarcopenia in research and clinical settings. In *Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis - The Basics, the Challenges, and the Future*. Editores: Puneeta TandonAldo J. Montano-Loza. Editora: Springer. ISBN 978-3-030-26225-9. doi.org/10.1007/978-3-030-26226-6.
- 130.** Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, *et al.* Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transplant* 2014;20: 640-648.
- 131.** Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, *et al.* Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166-173.e1.
- 132.** Moore DE Jr, Green JS, Gallis HA. Achieving desired results and improved outcomes: integrating planning and assessment throughout learning activities. *J Contin Educ Health Prof.* 2009 Winter;29(1):1-15. doi: 10.1002/chp.20001.
- 133.** Mudaliar S, Liu K. Editorial: putting more muscle into treating our chronic hepatitis B patients-the importance of assessing sarcopenia. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:579-580. doi: 10.1111/apt.14894.
- 134.** Nau AL, Soares JC, Shiozawa MB, *et al.* Clinical and laboratory characteristics associated with dyslipidemia and liver steatosis in chronic HBV carriers. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47:158-64. doi: 10.1590/0037-8682-0009-2014.
- 135.** Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; Dec. 1972-84. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309809.
- 136.** Negro F. Natural history of NASH and HCC. *Liver Int* 2020;40 Suppl 1:72-76. doi: 10.1111/liv.14362.
- 137.** Newman AB, Lee JS, Visser M, *et al.* Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:872-8; quiz 915-6. doi: 10.1093/ajcn/82.4.872. PMID: 16210719.
- 138.** Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, *et al.* Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016;46:951-963.
- 139.** Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, *et al.* Clinical utility of bioimpedance analysis in liver cirrhosis. *J Hepatobiliary-PancreatSci* 2017;24:409-416. doi:10.1002/jhbp.455.
- 140.** Ohara M, Suda G, Kimura M, Maehara O, *et al.* Analysis of the optimal psoas muscle mass index cut-off values, as measured by computed tomography, for the diagnosis of loss of skeletal muscle mass in Japanese people. *Hepatol Res* 2020;50:715-725. doi: 10.1111/hepr.13499.
- 141.** Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades-a global analysis. *J Hepatol* 2017;66:48-54.
- 142.** Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, *et al.* Health, Aging, and Body Composition Study. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507-12. doi: 10.2337/dc06-2537.
- 143.** Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, *et al.* The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2019;39:2374-2385
- 144.** Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, *et al.* Liver steatosis is a strong predictor of mortality and cancer in chronic hepatitis B regardless of viral load. *JHEP Rep* 2019;1:9-16.
- 145.** Pereira LM, Martelli CM, Hamann, *et al.* Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J TropMedHyg* 2009;81:240-247.
- 146.** Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, *et al.* Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:510-518. doi:10.1111/apt.13889.

- 147.** Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:383-403.
- 148.** Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, *et al.* Liver steatosis in children with chronic hepatitis B and C: Prevalence, predictors, and impact on disease progression. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5832. doi: 10.1097/MD.0000000000005832.
- 149.** Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
- 150.** Praktijnjo M, Clees C, Pigliacelli A *et al.* Sarcopenia is Associated with Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00025. doi:10.14309/ctg.0000000000000025.
- 151.** Roca Suarez AA, Testoni B, Zoulim F. HBV 2021: New therapeutic strategies against an old foe. *Liver Int* 2021;41 Suppl 1:15-23. doi: 10.1111/liv.14851.
- 152.** Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl):990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S. PMID: 9164280.
- 153.** Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 50:1231–1233. 1989.
- 154.** Rossi AP, Rubele S, Calugi S, *et al.* Weight Cycling as a Risk Factor for Low Muscle Mass and Strength in a Population of Males and Females with Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:1068-1075. doi: 10.1002/oby.22493.
- 155.** Santos LAA, Lima TB, Qi X, *et al.* Refining dual-energy x-ray absorptiometry data to predict mortality among cirrhotic outpatients: A retrospective study. *Nutrition* 2021;85:111132. doi:10.1016/j.nut.2020.111132
- 156.** Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar. 131-49. doi: 10.1038/nrgastro.2015.219.
- 157.** Semmler G, Datz C, Reiberger T, *et al.* Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int* 2021;41:2249-2268. doi: 10.1111/liv.15024.
- 158.** Seo D, Lee YH, Park SW, *et al.* Sarcopenia is associated with non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2020;46:362-369. doi:10.1016/j.diabet.2019.10.004
- 159.** Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis* 2017; 475-486. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.004.
- 160.** Seto WK. Chronic hepatitis B and metabolic risk factors: A call for rigorous longitudinal studies. *World J Gastroenterol* 2019 Jan. 282-286. doi: 10.3748/wjg.v25.i3.282.
- 161.** Seto WK, Hui RWH, Mak LY, *et al.* Association Between Hepatic Steatosis, Measured by Controlled Attenuation Parameter, and Fibrosis Burden in Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:575-583.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.044.
- 162.** Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, *et al.* Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017 May 16;16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x.
- 163.** Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80:896-903.
- 164.** Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients* 2019;11:2454. doi:10.3390/nu11102454

- 165.** Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:765-77. doi: 10.1111/apt.13549.
- 166.** Son SW, Song DS, Chang UI, Yang JM. Definition of Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel)* 2021;11:349. doi: 10.3390/life11040349.
- 167.** Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2016;388(10049):1081-1088. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
- 168.** Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82:128-37. doi: 10.1093/ptj/82.2.128.
- 169.** Studenski SA, Peters KW, Alley DE, *et al.* The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 May; 547-58. doi: 10.1093/gerona/g010.
- 170.** Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859-67. doi: 10.1002/hep.22878.
- 171.** Tai DI, Tsay PK, Chen WT, *et al.* Relative roles of HBsAg seroclearance and mortality in the decline of HBsAg prevalence with increasing age. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1102-1109.
- 172.** Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma M.M., *et al.* Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplant* 2012;18:1209-1216. doi:10.1002/lt.23495.
- 173.** Tandon P, Montano-Loza AJ (Editores). Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis - The Basics, the Challenges, and the future. Editora: Springer. ISBN 978-3-030-26225-9. doi.org/10.1007/978-3-030-26226-6.
- 174.** Terjimanian MN, Harbaugh CM, Hussain A, *et al.* Abdominal adiposity, body composition and survival after liver transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:289-94. doi: 10.1111/ctr.12688.
- 175.** Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
- 176.** Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962; 335: 180–210.
- 177.** Tsien C, Garber A, Narayanan A, *et al.* Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29:1250-1257. doi:10.1111/jgh.12524.
- 178.** Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014 May. 1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
- 179.** Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, *et al.* Obesity as a Disease. *Med Clin North Am* 2018;102(1):13-33.
- 180.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology* 2006;44:769; author reply 769-70. doi: 10.1002/hep.21334.
- 181.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6. doi: 10.1002/hep.21669..
- 182.** van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, *et al.* A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018;68:707-714. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.030.

- 183.** Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, *et al.* Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med* 2019;381(9):803-815. doi: 10.1056/NEJMoa1902824.
- 184.** Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
- 185.** Viganò M, Valenti L, Lampertico P, *et al.* Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013;58:1245-52. doi: 10.1002/hep.26445.
- 186.** Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clin Nutr* 2021;40:4422-4429. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.005.
- 187.** Wang MF, Wan B, Wu YL, *et al.* Clinic-pathological features of metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2021;27:336-344. doi: 10.3748/wjg.v27.i4.336.
- 188.** Wang MM, Wang GS, Shen F, Chen GY, Pan Q, Fan JG. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors. *Dig Dis Sci* 2014;59:2571-2579.
- 189.** Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J* 2019;40:475.
- 190.** Wong GL, Chan HL, Yu Z, *et al.* Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B-a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:883-93. doi: 10.1111/apt.12658.
- 191.** Wong GL, Wong VW, Choi PC, *et al.* Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009;58:111-7. doi: 10.1136/gut.2008.157735.
- 192.** Wong VW, Wong GL, Chu WC, *et al.* Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol* 2012;56:533-540.
- 193.** World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO; 2015. Acesso: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-bguidelines/en/>
- 194.** World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017 (WHO, Geneva, 2017). Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11; 1118-29. doi: 10.1056/NEJMra031087. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Sep 16;351. PMID: 15014185.
- 195.** World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee Geneva: WHO; 1995. [World Health Organization technical report series 854]
- 196.** World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar.
- 197.** Ximenes RA, Pereira LM, Martelli CM *et al.* Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saude Publica* 2010 Sep. 1693-704. doi: 10.1590/s0102-311x2010000900003. PMID: 20877930.
- 198.** Yao J, Zhou L, Hua X, Kong M, Chen Y, Duan Z. Effects of nucleos(t)ide analogs on body composition in HBV-infected men: An age- and BMI-matched, cross-sectional study. *Nutrition* 2016;32(11-12):1206-10. doi: 10.1016/j.nut.2016.04.001.
- 199.** Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, *et al.* Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:635-646.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.027.

- 200.** Yilmaz B, Koklu S, Buyukbayram H, *et al.* Chronic hepatitis B associated with hepatic steatosis, insulin resistance, necroinflammation and fibrosis. *Afr Health Sci* 2015;15:714-8. doi: 10.4314/ahs.v15i3.3.
- 201.** Yip TC, Wong VW. Editorial: central obesity is a risk factor for hepatocellular carcinoma in Asian patients with chronic hepatitis B on anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:722-723. doi: 10.1111/apt.16498.
- 202.** Yip TF, Wong GH, Chan HY, *et al.* HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019;70:361-370. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.014
- 203.** Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11–20.
- 204.** Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- 205.** Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal A, *et al.* From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2020; published online June 16. <https://doi.org/10.1002/hep.31420>.
- 206.** Yun JW, Cho YK, Park JH, *et al.* Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment-naïve chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:878-83. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01976.x.
- 207.** Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, *et al.* Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018 Jun 7;4:18035.
- 208.** Yuen LKW, Littlejohn M, Duchêne S, *et al.* Tracing Ancient Human Migrations into Sahul Using Hepatitis B Virus Genomes. *Mol Biol Evol* 2019;36:942-954. doi.org/10.1093/molbev/msz021.
- 209.** Yu MW, Shih WL, Lin CL, *et al.* Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol* 2008;26:5576-82. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1075.
- 210.** Zamboni M, Armellini F, Harris T, *et al.* Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:111-5. doi: 10.1093/ajcn/66.1.111.
- 211.** Zamboni M, Macchi F, Nori N, Rossi AP. Sarcopenity Obesity. In Sarcopenia. Editores: Alfonso J. Cruz-Jentoft, John E. Morley. Editora: Wiley Blackwell. 2ª Edição (2021). ISBN: 978-1-119-59787-2.
- 212.** Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. *J Hepatol* 2007;46:700-7. doi: 10.1016/j.jhep.2006.09.018.
- 213.** Zhang J, Lin S, Jiang D, *et al.* Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? *Liver Int* 2020;40:496-508. doi: 10.1111/liv.14369.
- 214.** Zhong GC, Wu YL, Hao FB, *et al.* Current but not past hepatitis B virus infection is associated with a decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease in the Chinese population: a case-control study with propensity score analysis. *J Viral Hepat* 2018;25:842-852.
- 215.** Zhu L, Jiang J, Zhai X, *et al.* Hepatitis B virus infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Liver Int* 2019;39:70-80. doi: 10.1111/liv.13933.
- 216.** Zhu Y, Yang Q, Lv F, Yu Y. The Effect of Hepatosteatosis on Response to Antiviral Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:1096406. doi: 10.1155/2017/1096406.

7.0 RESULTADOS NA FORMA DE APRESENTAÇÃO DE ARTIGOS



The Potato Eaters (Dutch: *De Aardappeleters*)

Vincent Van Gogh, 1885

7.1. Primeiro artigo

Short communication

Chronic hepatitis B and sarcopenic obesity overlapping: common road to metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease - A case report

Cecy Maria de Lima Santos^{a,b}(ORCID,0000-0003-4452-4298)

Matheus Duarte Brito^{b,c} (ORCID,0000-0002-1296-6705)

Gifone Aguiar Rocha^d (ORCID, 0000-0002-1858-3166)

Luciana Diniz Silva^{a,b,e} * (ORCID, 0000-0003-0061-7361)

Authors' affiliations

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

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

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

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

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

***Corresponding author,**

Luciana Diniz Silva*

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

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

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

SUMMARY

There is little data on the role played by different compartments of the human body, particularly, the interaction between skeletal muscle mass and fat mass in the development and progression of liver diseases in patients with chronic hepatitis B (CHB). The overlapping between sarcopenic obesity and CHB might be associated with hepatic steatosis advancement in HBV chronically infected patients. We would like to meticulously describe the clinical, metabolic and body composition features of a 48-year-old man with medical history of CHB affected by double burden malnutrition, metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) and hepatocellular carcinoma (CHC).

1. Introduction

Approximately, 257 million people were infected with chronic hepatitis B virus (HBV) [1] and, consequently, chronic hepatitis B (CHB) still represents a significant cause of chronic liver disease worldwide [1]. Although a potent antiviral therapy and efficacious vaccine, the rate of advanced liver disease and hepatic related deaths are projected to rise around the world over the following years [2]. This finding points to additional risk factors for fibrosis advancement other than HBV-related factors.

In chronic hepatitis C settings, metabolic and nutritional parameters have been robustly associated with adverse outcomes such as progression of liver fibrosis and development of hepatocellular carcinoma (HCC) [3]. Despite the risks and consequences associated with metabolic and nutritional issues in individuals with CHB [4,5], there is a paucity of data evaluating the skeletal muscle mass and fat mass, particularly, the crosstalk between these different compartments of the human body, metabolic parameters, and HBV-related factors before the development of cirrhosis and/or HCC [6].

Based on these findings, we would like to meticulously describe the clinical, metabolic and body composition features of a 48-year-old man with medical history of CHB who was referred to our outpatient clinic. Previous serological tests were positive for HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBe IgG and anti-HAV IgG. HCV, HIV1/2, Epstein-Barr and CMV, all were negative as well as V.D.R.L test. Initial HBV DNA detected on serum revealed a viral load of 12.600 IU/mL. He had received entecavir antiviral treatment for two years and the later HBV DNA was undetectable.

2. Case report

A 48-year-old man presented with two-month period of progressive fatigue, weakness, and depressive symptoms. Besides the diagnosis of CHB, two years earlier, he also was diagnosed with type 2 diabetes and blood hypertension. He received angiotensin-receptor inhibitors, metformin and statin. On physical examination, the body weight, waist circumference and body mass index (BMI) were 130 cm, 97,7 kg, 34.6 kg/m², respectively. Jaundice signs of chronic liver disease were not observed. No lower extremity oedema was detected. He had a distended, diffusely abdomen without ascites. No heart or lungs abnormalities were observed in the examination. In addition, no deformities, swelling, or tenderness were noted in his joints.

The laboratory tests revealed haemoglobin 10.7 g/dL, and leukocytosis 2.45 K/mm³. The platelet count was 46 K/mm³. Serum total bilirubin and aminotransferase levels were 0.75 mg/dL (n < 1.1 mg/dL) and [AST = 41 IU/L (n = 13 - 39 IU/L), ALT = 44 IU/L (n = 4 - 36 IU/L)], respectively. The alkaline phosphatase = 121 U/L (n < 100 U/L), gamma-glutamyltransferase = 310 (n = 5 - 55 IU/L) levels were increased whereas serum albumine levels = 4.84 g/dL (n = 3.5 to 5.5 mg/dL), prothrombin time 14.0 s (control = 14.4 s) and serum levels of urea, creatinine and electrolytes were within normal values.

Abdominal ultrasound confirmed irregular liver contour without signs of portal hypertension and portal vein thrombosis. Signs of liver steatosis were also observed as the presence of bright liver echo pattern with increased hepatorenal echogenicity ratio. The upper endoscopy showed thin gastroesophagic varices without signs of bleeding.

Concerning the body composition evaluation, using dual-energy x-ray absorptiometry, low appendicular lean soft tissue (ALST) index, ASLT adjusted for BMI, was identified according to the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus [7]. Furthermore, an elevated body fat percentage was verified (46,8%).

The diagnosis of sarcopenic obesity (SO) [8] and fatty liver were suggested based on patient's medical history, clinical and laboratory findings. He was followed rigorously by the interdisciplinary and multiprofessional team. To acquire a comprehensive and detailed description of all foods and beverages consumed, the nutritionist applied the 24-hour dietary recall. This report was characterized by high intake of carbohydrates and saturated fats. Despite all recommendations, his poor eating habits persisted. Two-month later, he presented abdominal pain, diarrhea, severe weight loss (>20 kg) and increased alpha fetoprotein serum levels. Heterogeneous area in the right hepatic lobe characterized by increased enhancement in the arterial phase and tumoral thrombosis of the right and left portal branches were observed by magnetic resonance imaging. The diagnosis of HCC was made, and the patient died 40 days after the initial symptoms.

Discussion

In regard to HBV infection scenario, a wide spectrum of clinical and pathological presentations has been observed ranging from totally asymptomatic to advanced stage of liver disease [1,2]. Although the current therapy has potent antiviral activity, some subgroups of patients with CHB

deserve active surveillance [6]. Among them, treatment-naïve patients with intrinsically low HBV viral load as well as those receiving nucleos(t)ide analogues with efficient virological suppression should be strictly followed [6]. Additional risk factors for fibrosis advancement other than HBV-related factors might influence the liver disease course.

Currently, the lifestyle is characterized by excessive food intake, decreased intensity of daily activities and a lack of physical exercise. These changes have also been verified in patients with chronic hepatic diseases. Altogether, overweight/obesity, insulin resistance and fatty liver contribute to the worsening of liver disease. Regarding the hepatic steatosis, recently, an expert panel proposed a new definition for metabolic dysfunction in the presence of liver disease, metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) [9]. Differently from the previous criteria for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the diagnosis of MAFLD is based on degree of metabolic derangement and does not need to exclude other aetiology of hepatic disease. However, in the absence of widespread consensus, the etymological debate on MAFLD vs NAFLD remains [10].

The clinical case presented here should be taken into account in the understanding of the double burden malnutrition that affects patients with CHB. Notably, additional risk factors for advanced liver-related outcomes should be investigated such as the interaction of HBV, metabolic and nutritional aspects. In this scenario, could the overlapping between sarcopenic obesity and CHB become a common road to MAFLD? This approach not only will provide an integrated knowledge translation, *i.e.*, research in practice settings and vice

versa but also it will contribute to earlier clinical and nutritional interventions by the interdisciplinary and multiprofessional team.

Reference

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49:179-189. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001.
3. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64. doi: 10.1053/jhep.2001.24432.
4. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:539-548. doi: 10.1002/hep.30857.
5. Khalili M, Kleiner DE, King WC, Sterling RK, *et al.*; and the Hepatitis B Research Network (HBRN). Hepatic Steatosis and Steatohepatitis in a Large North American Cohort of Adults with Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2021 Aug 1;116:1686-1697. doi: 10.14309/ajg.0000000000001257.
6. Seto WK. Chronic hepatitis B and metabolic risk factors: A call for rigorous longitudinal studies. *World J Gastroenterol* 2019;25:282-286. doi: 10.3748/wjg.v25.i3.282.
7. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, *et al.* 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/g010.
8. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x.
9. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
10. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, *et al.*; NAFLD Consensus Consortium. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021 Oct 27. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4.

7.2 Segundo artigo

Title page - Full length Article

ISSN1948-5182(online)

WorldJournalof Hepatology

WorldJHepatol2022August27;14(8):1530-1693



Publishedby

W

J

H

World Journal of Hepatology

Contents**Monthly Volume 14 Number 8 August 27, 2022****OPINION REVIEW****1530** Sexual dysfunctions and their treatment in liver diseases*Jagdish RK***MINI REVIEWS****1541** Long-term liver allograft fibrosis: A review with emphasis on idiopathic post-transplant hepatitis and chronic antibody mediated rejection*Vij M, Rammohan A, Rela M***1550** Outcomes of patients with post-hepatectomy hypophosphatemia: A narrative review*Chan KS, Mohan S, Shelat VG*

ORIGINAL ARTICLE**Basic Study**

- 1562** Assessment of circulating levels of microRNA-326, microRNA-424, and microRNA-511 as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Egyptians

Youssef SS, Elfiky A, Nabeel MM, Shousha HI, Elbaz T, Omran D, Marie MS, Elzahry MA, Abul-Fotouh A, Hashem A, Guda MF, Abdelaziz AO

Retrospective Cohort Study

- 1576** Missed opportunities for hepatitis C treatment at a tertiary care hospital in South Australia

Raja SS, Edwards S, Stewart J, Huynh D

- 1584** Survival outcomes and predictors of mortality, re-bleeding and complications for acute severe variceal bleeding requiring balloontamponade

Keung CY, Morgan A, Le ST, Robertson M, Urquhart P, Swan MP

Retrospective Study

- 1598** Simple diagnostic algorithm identifying at-risk nonalcoholic fatty liver disease patients needing specialty referral within the United States

Alkhouri N, Aggarwal P, Le P, Payne J, Sakkal C, Polanco P, Harrison S, Nouredin M

- 1608** Real-life multi-center retrospective analysis on nivolumab in difficult-to-treat patients with advanced hepatocellular carcinoma

De Wilde N, Vonghia L, Francque S, De Somer T, Bagdadi A, Staub E, Lambrechts J, Bucalau AM, Verset G, Van Steenkiste C

Clinical Trials Study

- 1621** Iohexol plasma and urinary concentrations in cirrhotic patients: A pilot study

Carrier P, Destere A, Giguet B, Debette-Gratien M, Essig M, Monchaud C, Woillard JB, Loustaud-Ratti V

Observational Study

- 1633** Higher cardiovascular risk scores and liver fibrosis risk estimated by biomarkers in patients with metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease

Salgado Alvarez GA, Pinto Galvez SM, Garcia Mora U, Cano Contreras AD, Durán Rosas C, Priego-Parra BA, Triana Romero A, Amieva Balmori M, Roesch Dietlen F, Martinez Vazquez SE, Mendez Guerrero IO, Chi-Cervera LA, Bernal Reyes R, Martinez Roriguez LA, Icaza Chavez ME, Remes Troche JM

- 1643** Prevalence of sarcopenia using different methods in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Almeida NS, Rocha R, de Souza CA, da Cruz ACS, Ribeiro BDR, Vieira LV, Daltro C, Silva R, Sarno M, Cotrim HP

- 1652** Metabolic-associated fatty liver disease is associated with low muscle mass and strength in patients with Chronic hepatitis B

Santos CML, Brito MD, Castro PASV, Vries TP, Viana NL, Coelho MPP, Malheiro OB, Bering T, Gonzalez MC, Teixeira R, Cambraia RD, Rocha GA, Silva LD

Randomized Controlled Trial

- 1667** Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: A pilot Randomized controlled trial

Maslennikov R, Efremova I, Ivashkin V, Zharkova M, Poluektova E, Shirokova E, Ivashkin K

CASE REPORT

- 1678** Secondary sclerosing cholangitis after critical COVID-19: Three case reports

Mayorquín-Aguilar JM, Lara-Reyes A, Revuelta-Rodríguez LA, Flores-García NC, Ruiz-Margáin A, Jiménez-Ferreira MA, Macías-Rodríguez RU

- 1687** Hemorrhagic colitis induced by trientine in a 51-year-old patient with Wilson's disease waiting for liver transplantation: A case report

Schult A, Andersson M, Asin-Cayuela J, Olsson KS

CORRECTION

1692 Authoraffiliationaddition:“HepatitisBvirusdetectedinpaper currenciesinadenselypopulatedcityofIndia:Ap
ossiblesourceofhorizontaltransmission?”

DasP,SupekarR,ChatterjeeR,RoyS,GhoshA,BiswasS

Contents*World Journal of Hepatology***Monthly Volume 14 Number 8 August 27, 2022****ABOUT COVER**

Editorial Board Member of *World Journal of Hepatology*, Dmitry Victorovich Garbuzenko, MD, PhD, DSc (Med), Professor, Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk 454092, Russia. garb@inbox.ru

AIMS AND SCOPE

The primary aim of *World Journal of Hepatology (WJH, World J Hepato)* is to provide scholars and readers from various fields of hepatology with a platform to publish high-quality basic and clinical research articles and communicate their research findings online.

WJH mainly publishes articles reporting research results and findings obtained in the field of hepatology and covering a wide range of topics including chronic cholestatic liver diseases, cirrhosis and its complications, clinical alcoholic liver disease, drug induced liver disease autoimmune, fatty liver disease, genetic and pediatric

liver diseases, hepatocellular carcinoma, hepatic stellate cells and fibrosis, liver immunology, liver regeneration, hepatic surgery, liver transplantation, biliary tract pathophysiology, non-invasive markers of liver fibrosis, viral hepatitis.

INDEXING/ABSTRACTING

The *WJH* is now abstracted and indexed in PubMed, PubMed Central, Emerging Sources Citation Index (Web of Science), Scopus, Reference Citation Analysis, China National Knowledge Infrastructure, China Science and Technology Journal Database, and Superstar Journals Database. The 2022 edition of Journal Citation Reports® cites the 2021 Journal Citation Indicator (JCI) for *WJH* as 0.52. The *WJH*'s CiteScore for 2021 is 3.6 and Scopus CiteScore rank 2021: Hepatology is 42/70.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Production Editor: Yi-Xuan Cai; **Production Department Director:** Xiang Li; **Editorial Office Director:** Xiang Li.

NAME OF JOURNAL

World Journal of Hepatology

ISSN

ISSN 1948-5182 (online)

LAUNCH DATE

October 31, 2009

FREQUENCY

Monthly

EDITORS-IN-CHIEF

Nikolaos Pyrsopoulos, Ke-Qin Hu, Koo Jeong Kang

EDITORIAL BOARD MEMBERS

<https://www.wjgnet.com/1948-5182/editorialboard.htm>

PUBLICATION DATE

August 27, 2022

COPYRIGHT

©2022 Baishideng Publishing Group Inc

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

<https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/204>

GUIDELINES FOR ETHICS DOCUMENTS

<https://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/287>

GUIDELINES FOR NON-NATIVE SPEAKERS OF ENGLISH

<https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/240>

PUBLICATION ETHICS

<https://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/288>

PUBLICATION MISCONDUCT

<https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/208>

ARTICLE PROCESSING CHARGE

<https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/242>

STEPS FOR SUBMITTING MANUSCRIPTS

<https://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/239>

ONLINE SUBMISSION

<https://www.f6publishing.com>

©2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved. 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA E-mail: bpoffice@wjgnet.com <https://www.wjgnet.com>



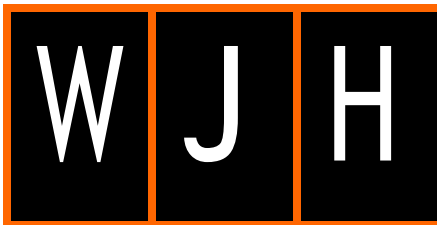
WJH <https://www.wjgnet.com>

115

August 27, 2022

Volume 14

Issue 8



Observational Study

Metabolic-

associated fatty liver disease is associated with low muscle mass and strength in patients with chronic hepatitis B

Cecy Maria de Lima Santos, Matheus Duarte Brito, Pedro Alves Soares Vaz de Castro, Thais Pontello de Vries, Nataly Lopes Viana, Marta Paula Pereira Coelho, Olívio Brito Malheiro, Tatiana Bering, Maria Cristina Gonzalez, Rosângela Teixeira, Rodrigo Dias Cambraia, Gifone Aguiar Rocha, Luciana Diniz Silva

Specialty type: Gastroenterology and hepatology

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

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent):

0 Grade B (Very good): 0

Grade C (Good): C, C Grade

de D (Fair):

0 Grade E (Poor): 0

P-

Reviewer: Sripongpun P, Thailand; Yin GQ, China

Received: June 5, 2022

Peer-review started: June 5, 2022

First decision: June 22, 2022

Revised: July 4, 2022

Accepted: August 15, 2022

Article in press: August 15, 2022

Published online: August 27, 2022



Cecy Maria de Lima Santos, Thais Pontello de Vries, Nataly Lopes Viana, Marta Paula Pereira Coelho, Rosângela Teixeira, Luciana Diniz Silva, Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Cecy Maria de Lima Santos, Matheus Duarte Brito, Pedro Alves Soares Vaz de Castro, Thais Pontello de Vries, Nataly Lopes Viana, Rosângela Teixeira, Rodrigo Dias Cambraia, Luciana Diniz Silva, Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Matheus Duarte Brito, Pedro Alves Soares Vaz de Castro, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Olívio Brito Malheiro, Department of Locomotor System, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Tatiana Bering, Department of Food and Nutrition, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá 78060-900, Mato Grosso, Brazil

Maria Cristina Gonzalez, Postgraduate Program in Health and Behaviour, Catholic University of Pelotas, Pelotas 96015-560, Rio Grande do Sul, Brazil

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

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

Corresponding author: Luciana Diniz Silva, MD, Associate Professor, Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av Alfredo Balena 190 s/245, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil. lucianadinizsilva@gmail.com

Abstract

BACKGROUND

Although the prognostic relevance of sarcopenia has been increasingly recognised in the context of liver disease, there is a paucity of data evaluating body composition in patients with chronic hepatitis B (CHB). Beyond virus-related factors, nutritional and metabolic aspects can be associated with skeletal muscle abnormalities in these patients and should not be disregarded.

AIM

To evaluate the association between components of sarcopenia and demographic, clinical, lifestyle, nutritional, and biochemical variables in CHB patients.

METHODS

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was used to assess muscle mass by quantifying appendicular lean mass (ALM) adjusted for body mass index (ALM_{BMI}). Muscle function was evaluated by hand grip strength (HGS) and the timed up and go test. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) was defined according to the criteria proposed by an international expert panel. A body shape index and the International Physical Activity Questionnaire were used to assess central obesity and physical activity level, respectively.

RESULTS

This cross-sectional study included 105 CHB outpatients followed at the tertiary care ambulatory centre (mean age, 48.5 ± 12.0 years; 58.1% males; 76.2% without cirrhosis; 23.8% with compensated cirrhosis). The DXA-derived fat mass percentage was inversely correlated with the ALM_{BMI} ($r = -0.87$) and HGS ($r = -0.63$). In the multivariable analysis, MAFLD, sedentarism and central obesity were positively and independently associated with low ALM_{BMI} . MAFLD and central obesity were independently associated with low HGS.

CONCLUSION

MAFLD and central obesity were associated with low muscle mass and strength in patients with chronic hepatitis B, independent of the liver disease stage.

KeyWords: Chronic hepatitis B; Appendicular lean mass; Muscle strength; Metabolic-associated fatty liver disease; Central obesity; Physical performance

©The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: Recently, the clinical significance of sarcopenia in hepatic disease has been increasingly recognised. In patients with chronic hepatitis B, metabolic-associated fatty liver disease and central obesity were associated with low muscle mass and strength. Metabolic and skeletal muscle abnormality appraisal should be encouraged among individuals chronically infected with hepatitis B virus.

Citation: Santos CML, Brito MD, Castro PASV, Vries TP, Viana NL, Coelho MPP, Malheiro OB, Bering T, Gonzalez MC, Teixeira R, Cambraia RD, Rocha GA, Silva LD. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with low muscle mass and strength in patients with chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 2022; 14(8):1652-1666

URL: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v14/i8/1652.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v14.i8.1652>

INTRODUCTION

Globally, approximately 462 million adults are underweight, whereas 1.9 billion are either overweight or obese [1,2]. In this scenario, according to the World Health Organization definition, the double burden of malnutrition is “characterized by the coexistence of undernutrition along with overweight, obesity or diet-related noncommunicable diseases, within individuals, households and populations, and across the life-course” [1,2]. Translating this definition into the hepatic disease context, several investigations

have demonstrated that malnutrition and overweight can simultaneously be present in a patient [3-8]. Malnutrition contributes to the development of skeletal muscle abnormalities [3,4]. The loss of skeletal muscle mass, function and performance is considered primary when it is associated with ageing itself, *i.e.*, primary sarcopenia; however, it can also be related to chronic diseases, *i.e.*, secondary sarcopenia [9,10].

Furthermore, abnormalities in muscle mass and function may coexist with obesity, resulting in sarcopenic obesity, which is associated with liver-related complications and adverse outcomes [5,6].

The interaction between skeletal muscle abnormalities and metabolic factors such as obesity, insulin

resistance and metabolic syndrome play a key role in the progression of liver fibrosis [5-8].

In real-world settings, researchers have identified an overlap between two or more factors associated with the progression of fibrosis in a substantial number of patients with cirrhosis [11-15]. Although in patients with chronic hepatitis B (CHB), long-term antiviral therapy is effective in discontinuing viral replication and reducing the development of cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma (HCC), subgroups of patients are still prone to fibrosis progression, even achieving virological sustained response with potent nucleos(t)ide analogue therapy [16-18]. This evidence sheds light on putative risk factors for fibrosis advancement other than hepatitis B virus (HBV)-related factors. Among these factors, host and environmental factors should be highlighted, such as nutritional and metabolic characteristics.

With respect to nutritional status, in a previous study including individuals chronically infected with HBV or hepatitis C virus (HCV), sarcopenia was identified in 7.1%, 11.8%, and 21.9% of noncirrhotic, compensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh A), and decompensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh B/C) patients, respectively [19]. More recently, Han and colleagues examined the influence of sarcopenia on liver fibrosis among 506 patients with CHB [7]. Sarcopenia was significantly associated with liver disease severity, especially among HBV-positive subgroups with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and liver steatosis [7]. Although secondary sarcopenia is a well-known predictor of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), the interaction between sarcopenia and CHB is poorly understood. On the other hand, in line with the increasing prevalence of NAFLD, the coexistence of HBV infection and fatty liver disease has frequently been identified worldwide [8,20].

Recently, an international expert panel outlined metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) as hepatic steatosis in the presence of overweight, diabetes, and/or a combination of other metabolic disorders [21]. In contrast to the previous criteria for the diagnosis of NAFLD, the diagnosis of MAFLD is based on the degree of metabolic derangement and does not require the exclusion of other aetiologies of hepatic disease [21]. The role of superimposed MAFLD in CHB progression is still unclear. Despite the risks and consequences associated with low muscle mass in subjects chronically infected with HBV, there is a paucity of data evaluating body composition in this population. Thus, the aim of this study was to investigate the association between components of sarcopenia and demographic, clinical, lifestyle, nutritional, and biochemical variables in patients chronically infected with HBV.

MATERIALS AND METHODS

This was a cross-sectional study comprising 105 consecutive outpatients who were aged > 18 years

with confirmed CHB diagnosis attending the Viral Hepatitis Outpatient Clinic, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil, between 2017 and 2020. Each patient met the inclusion criteria of the study for CHB as confirmed by the presence of specific HBV seromarkers and HBV-DNA.

The Viral Hepatitis Outpatient Clinic is an outpatient care ambulatory of a metropolitan tertiary teaching hospital that admits patients for the treatment of chronic viral hepatitis. All participants signed the informed consent form. The study was designed and conducted following the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais/UFMG (ETIC 0404.0.203.000-10; CAAE, 07761212.2.0000.5149).

Study population

All patients were screened for other hepatic diseases. The following patients were excluded from the study: those aged < 18 years; women who were pregnant or breastfeeding; those with hepatic encephalopathy, HBV/HCV or HBV/human immunodeficiency virus (HIV) coinfection; patient who had causes of liver disease other than HBV infection and advanced diseases such as chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease, and neoplasia, including HCC. Patients were also excluded if they were using drugs known to be associated with fatty liver disease.

Since fluid overload interferes with body composition assessment, the Child-Pugh-Turcotte score was assessed for each patient, and those with a Child-Pugh-Turcotte score > 7 points and/or decompensated cirrhosis were not included in the study [22,23]. The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological, and histological parameters [15]. Each patient underwent a detailed physical examination, particularly for the presence of bilateral lower extremity oedema and ascites. Additionally, all included patients had serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL and the absence of ascites confirmed by abdominal ultrasound.

Laboratory parameters

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

Diagnosis and classification of chronic hepatitis B virus infection

CHB infection was classified as recommended by the EASL Clinical Practice Guidelines [24]. HBeAg-positive or HBeAg-negative chronically infected patients who presented HBV DNA > 2000 IU/mL, ALT > 2 × upper limit of normal and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis during clinical follow-up were categorised as having CHB and underwent antiviral treatment [24]. All of them had undetectable HBV-DNA viral loads. Patients who were treatment-naïve with intrinsically low HBV viral load met the HBV chronic infection classification [24].

HBV status and HBV-DNA viral load were evaluated by chemiluminescence immunoassay (Ortho-Clinical Diagnostics™ VITROS™, Cumberland County, NJ) and a commercial test (Abbott Real Time HBV Viral Load, Lake Bluff, IL), respectively, according to the manufacturers' instructions.

Clinical comorbidities and metabolic derangement evaluation

Hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia and metabolic syndrome were redefined in accordance with international guidelines [25-28].

Hepatic steatosis was diagnosed as the presence of fatty liver determined by ultrasound and/or histological assessment. The diagnosis of liver steatosis on ultrasound was based on increased hepatic echogenicity, hepatic attenuation of the ultrasound beam and hepatorenal index [29-31].

In addition, the hepatic steatosis index (HSI), a quantitative method for the evaluation of fatty liver disease validated for patients with HBV, was calculated according to the following formula: $8 \times (\text{ALT}/\text{AST ratio}) + \text{BMI} (+2, \text{ if female}; +2, \text{ if diabetes mellitus})$ [32, 33].

MAFLD was defined according to the International Expert Consensus Statement [21].

Liver histological assessment

The METAVIR score was used to assess the severity of fibrosis and the degree of liver inflammation/activity [34]. The grading and staging of fatty liver were defined using criteria proposed by Brunt *et al.* [35] for histological lesions.

Lifestyle assessment

A current/past history of alcohol use was investigated as part of the lifestyle evaluation. Risky alcohol consumption was defined as a consumption of more than 20 g and 30 g of alcohol daily for women and men, respectively, for more than five years [36].

Participant habitual physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version validated for the Brazilian population [37]. Physical activity was dichotomised into normal [moderate-to-high categorical scale of IPAQ ≥ 600 metabolic equivalent of task (MET)-

min/wk] or low (<600 MET-min/wk). A trained person administered the questionnaires.

Anthropometry assessment and nutritional status

A nutritionist carried out all nutritional evaluations (C.M.L.S.). Weight and height were measured with a mechanical platform-type Filizola* (Filizola, São Paulo, Brazil). Light indoor clothing could be worn, excluding sweaters, belts, and shoes. We used Quetelet's formula to calculate BMI as a ratio between weight in kilograms and height in metres squared (kg/m^2), and for elderly subjects, we used the Lipschitz classification [38,39].

Waist circumference (WC) was measured in the horizontal plane midway between the lower rib cage and the upper iliac crest in the standing position with a nonstretchable tape (cm). Central obesity was diagnosed as waist circumference >102 cm in males and >88 cm in females [28].

“A body shape index” (ABSI), an indirect measure of central obesity, was calculated as $\text{WC}/(\text{BMI}^{2/3} \times \text{height}^{1/2})$ and expressed in $\text{m}^{11/6} \cdot \text{kg}^{-2/3}$ [40-42]. The original ABSI values were <0.1 and were multiplied by 1,000 to derive numbers on the order of magnitude of WC [42]. The fourth sex-specific quartile was used as the cut-off point to categorise the patients into the following groups: “higher ABSI” (>82.4 for men and >83.2 for women) and “nonhigher ABSI”.

Malnutrition was evaluated by using subjective global assessment (SGA). Patients were classified as follows: Nourished (SGA A), suspected to be malnourished or moderately malnourished (SGA B), and severely malnourished (SGA C) [43].

Evaluation of body composition

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 carried out by blinded assessors and interpreted by the same operator (O.B.M.). The analysis included whole-body DXA measurements as fat mass (FM) and appendicular lean mass (ALM) or appendicular lean soft tissue (ALST), which is the sum of the lean mass of the arms and legs (kg) [44]. ALM was adjusted for BMI (ALM_{BMI}), and patients in the first sex-specific quintile (< 0.767 for men and < 0.501 for women) were considered to have low ALM_{BMI} . The criteria were adapted from the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project consensus (FNIH Consensus) [10].

High DXA-derived FM was considered greater than 27.0% for men and 38.0% for women [45].

Handgrip strength assessment

Handgrip strength, used to evaluate 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 [46].

During handgrip strength measurement, we asked the patient to grip the dynamometer with maximum strength and hold the grip for 3 s. We collected three measurements from each hand in an alternating manner, and the maximum strength was defined as the greatest of the six measurements [46]. Handgrip strength was considered low when it was

< 30 kg for males and < 20 kg for females (1.0 SD below the mean of a reference Brazilian population) [47,48].

Timed up-and-go test

The timed up-and-go test (TUG) measures the time it takes an individual to stand up from an armchair, walk a distance of three metres, turn, walk back to the chair and sit down again [49]. Patients in the fourth age- and sex-specific quartile were considered to have low physical performance according to the TUG values [for both men and women (age in years), 20-29 years, 9 s; 30-39 years, 10 s; 40-49 years, 11 s; 50-59 years, 12 s. For men 60-80 years, 14 s and for women 60-80 years, 18 s] modified from Furlanetto *et al.* [50].

To improve the accuracy of the results, biochemical evaluation, abdominal ultrasound, liver biopsy, DXA, interview as well as lifestyle evaluation, anthropometric assessment and nutritional status were obtained from each patient at the time of her or his inclusion in the study.

Statistical analysis

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

The strength of the associations between FM and ALM_{BMI} and FM and HGS was analysed by Spearman's correlation. The correlation coefficient was interpreted as follows: 0.00-0.30 negligible, 0.30-0.50 Low, 0.50-0.70 moderate, 0.70-0.90 high and 0.90-1.00 very high [51].

Multiple logistic regression models were used to appraise the factors independently associated with the components of sarcopenia, low ALM_{BMI}, low HGS and low physical performance (dependent variables, categorised as 0, absent or 1, present). We selected the following independent variables: demographics (age and sex); anthropometrics (ABSI); stage of liver disease (with compensated cirrhosis and without cirrhosis); metabolic derangement (MAFLD); sedentary lifestyle (IPAQ < 600 MET-min/wk); and prescribed medications (polypharmacy). Associations were evaluated by univariate analysis, and all variables with *P* values < 0.20 were included in the full models of logistic regression. Odds ratios and 95% confidence intervals were used as estimates of the risk. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the adequacy of the models.

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

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

RESULTS

Characteristics of the study population

The baseline characteristics of the patients are summarised in [Table 1](#). The mean age of the patients was

48.5 ± 12.0 years, and 58.1% were men. At clinical follow-up, 61 (58.1%) and 44 (41.9%) patients met the criteria of CHB and HBV chronic infection, respectively [24]. Those categorised as CHB underwent antiviral treatment for at least 12 mo and had undetectable viral loads ([Table 1](#)). Out of 105 patients, 94 (89.5%) were diagnosed as HBeAg-negative, and 25/105 (23.8%) had compensated cirrhosis, which was more frequent in men than in women.

With respect to the nutritional data, ALM_{BMI} (0.882 ± 0.147 vs 0.589 ± 0.097; *P* < 0.001) and HGS (43.5 ± 11.0 vs 24.9 ± 4.8; *P* < 0.001) were significantly higher in men than in women. Women had a significantly higher mean BMI (27.4 ± 4.6 vs 25.5 ± 4.1 kg/m²; *P* = 0.02) and mean FM (40.9 ± 5.2 vs 26.7 ± 6.2; *P* < 0.001) than men. Most patients (98.1%) were well nourished according to the SGA [SGA = 103 and SGB = 2 (1.9%)]. No differences were observed in mean or median of waist circumference (90.3 ± 12.2 vs 89.9

± 12.2 cm; *P* = 0.87), ABSI [80.0 (77.0; 82.4) vs 78.9 (75.7; 83.2) (m^{11/6}.kg^{-2/3}); *P* = 0.37] or the timed up and go test [10.0 (8.9; 11.7) vs 10.0 (8.1; 10.9) (sec); *P* = 0.42] between men and women, respectively.

Table 1 Main characteristics of the patients with chronic hepatitis B according to sex ($n=105$)

Variables	Total ($n=105$)	Male ($n=61$)	Female ($n=44$)	P value
Demographic				
Age (yr) ¹	48.5±12.0	48.9±12.9	48.0±10.7	0.69
HBV infection				
HBeAg negative n (%)	94 (89.5)	52 (85.2)	42 (95.5)	0.12
HBeAg positive n (%)	11 (10.5)	9 (14.8)	2 (4.5)	
HBV-DNA log ₁₀ (IU)/mL ²	3.23 (2.59; 4.33)	3.66 (2.75; 5.12)	2.97 (2.53; 3.70)	0.05
Phases of HBV infection ³				
HBeAg-positive or -negative HBV chronic infection n (%)	44 (41.9)	19 (31.2)	25 (56.8)	0.008
HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B n (%)	61 (58.1)	42 (68.8)	19 (43.2)	
Time of HBV diagnosis (years) ²	13.0 (5.0; 19.0)	19.5 (15.0; 24.0)	8.0 (4.0; 15.0)	0.17
Antiviral therapy				
Entecavir n (%)	35 (33.3)	29 (47.6)	6 (13.6)	0.009
Tenofovir disoproxil fumarate n (%)	26 (24.8)	13 (21.3)	13 (29.6)	
Time of antiviral treatment (months) ²	36.0 (12.0; 60.0)	36.0 (12.0; 60.0)	39.0 (12.0; 49.5)	0.58
Stage of liver disease				
Without cirrhosis n (%)	80 (76.2)	37 (60.7)	43 (97.7)	<0.001
Compensated cirrhosis n (%)	25 (23.8)	24 (39.3)	1 (2.3)	
Child-Pugh-Turcotte score (A5/A6)	19/6	18/6	1/0	
Biochemical parameters ²				
Serum albumin, g/dL	4.4 (4.1; 4.6)	4.5 (4.2; 4.7)	4.2 (4.1; 4.5)	0.02
Clinical and metabolic abnormalities n (%)				
Blood hypertension	34 (32.4)	20 (32.8)	14 (31.8)	0.92
Diabetes mellitus	11 (10.5)	9 (14.8)	2 (4.5)	0.12
Dyslipidaemia	19 (18.1)	11 (18.0)	8 (18.2)	0.98
Overweight/obesity ⁴	60 (57.1)	31 (50.8)	29 (65.9)	0.12
Metabolic syndrome ⁵	19 (18.1)	10 (16.4)	9 (20.5)	0.59
Hepatic steatosis	40 (38.1)	27 (44.3)	13 (29.6)	0.13
Metabolic associated fatty liver disease ⁶	29 (27.6)	18 (29.5)	11 (25.0)	0.61
Polypharmacy ⁷	10 (9.5)	6 (9.8)	4 (9.1)	0.9
Lifestyle data n (%)				
Low IPAQ (<600 met-min/week)	65 (61.9)	38 (62.3)	27 (61.4)	0.92
Current alcohol consumption ⁸	7 (6.7)	4 (6.6)	3 (6.8)	1
Risk drinking consumption ⁹	3 (2.9)	2 (3.3)	1 (2.3)	1

¹mean ± SD.²Median [(interquartile range), 25th-75th percentile].³According to guidance The European Association for the Study of the Liver [24].⁴Body mass index (BMI) >25 (<60 yr) and BMI >27 (>60 yr).⁵The International Diabetes Federation worldwide definition of the metabolic syndrome [28]. ⁶Metabolic associated fatty liver disease according to an international expert consensus statement [21]. ⁷Defined as regular use of at least five medications.

⁸The median [interquartile range, 25th - 75th percentile] current alcohol intake per day was 7.9g (2.7-19.0) and 5.0g (0.6-10.5) for men and women, respectively.

^a>30 g per day for men and >20 g per day for women.

n: Number of subjects; HBV: Hepatitis B virus; HBeAg: Hepatitis B e-antigen; ALT: Alanine aminotransferase; γ -GT: γ -glutamyltranspeptidase; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (normal: ≥ 600 METs-min/wk). 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 nonnormal continuous variables, respectively.

Overweight/obesity (57.1%) was the most frequent clinical and metabolic abnormality, followed by hepatic steatosis (38.1%), blood hypertension (32.4%), dyslipidaemia (18.1%), metabolic syndrome (18.1%) and diabetes mellitus (10.5%). As an elevated prevalence of clinical and metabolic abnormalities was identified, the patients were categorised into non-MAFLD and MAFLD groups. MAFLD was diagnosed in 29 of 105 patients with CHB. Among these patients, 14 (48.2%) had overweight or obesity; 20.7% had overweight/obesity, hypertension and diabetes mellitus; 10.3% had overweight/obesity, hypertension and dyslipidaemia; 6.9% had overweight/obesity, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidaemia; 6.9% had hypertension and diabetes mellitus; 3.5% had hypertension and dyslipidaemia; and 3.5% had dyslipidaemia.

Concerning hepatic steatosis assessment, all patients underwent liver ultrasound evaluation, and liver biopsy was available in 41 patients (39%). In the MAFLD group, hepatic steatosis was diagnosed by ultrasound in 17/29 (58.6%) patients and by both histological analysis and ultrasound in 12 (41.4%) patients. The HIS [median (interquartile range, 25th-75th percentile)] was significantly higher in the MAFLD group [42.5 (37.6-44.8)] than in the non-MAFLD group [34.8 (30.9-40.4); $P < 0.001$].

Clinical characteristics of patients with or without muscle abnormalities

Out of 105 participants, 8 (7.6%) had low ALM_{BMI} and HGS combined, and 5 (4.8%) had low ALM_{BMI}, HGS and physical performance combined.

Patients with low ALM_{BMI} were older, had a higher prevalence of general or central obesity, high DXA-derived FM, low HGS, compensated cirrhosis, clinical and metabolic disorders, sedentary lifestyle and risky alcohol consumption (Supplementary Table 1). General or central obesity, high FM, low ALM_{BMI}, polypharmacy, and clinical and metabolic abnormalities were more frequent in patients with low HGS than in those without low muscle strength (Supplementary Table 2). There were no significant differences between low ALM_{BMI} (Figure 1A) and low HGS (Figure 1B) within different age range groups.

Polypharmacy tended to be more frequent in CHB patients with low physical performance (19.4%) than in those without abnormal functional performance (5.4%, $P = 0.06$) (Supplementary Table 3). Angiotensin-converting inhibitor, angiotensin-receptor blockers, amlodipine, amitriptyline, atenolol, carvedilol, diltiazem, entecavir, furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide, insulin, metformin, omeprazole, propranolol, spironolactone, statin and tenofovir

disoproxil fumarate were the medications used by the patients. None of the individuals taking statins had myalgia, muscle weakness or increased creatine phosphokinase.

Neither ALM_{BMI} nor muscle function was associated with antiviral therapy use. All patients with coexisting low ALM_{BMI} , HGS and physical performance had MAFLD, central obesity, sedentary lifestyle and high FM (Supplementary Table 4).

Correlation between DXA-derived fat mass percentage and muscle abnormalities

DXA-derived FM was inversely correlated with ALM_{BMI} ($r = -0.87$; $P < 0.001$) (Figure 2A) and HGS ($r = -0.63$; $P < 0.001$) (Figure 2B).

Liver necroinflammatory activity and muscle abnormalities

Neither ALM_{BMI} nor muscle function was associated with abnormal aminotransferase levels.

Factors associated with low appendicular lean mass adjusted for body mass index

In the univariate analysis, age, high ABSI, compensated cirrhosis, MAFLD and low IPAQ (< 600 MET-min/wk) were included (Table 2). High ABSI, MAFLD and sedentary lifestyle remained positively and independently associated with low ALM_{BMI} in the multivariable analysis (Table 2). In patients with hepatic steatosis, HSI was inversely correlated with ALM_{BMI} ($r = -0.50$; $P < 0.001$) (Figure 3A), and HSI was higher in patients with low ALM_{BMI} than in those without (Figure 3B).

Factors associated with low hand grip strength adjusted for body mass index

High ABSI, compensated cirrhosis, MAFLD and polypharmacy were included in the univariate analysis (Table 2). High ABSI and MAFLD remained positively and independently associated with low HGS in the univariate analysis (Table 2).

Factors associated with low physical performance

Age and polypharmacy were included in the univariate analysis (Table 2). Polypharmacy remained positively and independently associated with low physical performance in the multivariable analysis.

Table 2 Univariate and multivariable analyses of variables associated with skeletal muscle abnormalities and function in 105 patients with chronic hepatitis B

Variables	Univariate analysis					Multivariable analysis		
	Low ALM _{BMI}		OR	95%CI	Pvalue	OR	95%CI	Pvalue
	Present n=22	Absent n=83						
Male/Female n(%)	13(59.1)/9(40.9)	48(57.8)/35(42.2)	1.05	0.41-2.73	0.92	-	-	-
Age > 50yr	13(59.1)	33(39.8)	2.19	0.84-5.70	0.1	1.03	0.98-1.08	0.2
High ABSI (m ^{11/6} .kg ^{-2/3})	10(45.5)	16(19.3)	3.49	1.29-9.50	0.01	3.53	1.18-10.60	0.03
Compensated cirrhosis	9(40.9)	16(19.3)	2.9	1.06-7.96	0.03	1.64	0.51-5.27	0.41
MAFLD	11(50.0)	18(21.7)	3.61	1.35-9.68	0.008	3.81	1.30-11.19	0.02
Low IPAQ (<600 met-min/wk)	19(86.4)	46(55.4)	5.09	1.40-18.55	0.01	3.13	1.17-8.32	0.02
Polypharmacy ¹	4(18.2)	6(7.2)	2.85	0.73-11.17	0.21	-	-	-
Variables	Low HGS		OR	95%CI	Pvalue	OR	95%CI	Pvalue
	Present n=22	Absent n=83						
Male/Female n(%)	12(54.5)/10(45.5)	49(59.0)/34(41.0)	0.83	0.32-2.14	0.7	-	-	-
Age > 50 years	11(50.0)	35(42.2)	1.37	0.58-3.51	0.51	-	-	-
High ABSI (m ^{11/6} .kg ^{-2/3})	10(45.5)	16(19.3)	3.49	1.29-9.50	0.01	3.54	1.26-9.89	0.02
Compensated cirrhosis	8(36.4)	17(20.5)	2.22	0.80-6.15	0.12	1.45	0.46-4.55	0.53
MAFLD	10(45.5)	19(22.9)	2.81	1.05-7.50	0.04	2.85	1.02-7.91	0.04
Low IPAQ (<600 met-min/wk)	13(59.1)	52(62.7)	0.86	0.33-2.25	0.76	-	-	-
Polypharmacy ¹	5(22.7)	5(6.0)	4.59	1.19-17.63	0.02	3.13	0.74-13.22	0.12
Variables	Low physical performance		OR	95%CI	Pvalue	OR	95%CI	Pvalue
	Present n=31	Absent n=74						
Male/Female n(%)	17(54.8)/14(45.2)	44(59.5)/30(40.5)	0.83	0.36-1.93	0.66	-	-	-
Age > 50 years	21(67.7)	61(82.4)	0.45	0.17-1.17	0.1	0.69	0.46-1.05	0.08
High ABSI (m ^{11/6} .kg ^{-2/3})	7(22.6)	19(25.7)	0.84	0.32-2.27	0.74	-	-	-
Compensated cirrhosis	6(19.4)	19(25.7)	0.69	0.25-1.96	0.49	-	-	-
MAFLD	9(29.0)	20(27.0)	1.1	0.44-2.80	0.83	-	-	-
Low IPAQ (<600 met-min/wk)	21(67.7)	44(59.5)	1.43	0.59-3.47	0.43	-	-	-
Polypharmacy ¹	6(19.4)	4(5.4)	4.2	1.09-16.13	0.06	5.69	1.38-23.44	0.02

¹ Defined as regular use of at least five medications.

n: Number of patients; ALM_{BMI}: Low appendicular lean mass adjusted by body mass index; ABSI: A Body Shape Index; MAFLD: (Metabolic associated fatty liver disease) according to an international expert consensus statement [21]; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (normal: \geq 600 METS-min/wk); HGS: Hand grip strength.

DISCUSSION

Muscle abnormalities have been identified in 13.0% to 40.0% of patients with liver cirrhosis, and recent reports have recognised their clinical significance [4-8].

However, there are limited data evaluating the loss of muscle quantity and quality in patients with CHB [7].

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that MAFLD and central obesity are associated with muscle abnormalities in the setting of CHB. Patients chronically infected with HBV with MAFLD had a 3.8-fold increased risk of muscle wasting compared to those without MAFLD. We also found that patients with central obesity had a threefold increased risk of muscle abnormalities in comparison with patients without central obesity.

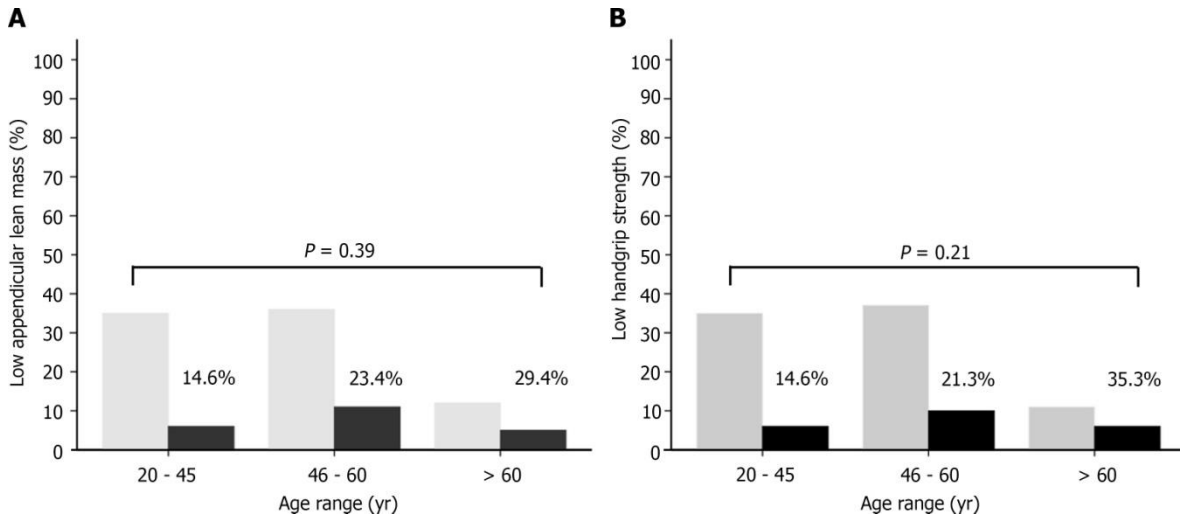


Figure 1 Mean percentage of patients chronically infected with hepatitis B virus. A: With low appendicular lean mass adjusted for body mass index (BMI); B: Low handgrip strength adjusted by BMI according to age range (Student's *t*-test, $P \leq 0.05$).

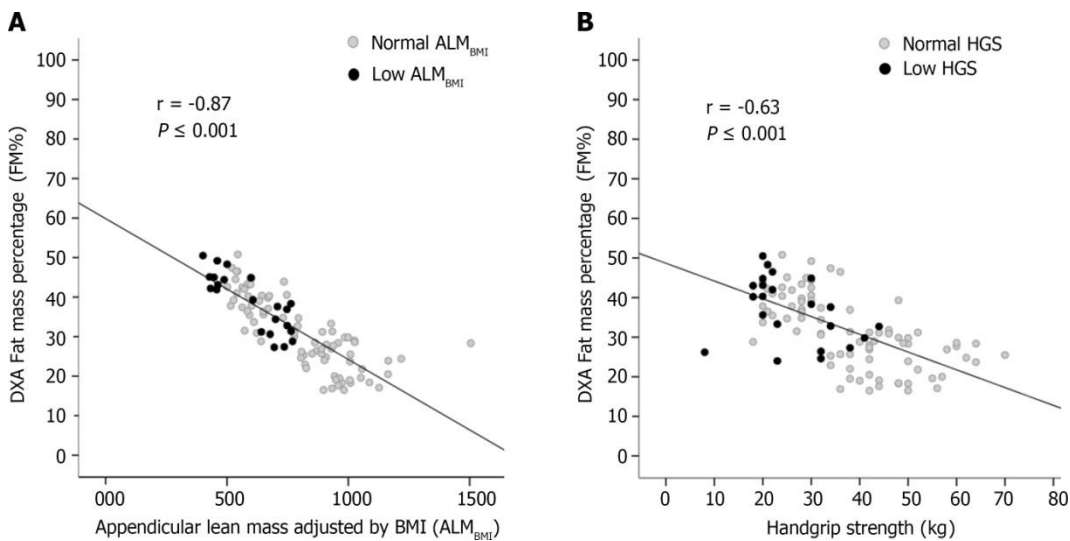


Figure 2 Correlation between Dual-energy X-ray absorptiometry-derived fat mass percentage and muscle abnormalities. A: Correlations between fat mass percentage and appendicular lean mass adjusted for body mass index; B: Correlation between fat mass percentage and handgrip strength in patients chronically infected with hepatitis B.

In the current study, all CHB patients had quiescent virological activity. Although the long-term risk factors for cirrhosis and HCC, such as elevated levels of ALT and high HBV viral load, were not verified in our patients, 27.6% of them fulfilled the MAFLD criteria [14,21,52]. Thus, the presence of overweight, obesity or diet-related noncommunicable diseases should not be disregarded.

Concerning patients with cirrhosis, recent studies have shown that the presence of both obesity and muscle abnormalities was associated with higher rates of mortality than either condition alone [5,6]. Myosteatosis, the infiltration of fat in skeletal muscle, has been associated with worse survival in cirrhotic patients compared to those with normal body composition [53]. In individuals with NAFLD, the presence of low muscle volume and high muscle fat has been associated with poor functional performance and metabolic comorbidities [53].

Conversely, investigations exploring muscle composition abnormalities in patients with CHB are scarce. Our findings are similar to those of a previous study reporting that the frequency of obesity was higher in CHB patients with muscle abnormalities than in those without this condition [7]. When the authors categorised the participants according to metabolic factors, a strong association between muscle abnormalities and advanced fibrosis was identified in patients with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and hepatic steatosis [7]. These data suggest that mechanisms associated with muscle abnormalities identified in patients with NAFLD/NASH could be found in patients chronically infected with HBV [8,53].

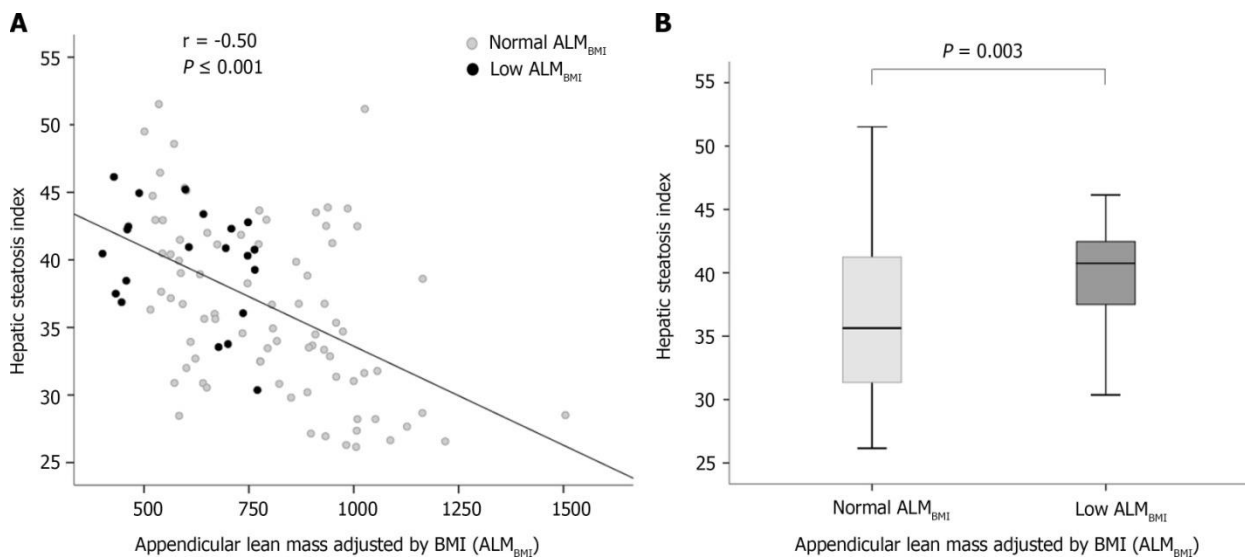


Figure 3 Factors associated with low appendicular lean mass adjusted for body mass index. A: Correlation between hepatic steatosis index and appendicular lean mass adjusted by body mass index in patients chronically infected with hepatitis B; B: Box plots representing the hepatic steatosis index. The upper and lower limits of the boxes represent the 75th and 25th percentiles, respectively; the horizontal bar across the box indicates the median, and the ends of the vertical lines indicate the minimum and maximum data values ($P=0.003$).

Regarding fatty liver disease, we must bear in mind the complexity of mechanisms implicated in skeletal muscle damage. Lee and colleagues identified that up to 12.0% of patients diagnosed with NAFLD had sarcopenia independent of obesity and insulin resistance, and approximately 30.0% of sarcopenic individuals without metabolic syndrome and obesity had NAFLD [54,55]. These results point to a bidirectional muscle-liver axis as a possible pathophysiological contributor to either non-hepatic- or hepatic-related complications. The mechanisms involved in muscle-liver crosstalk include insulin resistance, increased inflammation, myokines secreted by skeletal muscles, myostatin, adiponectin, vitamin D deficiency and physical inactivity [8]. Therefore, based on these facts, it remains of utmost importance to detect additional risk predictors, other than those related to HBV, for adverse liver and non-liver outcomes.

Given the relevance of metabolic derangement in the liver disease course, an expert panel proposed a new definition for metabolic dysfunction in the presence of liver disease, renaming NAFLD as MAFLD, which, unlike NAFLD, does not require the exclusion of other hepatic diseases [21]. Large longitudinal cohort investigations demonstrated that superimposed MAFLD, NAFLD and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in adults with CHB were associated with advanced fibrosis, necroinflammatory activity, liver-related complications and all-cause mortality [11-14].

Nevertheless, the impact of coexisting hepatic steatosis on HBV-related disease progression remains complex and controversial [20]. A recent investigation reported

that although coexisting fatty liver was observed in approximately 34.0% of CHB patients receiving HBV antiviral therapy, hepatic steatosis was associated with a low risk of HCC [56].

In our study, low physical performance was associated with polypharmacy. Recently, Venter and colleagues [57] observed a significantly greater weight gain in patients with HIV treated with dolutegravir plus two prodrugs of tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate), especially in combination with TAF, than in participants who were treated with the standard-care regimen. Translating this evidence into the CHB context, it is important to mention that prodrugs of tenofovir have been extensively used worldwide as first-line options and long-term therapy for patients with chronic HBV infection [24]. The effects of nucleos(t)ide analogues on body composition in HBV-infected individuals have scarcely been investigated. However, previous studies have demonstrated fat body increases and mitochondrial alterations with long-term antiviral treatment [58,59].

Limitations of our study were the inclusion of patients attending a referral centre, which may have made them not be representative of all patients with CHB, and the cross-sectional nature of our investigation that precluded the possibility of recognising any cause-effect relationship between adverse skeletal muscle status and the coexisting fatty liver in patients with CHB. In addition, a detail of DXA-derived measurements is their restraint in discerning any level of intramuscular fat infiltration. Furthermore, the inclusion of a control group of patients with MAFLD but without CHB should be assessed in a sequential investigation.

Although skeletal muscle abnormalities have been highly important in the course of chronic liver disease, there is no universal consensus to define and diagnose this condition in this population. Especially in patients with CHB, there is a need to endorse the definitions and cut-off values for

assessing muscle mass (quantity/quality) and function. Regarding issues related to coexisting liver steatosis and myosteatosis [8,56], body composition assessment could shed light on the interplay among muscle, adipose tissue and liver in patients with CHB [7,8,53].

CONCLUSION

In conclusion, MAFLD and central obesity were associated with muscle abnormalities in patients with CHB, independent of the stage of liver disease. These findings point to crosstalk between metabolic factors and skeletal muscle abnormalities in CHB. Both clinicians and researchers should emphasize the importance of holistic and integrated management of patients infected with HBV. The coexistence of CHB, muscle abnormalities, obesity, and metabolic dysregulation may be involved in the patho-physiology of nonhepatic- and hepatic-related outcomes. Thus, metabolic and skeletal muscle abnormality assessments should be encouraged among HBV-chronically infected individuals.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

Recently, the clinical significance of sarcopenia in hepatic disease has been increasingly recognised. However, in chronic hepatitis B patients, the factors linked to skeletal muscle abnormalities have scarcely been investigated. Among them, host and environmental factors, such as nutritional and metabolic characteristics, should be evaluated.

Research motivation

Sarcopenia was identified in 7.1%, 11.8%, and 21.9% of noncirrhotic, compensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh A), and decompensated cirrhotic (Child-Turcotte-Pugh B/C) patients, respectively. More recently, Han and colleagues observed that sarcopenia was significantly associated with liver disease severity, especially among hepatitis B virus (HBV)-positive subgroups with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and liver steatosis.

Research objectives

To investigate the association between components of sarcopenia and demographic, clinical, lifestyle, nutritional, and biochemical variables in HBV-chronically infected patients.

Research methods

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was used to assess muscle mass by quantifying appendicular lean mass (ALM) adjusted for body mass index (ALM_{BMI}). Muscle function was evaluated by hand grip strength (HGS) and the timed up and go test. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) was defined according to the criteria proposed by an international expert panel. A Body Shape Index and the International Physical Activity Questionnaire were used to assess central obesity and physical activity level, respectively.

Research results

This cross-sectional study included 105 chronic hepatitis B (CHB) outpatients followed at the tertiary care ambulatory centre (mean age, 48.5 ± 12.0 years; 58.1% males; 76.2% without cirrhosis; 23.8% with compensated cirrhosis). The DXA-derived fat mass percentage was inversely correlated with the ALM_{BMI} ($r = -0.87$) and HGS ($r = -0.63$). In the multivariable analysis, MAFLD, sedentarism and central obesity were positively and independently associated with low ALM_{BMI} . Central obesity was independently associated with low HGS. MAFLD and central obesity were independently associated with low HGS.

Research conclusions

Among patients with CHB, metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) and central obesity were associated with low muscle mass and strength. Metabolic and skeletal muscle abnormality appraisal should be encouraged among HBV-chronically infected individuals.

Research perspectives

Further large-scale case-control studies are needed to evaluate the role of MAFLD in HBV-chronically infected patients, including individuals with MAFLD but without CHB.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors appreciate all participants for their contribution to this study and the Outpatient Clinic of Viral Hepatitis staff of the Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

FOOTNOTES

Author contributions: All authors have made substantial contributions; Santos CML, Rocha GA, Silva LD, and Bering T designed the research (project conception, development of overall research plan, and study oversight); Santos CML, Malheiro OB, Brito MD, Castro PASV, Vries TP, Viana NL, Coelho MPP, and Cambraia RD conducted the research (data collection); Malheiro OB, Teixeira R, and Gonzalez MC provided essential materials for the research; Santos CML, Malheiro OB, Brito MD, Castro PASV, Vries TP, Viana NL, Coelho MPP, Cambraia RD, and Silva LD analysed the data or performed the statistical analysis; Santos CML, Rocha GA, and Silva LD wrote the paper; and Santos CML, Rocha GA, and Silva LD had primary responsibility for the final content; all authors critically revised the manuscript, agreed to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, and read and approved the final manuscript.

Supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, No. APQ-02320-18.

Institutional review board statement: The study was designed and conducted following the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais/UFMG (ETIC0404.0.203.000-10; CAAE, 07761212.2.0000.5149).

Informed consent statement: All study participants, or their legal guardian, provided informed written consent prior to study enrollment.

Conflict-of-interest statement: All authors report no conflict of interest.

Data sharing statement: No additional data are available.

STROBE statement: All authors have read the STROBE Statement checklist of items, and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE Statement checklist of items.

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

Country/Territory of origin: Brazil

ORCID number: Cecy Mariade Lima Santos 0000-0003-4452-4298; Matheus Duarte Brito 0000-0002-1296-6705; Pedro Alves Soares Vaz de Castro 0000-0002-1183-7610; Thais Pontello de Vries 0000-0002-0572-5911; Nataly Lopes Viana 0000-0002-2175-4034; Marta Paula Pereira Coelho 0000-0003-2074-8959; Olívio Brito Malheiro 0000-0001-8149-5698; Tatiana Bering 0000-0002-5288-6216; Rosângela Teixeira 0000-0003-2192-722X; Rodrigo Dias Cambraia 0000-0002-1481-3294; Gifone Aguiar Rocha 0000-0002-1858-3166; Luciana Diniz Silva 0000-0003-0061-7361.

S-Editor: Wang LL

L-Editor: A

P-Editor: Cai YX

REFERENCES

- 1 **World Health organization.**The double burden of malnutrition. Policy brief. Geneva: World Health Organization, 2017. [cited 20 April 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-17.3>
- 2 **NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).**Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; **387**: 1377-1396 [PMID:27115820 DOI:10.1016/S0140-6736(16)30054-X]
- 3 **Tandon P,** Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; **75** Suppl 1: S147-S162 [PMID:34039486 DOI:10.1016/j.jhep.2021.01.025]
- 4 **Dasarathy S,** Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; **65**: 1232-1244 [PMID:27515775 DOI:10.1016/j.jhep.2016.07.040]
- 5 **Eslam parast T,** Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis - The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018; **38**: 1706-1717 [PMID:29738109 DOI:10.1111/liv.13876]

- 6 **Montano-Loza AJ**, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, Esfandiari N, Ma M, Baracos VE. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; **7**:126-135 [PMID:27493866 DOI:10.1002/jcsm.12039]
- 7 **Han E**, Lee YH, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Han KH, Kim SU. Sarcopenia is associated with the risk of significant liver fibrosis in metabolically unhealthy subjects with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **48**:300-312 [PMID:29920701 DOI: 10.1111/apt.14843]
- 8 **Chakravarthy MV**, Siddiqui MS, Forsgren MF, Sanyal AJ. Harnessing Muscle-Liver Crosstalk to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; **11**:592373 [PMID:33424768 DOI:10.3389/fendo.2020.592373]
- 9 **Cruz-Jentoft AJ**, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; **48**: 16-31 [PMID: 30312372 DOI:10.1093/ageing/afy169]
- 10 **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 FNIIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; **69**: 547-558 [PMID:24737557 DOI:10.1093/gerona/glu010]
- 11 **van Kleef LA**, Choi HSJ, Brouwer WP, Hansen BE, Patel K, de Man RA, Janssen HLA, de Knegt RJ, Sonneveld MJ. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2021; **3**:100350 [PMID:34557660 DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100350]
- 12 **Khalili M**, Kleiner DE, King WC, Sterling RK, Ghany MG, Chung RT, Bhan AK, Rosenthal P, Lisker-Melman M, Ramachandran R, Lok AS; and the Hepatitis B Research Network (HBRN). Hepatic Steatosis and Steatohepatitis in a Large North American Cohort of Adults With Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2021; **116**: 1686-1697 [PMID: 33840726 DOI:10.14309/ajg.0000000000001257]
- 13 **Choi HSJ**, Brouwer WP, Zanfir WMR, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, Janssen HLA, Patel K. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2020; **71**:539-548 [PMID:31309589 DOI:10.1002/hep.30857]
- 14 **Kim D**, Kohn P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol* 2021; **75**:1284-1291 [PMID:34380057 DOI:10.1016/j.jhep.2021.07.035]
- 15 **Ginès P**, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; **398**:1359-1376 [PMID:34543610 DOI:10.1016/S0140-6736(21)01374-X]
- 16 **Lee SW**, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Nam HC, Sung PS, Nam SW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Han NI, Jang JW. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. *Gut* 2020; **69**: 1301-1308 [PMID: 31672838 DOI:10.1136/gutjnl-2019-318947]
- 17 **Chang TT**, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; **52**:886-893 [PMID:20683932 DOI:10.1002/hep.23785]
- 18 **Lee YB**, Moon H, Lee JH, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, Zoulim F, Lee J, Yoon JH. Association of Metabolic Risk Factors With Risks of Cancer and All-Cause Mortality in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2021; **73**: 2266-2277 [PMID:33140415 DOI:10.1002/hep.31612]
- 19 **Hiraoka A**, Michitaka K, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Yamago H, Suga Y, Tomida H, Miyamoto Y, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Ninomiya T, Hirooka M, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y. Sarcopenia and two types of presarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; **28**:940-947 [PMID:27232361 DOI:10.1097/MEG.0000000000000661]
- 20 **Zhang J**, Lin S, Jiang D, Li M, Chen Y, Li J, Fan J. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: conspirators or competitors? *Liver Int* 2020; **40**:496-508 [PMID:31903714 DOI:10.1111/liv.14369]
- 21 **Eslem A**, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratzliff V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; **73**: 202-209 [PMID: 32278004 DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039]
- 22 **Child CG**, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; **1**:1-85 [PMID:4950264]
- 23 **D'Amico G**, Pastal L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tinè F, Giannuli G, Traina M, Vizzini G, Politi F, Luca A, Virdone R, Licata A, Pagliaro L. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**:1180-1193 [PMID:24654740 DOI:10.1111/apt.12721]
- 24 **European Association for the Study of the Liver**. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; **67**:370-398 [DOI:10.1016/j.jhep.2012.09.013]
- 25 **Williams SB**, Mancía G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T,

- Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018
Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2018; **27**:314-340 [PMID:30380928 DOI:10.1080/08037051.2018.1527177]
- 26 **American Diabetes Association**. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care* 2018; **41**:S13-S27 [PMID:29222373 DOI:10.2337/dc18-S002]
- 27 **Catapano AL**, Grahani, DeBacker G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U,

- Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Monique Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Luis Zamorano J; Additional Contributor, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; **70**:115 [PMID:29389351 DOI: 10.1016/j.rec.2017.01.002]
- 28 **Alberti KG**, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**:1640-1645 [PMID:19805654 DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644]
- 29 **Meek DR**, Mills PR, Gray HW, Duncan JG, Russell RI, McKillop JH. A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Br J Radiol* 1984; **57**: 23-27 [PMID: 6704644 DOI:10.1259/0007-1285-57-673-23]
- 30 **Schwenzer NF**, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; **51**: 433-445 [PMID:19604596 DOI:10.1016/j.jhep.2009.05.023]
- 31 **Sberna AL**, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, Duveiller L, Denimal D, Loffroy R, Vergès B, Hillon P, Petit JM. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2018; **35**:368-375 [PMID:29247558 DOI:10.1111/dme.13565]
- 32 **Lee JH**, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, Lee HS. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; **42**: 503-508 [PMID:19766548 DOI:10.1016/j.dld.2009.08.002]
- 33 **Chang JW**, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Kim SU. Hepatic Steatosis Index in the Detection of Fatty Liver in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Antiviral Therapy. *Gut Liver* 2021; **15**: 117-127 [PMID:32066210 DOI:10.5009/gnl19301]
- 34 **Bedossa P**, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatol* 1996; **24**:289-293 [PMID:8690394 DOI:10.1002/hep.510240201]
- 35 **Brunt EM**, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2467-2474 [PMID: 10484010 DOI:10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x]
- 36 **U.S. Department of Agriculture**, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. [Cited 20 April 2022]. Available from: <https://www.dietaryguidelines.gov>
- 37 **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 [PMID:24905186 DOI:10.1123/jpah.2013-0031]
- 38 **World Health Organization**. Physical status, the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 2015. [cited 20 April 2022]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
- 39 **Lipschitz DA**. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994; **21**:55-67 [PMID:8197257]
- 40 **Biolo G**, Di Girolamo FG, Breglia A, Chiuc M, Baglio V, Vinci P, Toigo G, Lucchin L, Jurdana M, Pražnikar ZJ, Petelin A, Mazzucco S, Sittlin R. Inverse relationship between "abody shape index" (ABSI) and fat-free mass in women and men: Insights into mechanisms of sarcopenic obesity. *Clin Nutr* 2015; **34**: 323-327 [PMID: 24814384 DOI:10.1016/j.clnu.2014.03.015]
- 41 **Krakauer NY**, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012; **7**: e39504 [PMID:22815707 DOI:10.1371/journal.pone.0039504]
- 42 **Christakoudi S**, Tsilidis KK, Muller DC, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K, Söderberg S, Häggström C, Pischon T, Dahm CC, Zhang J, Tjønneland A, Halkjær J, MacDonald C, Boutron-Ruault MC, Mancini FR, Kühn T, Kaaks R, Schulze MB, Trichopoulos A, Karakatsani A, Peppas E, Masala G, Pala V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Agudo A, Sánchez MJ, Cirera L, Barricarte-Gurrea A, Amiano P, Memarian E, Sonestedt E, Bueno-de-Mesquita B, May AM, Khaw KT, Wareham NJ, Tong TYN, Huybrechts I, Noh H, Aglago EK, Ellingjord-Dale M, Ward HA, Aune D, Riboli E. A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Sci Rep* 2020; **10**:14541 [PMID:32883969 DOI:10.1038/s41598-020-71302-5]
- 43 **Detsky AS**, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; **11**: 8-13 [PMID: 3820522 DOI:10.1177/014860718701100108]
- 44 **Kim J**, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 378-383 [PMID: 12145010 DOI:10.1093/ajcn/76.2.378]
- 45 **Baumgartner RN**, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; **147**:755-763 [PMID:9554417 DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009520]
- 46 **Luna-Heredia E**, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005; **24**:250-258 [PMID:15784486 DOI:10.1016/j.clnu.2004.10.007]

- 47 **BudziareckMB**,PurezaDuarteRR,Barbosa-SilvaMC.Referencevaluesanddeterminantsforhandgripstrengthinhealthysubjects. *Clin Nutr* 2008;**27**:357-362[PMID:[18455840](#)DOI:[10.1016/j.clnu.2008.03.008](#)]
- 48 **AmaralCA**,AmaralTLM,MonteiroGTR,VasconcellosMTL,PortelaMC.Handgripstrength:Referencevaluesforadults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil. *PLoS One* 2019; **14**: e0211452 [PMID: [30703162](#)DOI:[10.1371/journal.pone.0211452](#)]

- 49 **Podsiadlo D**, Richardson S. The timed "Up&Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**:142-148 [PMID:1991946 DOI:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x]
- 50 **Furlanetto KC**, Correia NS, Mesquita R, Morita AA, do Amaral DP, Mont'Alverne DGB, Pereira DM, Pitta F, Dal Corso S. Reference Values for 7 Different Protocols of Simple Functional Tests: A Multicenter Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2022; **103**:20-28.e5 [PMID:34516997 DOI:10.1016/j.apmr.2021.08.009]
- 51 **Mukaka MM**. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012; **24**:69-71 [PMID:23638278]
- 52 **Lee MH**, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Illoeje UH, Lu SN, You SL, Wang LY, Chen CJ; R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013; **58**: 546-554 [PMID: 23504622 DOI:10.1002/hep.26385]
- 53 **Linge J**, Ekstedt M, Dahlqvist Leinhard O. Adverse muscle composition is linked to poor functional performance and metabolic comorbidities in NAFLD. *JHEP Rep* 2021; **3**:100197 [PMID:33598647 DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100197]
- 54 **Lee YH**, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Han KH. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology* 2016; **63**:776-786 [PMID:26638128 DOI:10.1002/hep.28376]
- 55 **Lee YH**, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, Kang ES, Han KH, Lee HC, Cha BS. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015; **63**:486-493 [PMID:25772036 DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.051]
- 56 **Fan R**, Niu J, Ma H, Xie Q, Cheng J, Rao H, Dou X, Xie J, Zhao W, Peng J, Gao Z, Gao H, Chen X, Chen J, Li Q, Tang H, Zhang Z, Ren H, Cheng M, Liang X, Zhu C, Wei L, Jia J, Sun J, Hou J; Chronic Hepatitis B Study Consortium. Association of central obesity with hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; **54**:329-338 [PMID:34157146 DOI: 10.1111/apt.16469]
- 57 **Venter WDF**, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *NEJM Med* 2019; **381**:803-815 [PMID:31339677 DOI:10.1056/NEJMoa1902824]
- 58 **Yao J**, Zhou L, Hua X, Kong M, Chen Y, Duan Z. Effects of nucleos(t)ide analogs on body composition in HBV-infected men: An age- and BMI-matched, cross-sectional study. *Nutrition* 2016; **32**: 1206-1210 [PMID: 27283043 DOI:10.1016/j.nut.2016.04.001]
- 59 **Madeddu G**, Soddu A, Mannu F, Muredda AA, Garruccio G, Bandiera F, Zaru S, Mura MS, Babudieri S. Body fat changes and mitochondrial alterations during HBV treatment: a warning for long-term administration. *J Infect* 2012; **65**:467-470 [PMID:22796021 DOI:10.1016/j.jinf.2012.07.002]



Published by **Baishideng Publishing Group
Inc**

1. 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

Help Desk:

<https://www.f6publishing.com/helpdeskhttp>

[ps://www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



8.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese de doutorado foi elaborada com o objetivo de responder à pergunta principal: “Avaliar se há associação entre anormalidades do tecido mole magro apendicular(ALST) e fatores intrínsecos do indivíduo com hepatite B crônica”. Com base em trabalhos prévios em que foram avaliados pacientes com DHGNA e em estudo pioneiro conduzido por Han *et al.* (2018) que incluía pacientes com hepatite B crônica, o foco foi dirigido para a associação entre sarcopenia e cirrose hepática. Contudo, fomos surpreendidos ao analisar a composição corporal dos pacientes cronicamente infectados pelo HBV, pois a sarcopenia pelo critério por nós escolhido estava inserida no contexto de porcentagem de gordura elevada, circunferência da cintura acima da normalidade e alterações metabólicas relevantes. De fato, a composição corporal dos pacientes com hepatite B se assemelhava ao que foi identificado na população brasileira no momento atual. Ainda, foi demonstrado que o sedentarismo foi significativo nessa população. Nesse contexto, a atuação da equipe interdisciplinar e multiprofissional torna-se relevante.

Em adição aos fatores relacionados ao HBV, outros fatores de risco têm sido associados aos desfechos negativos da hepatite B crônica e à redução da resposta antiviral (SETO, 2019). Dentre eles destacam-se alterações metabólicas em que se incluem a esteatose hepática, o aumento do índice de massa corporal (sobrepeso/obesidade) e o *diabetes mellitus* tipo 2. Esses fatores podem assumir papel relevante em pacientes com atividade viral quiescente. Nesse universo, incluem-se, particularmente, pacientes virgens de

tratamento com carga viral (HBV-DNA) baixa como também àqueles em estágio em tratamento prolongado com terapia antiviral composta pelos análogos de nucleos(t)ídeos e evoluem com supressão virológica efetiva (SETO *et al.*, 2018).

ANEXOS e APÊNDICES**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.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO II

**Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

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

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


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APENDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO “Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)”.

O (a) Sr.(a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa **“Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)”**. Esse projeto tem como objetivo avaliar alguns fatores que podem alterar a qualidade de vida de pacientes com hepatite B crônica, que são atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Esses fatores são os seguintes: condição nutricional (obesidade, magreza, peso normal, estado de saúde do músculo) e alimentação; uso de álcool e tabaco; condições socioeconômicas; condição clínica; capacidade de exercer atividade física. Ao participar da nossa pesquisa, serão feitas as seguintes etapas: a). Avaliação nutricional: coletaremos dados como peso, altura, medidas corporais, medidas das pregas cutâneas (da pele), circunferências da cintura e da panturrilha, bioimpedância (avaliar músculo e gordura do seu organismo), dinamometria (avaliar a saúde do músculo)] e hábitos alimentares (como é constituída a sua alimentação); b). Avaliação dos ossos e dos músculos pelo exame de densitometria óssea/composição corporal, o qual avalia ao mesmo tempo a saúde dos ossos e dos músculos e a quantidade de gordura do seu corpo. A única contraindicação para esse exame é a gravidez devido ao uso de radiação ionizante durante o exame. A dose de radiação usada é 200 vezes menor que a radiação usada para uma radiografia de tórax convencional. Ainda, serão coletados 10ml de sangue para estudo das defesas do seu organismo e o único incômodo será o da punção venosa. A única finalidade desse exame é a coleta de dados para essa pesquisa, a amostra de seu sangue será descartada após realizarmos os procedimentos não sendo aproveitada para outros experimentos de qualquer natureza. Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo. A participação é voluntária e este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sendo garantida a continuidade do tratamento, mesmo não aceitando a participar da pesquisa. Se você tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pela pesquisa pelo telefone (31) 99903-6988 e pelos e-mails lucianadinizsilva@gmail.com/santos.cecy@gmail.com ou com o Comitê de Ética em Pesquisas para esclarecimento das questões éticas relacionadas à pesquisa, pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br e pelo endereço Av. Antônio Carlos,

6627- Unidade Administrativa II- 2º andar- Sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP: 31270-091 ou pelo telefone 31 3409-4592.

O participante e o pesquisador assinarão duas vias iguais, ficando uma via com o participante e a outra com o pesquisador.

Pesquisadores Responsáveis: Cecy Maria Lima Santos e Dra. Luciana Diniz Silva;

Instituição a que pertence os Pesquisadores Responsáveis: Universidade Federal de Minas Gerais.

Telefones para contato: (31)99903-6988; (31)988054393 (31) 3409- 9933

Assino este termo de consentimento em concordância para participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

APENDICE II

Subprojeto: “Prevalência de sarcopenia em pacientes com hepatite B crônica: indivíduos tratados e não tratados com análogos de nucleos(t)ídeos”.

Projeto (COEP-ETIC 55036216.6.0000.5093): **“Avaliação do estado nutricional, da massa óssea, de mediadores inflamatórios e da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite B crônica (tratados e não tratados com terapia antiviral)**

Nome: _____
DN: _____ Data: _____
Sexo: ____ Idade: ____ Prontuário AHEV: _____
Nº projeto: NOD ____/201 ____ Nº LAB: _____

PACIENTE:
Endereço: _____
CEP: _____ Telefone: _____ Celular: _____
Email: _____
Profissão: _____
Ocupação atual: _____
Renda mensal familiar: ____ 1 A 2 SALÁRIOS ____ 3 A 4 SALÁRIOS ____ 5 a 6 SALÁRIOS ____ MAIS DE 7 SALÁRIOS
Nº pessoas na casa: _____

Escolaridade:

() analfabeto () 1º grau incompleto () 1º grau completo () 2º grau incompleto () 2º grau completo () 3º grau incompleto () 3º grau completo **Anos de estudo:** _____

Estado Cívil : () casado () amasiado () solteiro () divorciado () viúvo

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: _____

—

ALCOOLISMO

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

DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE E FREQUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL

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

INGESTA ALCOÓLICA

TIPO DE BEBIDA: _____

FREQUÊNCIA: _____

VOLUME: _____

CONSUMO MÉDIO: _____

qtd de álcool (mL) x teor alcoólico da bebida x 0,8 (D do
álcool)

100

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

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: _____ Tempo de uso: _____

MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS	DOSAGEM	TEMPO DE USO	INÍCIO DO USO

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

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

IMC (Kg/m²): _____ Classificação: _____

% perda de peso: _____ Classificação: _____

Circunferência de **Cintura** (cm): _____ Classificação: _____

Abdutor: _____

Índice de **Adiposidade** Corporal: _____ Circunferência do **Braço** (cm): _____

Classificação: _____ Classificação em percentil: _____

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

Classificação: _____ Área Gordurosa do Braço (AGB): _____ Classificação: _____

Circunferência da Panturrilha: _____

Classificação: _____

Pregas cutâneas (mm):

PCT: _____ Classificação: _____

PCB: _____

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:** _____

AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR DE PREENSÃO MANUAL (DINAMOMETRIA)

Membro dominante () D () E

MEDIDAS	MEMBRO DOMINANTE
1ª medida de força de preensão	
2ª medida de força de preensão	
3ª medida de força de preensão	
Classificação	

TIME UP GO (TUG):

Classificação:

- a) < 20 segundos - baixo risco para quedas; b) De 20 a 29 segundos - médio risco para quedas;
c) 30 segundos ou mais - alto risco para quedas.



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 sentado 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	

AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA DO ESTADO NUTRICIONAL

A) Anamnese

1) Peso corporal

Mudou nos últimos 6 meses () sim () não

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

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

Peso atual _____ kg

Peso habitual _____ kg

Altura: _____ m

2) Ingestão alimentar (últimas 2 semanas)

_____ Sem alteração

_____ Alterada para:

___ dieta hipocalórica

___ dieta pastosa hipocalórica

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

___ jejum > 5 dias

___ mudança persistente > 30 dias

3) Sintomas gastrointestinais (últimas 2 semanas)

_____ sem alteração

_____ náusea

_____ vômitos

_____ diarreia

_____ anorexia/ disgeusia

_____ disfagia/ odinofagia

_____ distensão abdominal, dor abdominal

4) Capacidade funcional

_____ Sem disfunção (trabalho ótimo)

_____ Com disfunção

Duração: _____ semanas.

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

5) Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Diagnóstico primário _____

Demanda metabólica: ___ baixa ___ moderada ___ elevada.

B) Exame físico

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

_____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)

_____ perda muscular (quadríceps, deltóide)

_____ edema tornozelo

_____ edema sacral

_____ ascite

_____ anasarca

C) Avaliação subjetiva global (selecione uma)

_____ A = bem nutrido

_____ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido _____ C = gravemente desnutrido

